



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA  
CURSO DE MEDICINA**

**COINFECÇÃO HIV- CRIPTOSPORIDIÁSE: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

Gabrielle Cavalcante Rangel Oliveira

Parnaíba  
Novembro /2021

# **COINFECÇÃO HIV- CRIPTOSPORIDIÁSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada à UFDPAR, como requisito para obtenção de nota de TCC II. Sob orientação de Karina Rodrigues dos Santos.

Parnaíba  
Novembro /2021

---

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Biblioteca Professor Cândido Athayde  
Serviço de Processos Técnicos

O48c Oliveira, Gabrielle Cavalcante Rangel  
Coinfecção HIV- Criptosporidíase: uma revisão bibliográfica [recurso eletrônico] / Gabrielle Cavalcante Rangel Oliveira. – 2021.  
1 Arquivo em PDF.

TCC (Curso de Medicina) - Universidade Federal do Delta do Parnaíba,  
2021.  
Orientação: Prof<sup>ª</sup>. Karina Rodrigues dos Santos

1. HIV. 2. Coinfecção pelo HIV. 3. Criptosporidiose. I. Título.

CDD 616.979 2

## RESUMO

**Introdução:** A epidemia mundial de HIV/Aids ainda constitui relevante problema de saúde pública e atrelada a ela estão inúmeras infecções oportunistas, que provocam quadros graves em imunodeprimidos. Entre esses patógenos está o *Cryptosporidium spp.* **Objetivo:** O presente trabalho se propõe a discorrer sobre a coinfeção HIV-criptosporidiose, abordando epidemiologia, forma de transmissão, quadro clínico, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa através de várias fontes de pesquisa como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Center for Biotechnology Information (NCBI) consultado pelo PUBMED, livros, teses de doutorado e mestrado publicados nos últimos 10 anos, com exceção de uma fonte publicada em 1995. **Conclusão:** Esforços contra a coinfeção HIV-criptosporidiose são necessários, visto que se trata de uma infecção de alta prevalência, prevenível, mas sem tratamento eficaz.

**Palavras-chave/Descritores:** HIV; coinfeção pelo HIV; criptosporidiose.

## ABSTRACT

**Introduction:** The global HIV/AIDS epidemic is still a relevant public health problem and linked to it are numerous opportunistic infections, which cause severe conditions in immunocompromised patients. Among these pathogens is *Cryptosporidium spp.* **Objective:** This study aims to discuss HIV-cryptosporidiosis co-infection, addressing epidemiology, form of transmission, clinical picture, risk factors, diagnosis and treatment. **Methodology:** A narrative bibliographic review was carried out through various research sources such as the Virtual Health Library (VHL), National Center for Biotechnology Information (NCBI) consulted by PUBMED, books, doctoral and master's theses published in the last 10 years, with exception from a source published in 1995. **Conclusion:** Efforts against HIV-cryptosporidiosis co-infection are necessary, as it is a highly prevalent, preventable infection without effective treatment.

**Keywords/Descriptors:** Cryptosporidiosis; HIV; HIV infections.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b><i>Introdução</i></b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b><i>Objetivos</i></b> .....	<b>6</b>
	2.1 Objetivo geral .....	6
	2.2 Objetivos específicos .....	6
<b>3</b>	<b><i>Justificativa</i></b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b><i>Método</i></b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b><i>Referencial teórico</i></b> .....	<b>8</b>
	5.1 Epidemiologia .....	8
	5.2 Forma de transmissão.....	11
	5.3 Quadro Clínico .....	14
	5.4 Fatores de risco.....	16
	5.5 Diagnóstico.....	21
	5.6 Tratamento.....	22
	5.7 Conclusão.....	24
<b>6</b>	<b><i>Referências bibliográficas</i></b> .....	<b>25</b>

## 1 Introdução

A AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome, em português, Síndrome da imunodeficiência adquirida) é causada por um retrovírus (família Retroviridae) do gênero *Lentivirus*, com uma espécie, o *human immuno- deficiency virus* (HIV), com dois tipos biológicos, HIV-1 e HIV-2. Esse vírus para se multiplicar utiliza material presente nos linfócitos t CD4 humanos, o que ativa uma resposta citotóxica deletéria. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode provocar uma grave disfunção do sistema imunológico, à medida que vão sendo destruídos os linfócitos T CD4+ (TAVARES e MARINHO, 2015, p.39).

Agravada a imunodepressão, o portador da infecção pelo HIV apresenta infecções oportunistas. As doenças oportunistas associadas à Aids podem ser causadas por vírus (citomegalovirose, herpes Simples, leucoencefalopatia multifocal progressiva), bactérias (tuberculose, complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, pneumonias, salmonelose, protozoários (toxoplasmose, criptosporidíase, isosporíase), fungos (pneumocistose, candidíase, criptococose, histoplasmose) e certas neoplasias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Tais infecções ainda são motivo de grande preocupação visto que conferem maior morbidade e mortalidade ao grupo portador de HIV.

Uma das infecções oportunistas, sobre a qual o presente trabalho se propõe a discorrer é a criptosporidíase. O *Cryptosporidium* pertence ao filo Apicomplexa, ordem Eucoccidiida, subordem Eimeriina e família Cryptosporidiidae, há uma certa divergência na literatura recente quanto a esta classificação, tendo alguns autores classificado como pertencente à classe Gregarinomorpha, como uma nova ordem e subclasse de Gregarines (ABREU et al., 2019). Apresenta um diminuto oocisto (3 a 6 µm) resistente a ácido e às concentrações de cloro encontradas em água de beber e de piscina. A resistência ao cloro e a baixa dose infectante o tornam o patógeno entérico de maior potencial de contagiosidade atualmente conhecido (TAVARES e MARINHO, 2015, p.225). Tendo sido o causador do maior surto já documentado de doenças transmitidas pela água no mundo, que afetou cerca de 403.000 pessoas em Milwaukee, Wisconsin, em 1993, quando a maioria das mortes ocorreu em pacientes com AIDS (MACKENZIE et al., 1994; HOXIE et al., 1997)

Em pacientes com imunidade normal, a clínica da criptosporidíase se resume a uma diarreia autolimitada, no entanto, os imunocomprometidos podem desenvolver uma diarreia importante, irreversível, contribuindo para morte em consequência das graves alterações metabólicas ocorridas (REINA et al., 2016).

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

Este trabalho visa explicar o que as publicações abordam sobre epidemiologia, tratamento e diagnóstico; assim como apresentar os riscos relacionados à coinfeção criptosporidíase-HIV.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Conhecer a clínica, forma de transmissão e diagnóstico de criptosporidíase.
- Identificar os fatores de risco para uma coinfeção entre HIV-criptosporidíase, bem como o tratamento.
- Averiguar se há necessidade de maior atenção e esforços contra uma coinfeção HIV-criptosporidíase.
- Determinar as repercussões da coinfeção em estudo, bem como forma de evitar tais repercussões.

## **3 Justificativa**

A epidemia mundial de HIV/Aids ainda constitui relevante problema de saúde pública. Apesar dos inúmeros avanços conseguidos como com a terapia antirretroviral, o Brasil está distante da meta da UNAIDS que inclui 90% das infecções diagnosticadas, 90% destas em TARV (Terapia antirretroviral) vinculadas nos serviços, e 90% destas com controle virológico (90-90-90) com ambiciosa proposta de eliminação do HIV até 2030 (PEREIRA et al., 2019). Estudo recente realizado pelo autores, Guimarães et al. (2017) aponta que são preocupantes os dados sobre mortalidade por HIV/Aids no Brasil, e que o aumento da mortalidade é um forte indicador da ineficiência das políticas públicas para a prevenção e atenção ao HIV no país.

A criptosporidíase, como já afirmado anteriormente, possui consequências graves nessa população e embora sua transmissão (fecal-oral) seja facilmente prevenida com informação e bom saneamento básico, o que alguns estudos apontam é uma alta prevalência do protozoário e a desinformação que muito contribui para essas graves consequências.

O *Cryptosporidium* tem sido considerado em vários países o parasita intestinal mais importante, superando outros protozoários. A infecção por *Cryptosporidium* já foi relatada em mais de 60 países distribuídos nos seis continentes, acometendo pessoas entre 3 e 97 anos de idade (COVRE, 2009).

Estudos realizados em diversos países mostraram que a criptosporidiose tem uma prevalência média de 1% a 3% nos países desenvolvidos, e em países em desenvolvimento os índices podem variar de 5% a 10%, podendo atingir até 15% em algumas regiões. Em algumas regiões do Brasil, os índices chegam acima de 20% para crianças e indivíduos portadores da AIDS (LIMA, 2002). No entanto, esses números são incertos pois como Moura (2017) afirma o Brasil não possui dados sistematizados para esse parasito, sendo subestimado e negligenciado, tornando urgentes a identificação de casos e os relatos dos fatores de risco associados.

Dessa forma, o presente estudo se faz necessário ao atentar para a negligência à saúde da população imunocomprometida por HIV diante de um protozoário prevenível e prevalente, o *Cryptosporidium*.

#### **4 Método**

Utilizou-se para o desenvolvimento da pesquisa em questão uma ampla gama de conhecimentos e pensamentos já descritos na literatura sobre o tema proposto. Esta revisão teve como referencial teórico: artigos científicos, dissertações, teses e outros textos de cunho científico que fizeram abordagem do tema incluído neste trabalho. A seleção dos artigos foi realizada através de fontes de pesquisa como, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Center for Biotechnology Information (NCBI) consultado pelo PUBMED, dentre outras fontes relevantes, como livros que abordam o tema em questão. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos, periódicos, dissertações e teses como veículo; com um limite de tempo de publicações dos últimos 10 anos, com exceção

de revisão de 1995, adicionada pela sua importância na correlação entre pacientes com Aids e *Cryptosporidium*. As bibliografias foram consultadas nos idiomas português, inglês e espanhol. Para isso foram utilizados como descritores: “HIV”, “coinfecção pelo HIV” e “criptosporidiose” na BVS e “Cryptosporidiosis”, “HIV” e “HIV infections” no PUBMED. Para inclusão do material bibliográfico foi realizada uma leitura prévia dos resumos dos artigos coletados, para selecionar os relevantes para o presente estudo. Serão excluídos trabalhos que não contribuam para o entendimento da clínica, diagnóstico, tratamento e repercussões dessa coinfecção. O material escolhido foi lido minuciosamente, visando organizar os dados contidos em tópicos da revisão de literatura: epidemiologia, forma de transmissão, quadro clínico, fatores de risco, diagnóstico e tratamento.

## 5 Referencial teórico

### 5.1 Epidemiologia

Segundo a UNAIDS, 37,6 milhões [30,2 milhões-45,0 milhões] de pessoas estavam vivendo com HIV no mundo em 2020, apenas 27,4 milhões [26,5 milhões-27,7 milhões] tiveram acesso ao tratamento e 690 mil [480 mil-1 milhão] de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS em 2020.

As infecções oportunistas (IOs) são uma das causas existentes identificadas que agravam a condição dos pacientes infectados pelo HIV. Destes, os parasitas desempenham um papel importante como IOs e são uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade em pacientes com HIV / AIDS. Dentre eles, está o *Cryptosporidium* spp.

A prevalência de *Cryptosporidium* em pacientes imunocompetentes varia amplamente de 0% a 10%, dependendo da condição socioeconômica do país. A prevalência de *Cryptosporidium* na população imunocompetente foi estimada em não mais do que 1% em países de alta renda e 5% a 10% em países de baixa renda. Vários estudos investigaram a prevalência de *Cryptosporidium* em pacientes HIV-positivos e relataram uma ampla gama de estimativas em diferentes cenários (CHECKLEY et al., 2015).

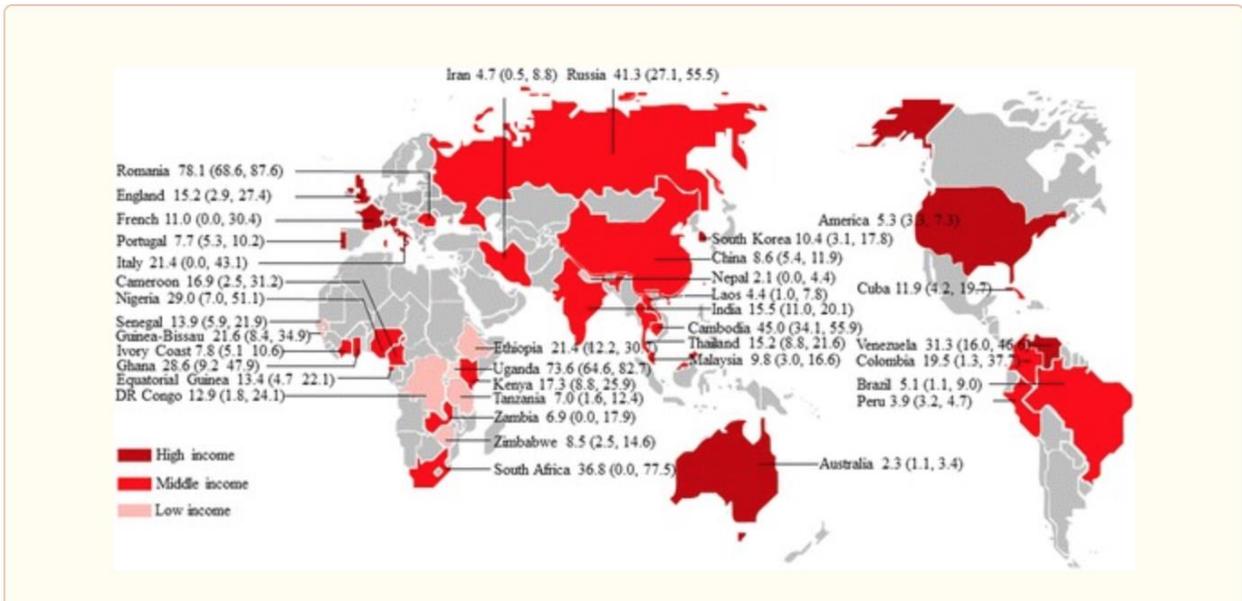
Com um número total de 36 milhões de pacientes infectados pelo HIV e 11,2% de prevalência de coinfecção de *Cryptosporidium* com HIV, estima-se que aproximadamente

4 milhões de pacientes HIV estejam infectados com *Cryptosporidium* em todo o mundo (AHMADPOUR et al., 2020).

Wang et al. (2018) realizou uma revisão sistemática com metanálise para estudo da prevalência infecção por *Cryptosporidium*, microsporidia e *Isospora* em pessoas infectadas pelo HIV. Nessa pesquisa, foram identificados 131 estudos realizados em 36 países, incluindo cinco países da Europa Ocidental e Central e da América do Norte, 15 da África Subsaariana, quatro da América Latina e Caribe, dois da Europa Oriental e Ásia Central, nove da Ásia e Pacífico e um do Oriente Médio e Norte da África, sendo, 16 desses estudos realizados em países de baixa renda, 76 foram em países de renda média e 14 foram em países de alta renda, incluindo um total de 43.218 pacientes infectados pelo HIV. Como resultado, foi calculado uma prevalência combinada de 14,0% (3283 / 43.218; IC 95%: 13,0-15,0%) para *Cryptosporidium*.

Esse mesmo estudo encontrou uma baixa prevalência de infecção por microsporidia e *Isospora* em países de alta renda, e uma alta prevalência de infecção por *Cryptosporidium* e *Isospora* na África Subsaariana. Além disso foi detectada uma alta prevalência de *Cryptosporidium*, microsporidia e *Isospora* em pacientes com diarreia (Figuras 1 e 2) (WANG et al., 2018).

**Figura 1.** Mapa da infecção por *Cryptosporidium* em pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo. Prevalência de porcentagem combinada e IC de 95% são mostrados para cada país.



Fonte: Wang et al. (2018)

**Figura 2.** Prevalência combinada de *Cryptosporidium* em pacientes HIV-positivos e análises de subgrupo

Pooled prevalence of *Cryptosporidium* infection in HIV-infected patients

	No. of studies	No. of HIV-infected patients	No. of patients with <i>Cryptosporidium</i> co-infection	Prevalence of <i>Cryptosporidium</i> co-infection (95% CI) (%)	Heterogeneity P-value	I <sup>2</sup> (%)	Univariate meta-regression Coefficient (95% CI) (%)	P-value
Region							0.20 (0.01–0.38)	0.039
Western and central Europe and North America	10	28,283	1042	7.3 (5.4–9.2)	< 0.0001	97.0		
Sub-Saharan Africa	35	5313	1105	21.1 (16.1–26.1)	< 0.0001	98.5		
Asia and the Pacific	45	7529	896	12.6 (10.5–14.7)	< 0.0001	94.1		
Latin America and the Caribbean	10	1272	121	13.0 (7.3–18.7)	< 0.0001	94.0		
Middle East and North Africa	4	702	43	4.7 (0.5–8.8)	< 0.0001	88.1		
Eastern Europe and central Asia	2	119	76	60.1 (24.1–96.1)	< 0.0001	94.4		
Income level					< 0.0001		0.12 (-0.12–0.37)	0.328
Low income	16	2559	460	19.7 (13.3–26.1)	< 0.0001	96.6		
Middle income	76	11,559	1722	14.8 (13.3–16.4)	< 0.0001	97.5		
High income	14	29,100	1101	7.7 (6.0–9.5)	< 0.0001	96.2		
Patients with diarrhea					< 0.0001		0.19 (0.05–0.33)	0.009
Yes	34	4232	625	18.2 (14.6–21.7)	< 0.0001	97.3		
Mixed	66	37,517	2306	11.8 (10.6–13.0)	< 0.0001	96.7		
na	6	1469	352	29.4 (12.4–46.4)	< 0.0001	98.7		
Total	106	43,218	3283	14.0 (13.0–15.0)	< 0.0001	97.6		

Abbreviations: Yes, patients with diarrhea; Mixed, including patients with or without diarrhea; na, not applicable (parameter not provided)

Fonte: Wang et al. (2018)

Reforçando essa distribuição, uma metanálise de estudos entre 2000-2020 sobre a prevalência de *Cryptosporidium* no sul da África calculou prevalência geral de 16,8% (IC 95% 9,7–25,3) nos países da África Austral, sendo prevalência combinada de 25,2, 20,5 e 17,9% entre pacientes com HIV / AIDS, crianças e indivíduos com diarreia, respectivamente. A prevalência combinada foi mais alta na África do Sul e mais baixa no Zimbábue entre os indivíduos examinados. A prevalência combinada de *Cryptosporidium* spp. infecções em pacientes diarreicos foi maior em indivíduos de Botswana (17,6%), o que é significativamente diferente ( $X^2 = 9,337$ ;  $P = 0,002$ ) de sul-africanos (12,7%). Indivíduos sul-africanos com HIV / AIDS apresentaram a maior prevalência combinada de infecções por *Cryptosporidium* do que outros países. A alta prevalência de *Cryptosporidium* spp. infecções entre pacientes imunocomprometidos na África Austral mostraram que o patógeno é de importância significativa nesta região (OMOLABI et al., 2021).

Um estudo com uma amostra de 50 bovinos de três propriedades diferentes em Bom Jesus no Piauí mostrou que 60 % deles possuíam em suas fezes oocistos do gênero *Cryptosporidium*, sendo 5 animais com quadro diarreico e 25 assintomáticos. Este estudo chama atenção, uma vez que, mostra que a infecção em animais pode passar despercebida, tornando-os fontes de transmissão importante (DO Ó SANTOS et al., 2016).

Embora esta monografia por diversos momentos aborde a importância da coinfeção HIV-Criptosporidiose, percebe-se uma certa negligência em relação às doenças infecto parasitárias a nível global, como foi apontado por PISARSKI (2019) que criticou a OMS por não incluir a criptosporidiose na categoria das doenças tropicais negligenciadas, apesar de contribuir significativamente para a carga global de doenças, com uma estimativa de 8,37 milhões de DALYs de acordo com os dados de 2010.

## 5.2 Forma de transmissão

*Cryptosporidium* é um parasito coccidiano onipresente que infecta humanos e uma ampla variedade de animais domésticos e selvagens. O parasita é resistente a várias substâncias químicas e estresses ambientais, não tem especificidade para o hospedeiro,

tem um ciclo de vida direto e pode se propagar por autoinfecção, é excretado em grande número com as fezes e tem uma baixa dose infecciosa, isto é, precisa de uma baixa dose de contato para infectar. Esses fatores atribuem por sua disseminação e ubiquidade no meio ambiente (SHIMELIS et al., 2016).

A transmissão de *Cryptosporidium* é principalmente por via fecal-oral, bem como através de água e alimentos contaminados (cuja contaminação pode ocorrer em todas as etapas do processo de preparação dos alimentos, da fazenda à mesa), disseminação pessoa a pessoa e contato com animais infectados (SHIMELIS et al., 2016).

Além disso, achados de modelos animais, relatos de casos humanos e alguns estudos epidemiológicos sugerem que o *Cryptosporidium* também pode ser transmitido por inalação de gotículas aerossolizadas ou pelo contato com fômites contaminados pela tosse (SPONSELLER et al., 2014).

Um estudo analisando escarro de 824 pessoas em Uganda mostrou inclusive que a presença desse parasito no escarro pode ocorrer não apenas em imunossuprimidos como também em imunocompetentes. Esta população mostrou um resultado curioso de que das 824 amostras de escarro testadas, 24 (2,9%) eram positivas para *Cryptosporidium* e que essa prevalência foi menor em pessoas com HIV (1,3% versus 4,4% sem HIV,  $P = 0,028$ ) e maior naqueles com TB (Tuberculose) (6,8% versus 2,6% sem TB,  $p = 0,086$ ). Esses achados 1) confirmam que a infecção respiratória por *Cryptosporidium* ocorre em adultos HIV negativos e positivos; 2) sugerem que há potencial para *Cryptosporidium* para ser disseminado ou transmitido por tosse ou expectoração; e 3) identificam possível sinergia entre *Cryptosporidium* e TB no trato respiratório (MOR et al., 2018).

Uma revisão sistemática com 39 estudos propôs-se estudar sobre os surtos de criptosporidiose em humanos e mostrou a diversidade de formas de transmissão do *Cryptosporidium* spp. e importância desse patógeno mesmo entre imunocompetentes. Este estudo evidenciou surtos provocados envolvendo contato com água recreativa, contato direto ou indireto com animais infectados, veiculação de água contaminada e consumo de alimentos contaminados (BONSERE et al., 2020).

De forma geral, a ingestão oral de oocistos resulta na formação de esporozoítos no lúmen intestinal; os quais se fixam aos enterócitos hospedeiros e são envolvidos.

Utilizando epítomos Gal/GalNAc de glicoproteínas de superfície de esporozoítos e o recrutamento do citoesqueleto de actina do hospedeiro formam um vacúolo parasitóforo. Acredita-se que uma organela alimentadora no local de fixação funcione como um portal para permitir que os nutrientes da célula hospedeira ao parasita. Foi documentado que glicoproteínas de superfície de parasita, incluindo gp900, gp60 e ligante de superfície circunsporozóito (CSL), estão envolvidas no processo de invasão e fixação (DESAI et al., 2012; KOTHAVADE, 2011).

Os parasitos então se dividem dentro de vacúolos parasitóforos localizados na camada de microvilosidades das células epiteliais intestinais. As células hospedeiras se rompem após 48-72 h, liberando merozoítos móveis, que se ligam a novas células epiteliais. Alguns merozoítos se diferenciam em formas sexuais femininas e masculinas, denominadas macrogamontes e microgamontes, respectivamente; essas formas posteriormente se fundem para formar oocistos que são eliminados no lúmen e, em seguida, no ambiente. Os oocistos liberados no lúmen intestinal são inicialmente de paredes finas; no entanto, antes de serem liberados no ambiente, evoluem para um estágio de paredes espessas (KOTHAVADE, 2011; DESAI et al., 2012).

A infecção do epitélio gastrointestinal pode resultar em inflamação grave da mucosa seguida de perda da borda das microvilosidades, encurtamento e fusão das vilosidades e alongamento das criptas, resultando em má absorção devido à perda de enzimas digestivas ligadas à membrana, diminuição da absorção, redução da absorção de glicose-NaCl e aumento da secreção de ânion cloreto. A produção de citocinas pró-inflamatórias, especificamente IFN $\gamma$  e TNF $\alpha$ , também contribuem para a patogênese da criptosporidiose, aumentando a produção de prostaglandinas, peptídeos neurais e intermediários de nitrogênio reativos, rompimento da barreira epitelial levando a um epitélio permeável e disfuncional e alteração do transporte de soluto levando a diarreia (KOTHAVADE, 2011; DESAI et al., 2012).

A natureza exata da resposta imune contra *Cryptosporidium* em humanos ainda não está clara, o que dificulta a elaboração de tratamentos. Evidências de modelos animais imunodeficientes mostraram que uma resposta Th<sub>1</sub> envolvendo principalmente linfócitos TCR  $\alpha\beta$  + CD4 +, IFN $\gamma$  e IL-12 desempenham um papel importante, mas essas respostas de anticorpos podem ser apenas marcadores de outras respostas protetoras mediadas

por células. Como sinal dessa resposta celular, alguns estudos mostraram receptores toll-like mediando a resposta à infecção via IL-8 e NFκB em linhas de células epiteliais, outro mostrou eliminação mediada por IL-15 de parasitas por células NK, e outro mostrou IL-18 potencialmente mediando a secreção de peptídeos antimicrobianos demonstrando que a resposta inata inicial pode ter grande importância (DESAI et al., 2012).

### 5.3 Quadro Clínico

Foram descritas 40 espécies de *Cryptosporidium*, dentre as quais 19 foram associadas a infecções humanas, sendo a maioria dos casos de criptosporidiose humana causada por apenas duas espécies, *Cryptosporidium parvum* (zoonótico) ou *Cryptosporidium hominis* (antroponótico) (ROBINSON et al., 2020). Foram descritas inúmeras espécies infectando animais como caprinos (*Capra hircus*), bovinos (*Bos taurus/indicus*) e ovinos (*Ovis aries*); frangos de corte (*Gallus gallus*); suínos (*Sus domesticus*) dentre outras espécies (OLIVEIRA et al., 2019).

Os indivíduos infectados pelo *Cryptosporidium* mostram um amplo espectro de manifestações de acordo com as espécies envolvidas e idade dos hospedeiros. Indivíduos imunocompetentes geralmente apresentam diarreia autolimitada e gastroenterite transitória que dura até 2 semanas e se recuperam sem tratamento, sugerindo uma resposta imune antiparasitária eficiente do hospedeiro. Indivíduos imunocomprometidos, incluindo pacientes com HIV / AIDS (não tratados com terapia antirretroviral), frequentemente sofrem de diarreia intratável, que pode ser fatal.

Em indivíduos soropositivo, a diarreia foi amplamente atribuída a *C. parvum* e *C. hominis*; enquanto outras espécies, como *C. viatorum*, foram menos patogênicas. Da mesma forma, a associação significativa entre a infecção por *Cryptosporidium* e a ocorrência de vômitos também foi amplamente atribuída a *C. hominis* e algumas espécies menos frequentes (*C. meleagridis*, *C. canis*, *C. felis* e *C. xiao*); *C. parvum* e *C. viatorum* não foram amplamente associados a vômitos. Dentro de *C. parvum*, a família do subtipo IIa também parecia estar mais associada à ocorrência de diarreia do que outro subtipo (ADAMU et al., 2014).

Em pacientes com imunodeficiência grave, a infecção do trato biliar levando à colangite esclerosante é frequente, mas pode ser reversível com reconstituição imune.

Outras manifestações raras são infecções do ducto pancreático e infecções pulmonares (THODEN et al., 2013).

Embora a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) não tenha considerado os protozoários cancerígenos para humanos, em pessoas vivendo com AIDS, há estudos que mostram um aumento de risco de câncer colorretal após a criptosporidiose [  $N = 8$ ,  $HR = 13$ ,  $95\% \text{ CI} = 1,5-110$ ] e histologias incomuns [ $HR = 4,4$ ,  $95\% \text{ CI} = 1,1-18$ ,  $p = 0,04$ ], sendo ela associada a carcinoma espinocelular raro do cólon, mas foi não associado a adenocarcinoma colorretal ( $N = 269$ ,  $HR = 1,3$ ,  $IC 95\% = 0,4-3,9$ ,  $p = 0,70$ ) (SHEBL et al., 2012). Corroborando com esses resultados, SULŻYC-BIELICKA et al. (2018) também encontrou chances de infecção por *Cryptosporidium* spp. 3 vezes maior em pacientes com câncer colorretal. Sabe-se que o HIV per si é considerado um fator biológico cancerígeno pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). O achado de que o *Cryptosporidium* também pode estar associado é uma informação que deve ser levada em consideração em pacientes HIV positivos.

A criptosporidiose em pacientes imunodeficientes pode resultar em diarreia grave e crônica, desidratação, definhamento e morte. Apesar desse quadro clínico mais exuberante ter sido mais descrito em pacientes coinfectados com HIV, Pielok et al. (2019) descreveu três casos clínicos de pacientes sem anormalidades imunes ou história de viagem para países tropicais com infecção maciça e diarreia crônica por *Cryptosporidium hominis*.

Ademais, um relato recente por Velásquez et al. (2018) mostrou pela primeira vez *Cryptosporidium hominis* subtipo IaA11G3T3 no sangue e no LCR (Líquido Cefalorraquidiano) de pacientes infectados pelo HIV mostrando a disseminação extraintestinal que pode ocorrer.

A respeito da infecção extraintestinal, em um estudo prospectivo em pacientes com AIDS com diarreia crônica, a prevalência geral de criptosporidiose intestinal foi de 15,6% (43/275) e desses 43, a prevalência de infecção extraintestinal foi de 30% (13/43). Oito dos 13 (61,5%) pacientes com criptosporidiose extraintestinal apresentavam *Cryptosporidium* na bile e 7 de 13 (16,28%) na expectoração. Dos sete pacientes com *Cryptosporidium* no escarro, quatro apresentaram sintomas respiratórios

e uma radiografia de tórax anormal, embora outro patógeno pulmonar tenha sido isolado simultaneamente. Dois outros pacientes nos quais *Cryptosporidium* foi o único patógeno respiratório isolado apresentavam-se sem sintomas respiratórios e com radiografias de tórax normais. O sétimo paciente apresentou sintomas pulmonares, infiltrado intersticial na radiografia de tórax e atividade excessiva na varredura com Gálio pulmonar; nele o *Cryptosporidium* foi o único organismo detectado em espécimes de escarro induzido e lavado broncoalveolar. A contagem média de linfócitos CD4 + em pacientes com criptosporidiose extraintestinal foi de 55 células / mm<sup>3</sup> (LOPEZ-VELEZ, et al., 1995).

#### 5.4 Fatores de risco

Em um estudo de caso-controle, foi demonstrado que os pacientes HIV-positivos tinham um risco 20 vezes maior de se infectar com *Cryptosporidium* (MITRA et al., 2016). Portanto, além de um risco maior de desenvolver doença sintomática e apresentar sintomas mais graves e prolongados, os pacientes com HIV apresentam maior risco de infecção por *Cryptosporidium*.

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar a suscetibilidade dos pacientes com AIDS à criptosporidiose. As células CD4 desempenham um papel importante na resposta imune aos patógenos gastrointestinais, então, contagens baixas de CD4 estariam associadas ao aumento do risco de infecção por parasitas entéricos e diarreia crônica. Como prova disso, um estudo desenvolvido na Nigéria com 891 pacientes em tratamento para HIV e 150 indivíduos HIV soronegativos, mostrou taxa de infecção parasitária gastrointestinal significativamente maior entre os participantes soropositivos com contagens de CD + 4 entre 200 e 350 células / mm<sup>3</sup> (n = 109, 58,3%) (NAKIBIRANGO et al. , 2019).

Ahmadpour et al. (2020) publicou uma revisão sistemática com metanálise sobre a prevalência de *Cryptosporidium* em pacientes HIV-positivos, analisando estudos datados entre 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2017, resultando em uma amostra de cento e sessenta e um estudos com 51.123 participantes soropositivos. O estudo mostrou que de fato os pacientes com contagens de CD4 baixas tiveram uma taxa de prevalência mais alta de infecção por *Cryptosporidium*. (Figura 3)

**Figura 3.** Fatores de risco associados à infecção por *Cryptosporidium* em pacientes com HIVFatores de risco associados à infecção por *Cryptosporidium* em pacientes com HIV.

Fatores de risco	No. de estudos	Categorias	OR (IC 95%)	$I^2$ (inconsistência)%	Cochran Q	valor $p$
Sexo	20	Masculino	1,11 (0,92-1,33)	0	18,96	$p = 0,18$
		Fêmea				
Diarréia	44	sim	3,05 (2,23-4,18)	59,2	105,34	$p < 0,0001$
		Não				
Terapia anti-retroviral (ART)	19	sim	2,02 (1,19-3,41)	65,3	51,85	$p < 0,0001$
		Não				
CD4 +	26	<200 células / ml3	5,84 (3,1-10,99)	88	207,75	$p < 0,0001$
		> 200 células / ml3				
Água	3	Fervido	0,88 (0,51-1,50)	0	1,25	$p = 0,34$
		Tocar				

Fonte: Ahmadpour et al. (2020)

Nesse sentido, um fator de risco a ser considerado é a má adesão à TARV, já que a má adesão está relacionada ao não controle adequado das taxas de CD4. Em se tratando de má adesão, estão relacionados alguns fatores. O primeiro apontado por Altice et al. (2019) é a utilização de regimes com múltiplos comprimidos ao invés de um. Altice et al. (2019) realizou uma revisão sistemática com 29 estudos que mostrou que os regimes com um comprimido estão associados a uma maior adesão ao tratamento em comparação aos regimes com múltiplos comprimidos em estudos observacionais 10/11: uma probabilidade 63% maior de alcançar  $\geq 95\%$  de adesão (IC 95% = 1,52-1,74;  $P < 0,001$ ) e um aumento de 43% na probabilidade de alcançar Adesão  $\geq 90\%$  (IC 95% = 1,21-1,69;  $P < 0,001$ ). Ademais, essas taxas de adesão mais altas foram associadas a níveis mais altos de supressão viral em 13/18 estudos.

Reda e Biadgilign (2012) lembram que as TARVs requerem 70–90% de adesão para ser eficazes e por isso estudaram os empecilhos à adesão em pacientes infectados com HIV na África. Eles elencaram como principais dificuldades: idade (especialmente infância e adolescência têm um efeito negativo), recusa do tratamento, conhecimento do status do HIV, rupturas familiares, abuso de substâncias como o álcool, estágio clínico e sintomas depressivos, sexo masculino e mudanças no estado de saúde (melhora e piora). A negação e o medo do status do HIV, a desinformação e os conceitos errôneos sobre o HIV (por exemplo, crenças de que a TARV cura o HIV), baixa disponibilidade, acessibilidade e aceitação da terapia são alguns dos obstáculos entre os adolescentes infectados pelo HIV elencados no estudo. Em contraponto, o apoio familiar autopercebido e / ou o conhecimento da família e do agregado familiar sobre o estado de infecção do doente pelo HIV são considerados importantes preditores de adesão.

As características das formulações de medicamentos disponíveis comercialmente, como sabor, palatabilidade, tamanho dos comprimidos, disponibilidade de formulações líquidas e efeitos adversos (por exemplo, complicações metabólicas, lipodistrofia) podem também afetar significativamente a adesão (REDA e BIADGILIGN, 2012).

Ahmadpour et al. (2020) também concluiu que outro fator de risco seria a situação socioeconômica, uma vez que, a prevalência estimada dentro dos países estava na faixa de 1% na Dinamarca a 57% na África do Sul. Entre os países com mais de dez estudos incluídos, Índia (14,1%), Irã (11,1%) e Nigéria (10,6%) apresentaram as maiores prevalências (Figura 4 e 5). Segundo o estudo, a situação econômica dos diferentes países poderia ser a explicação mais provável para essas descobertas. A prevalência em países de alta renda, com uma estimativa de 4,1%, foi significativamente menor do que em países de renda média e baixa, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência estimada em países de renda média e baixa.

**Figura 4.** Prevalência combinada de *Cryptosporidium* em pacientes HIV-positivos e análises de subgrupos.

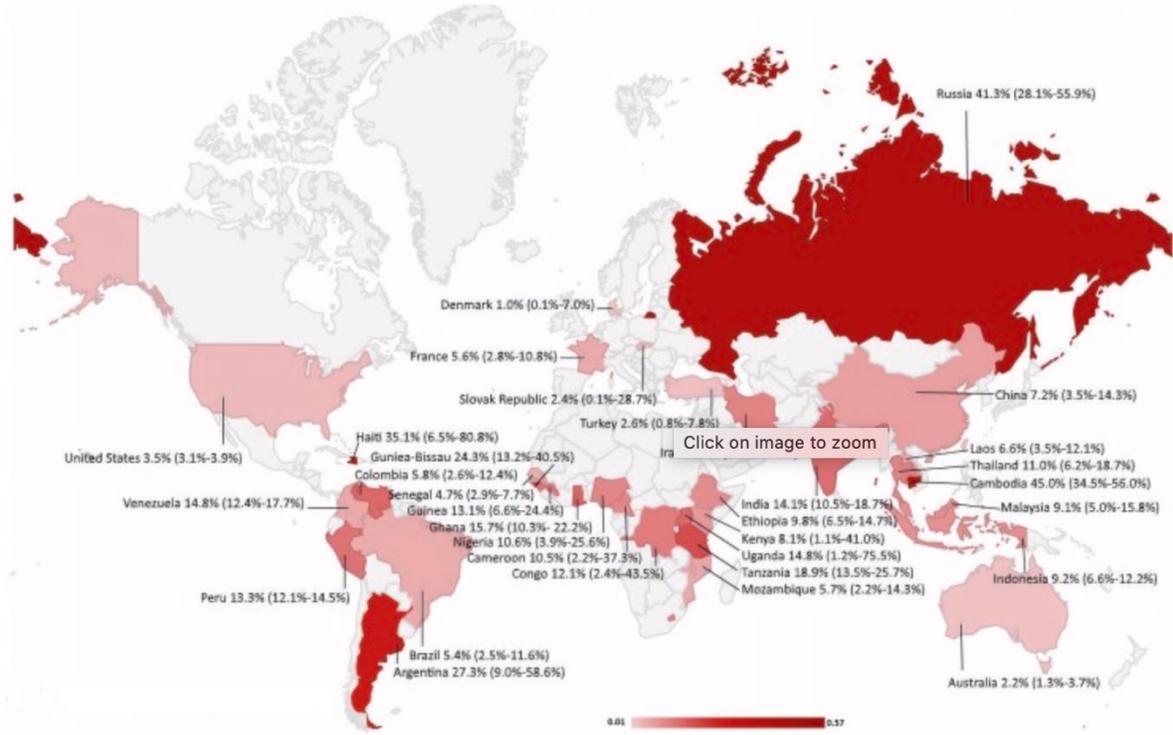
Pooled prevalence of *Cryptosporidium* in HIV-positive patients and subgroup analyses.

Group	Number of studies	Pooled prevalence (CI 95%)	Heterogeneity		p-value
			p value	I <sup>2</sup> (%)	
Diagnostic method					p < 0.05
Staining	140	10.0% (8.4%–11.8%)	<0.001	96.00	
Antigen detection	19	26.3% (15.0%–42.0%)	<0.001	96.90	
Molecular	28	13.5% (8.9%–19.8%)	<0.001	95.60	
Country*					p < 0.05
Brazil	12	5.4% (2.5%–11.6%)	<0.001	93.90	
China	6	7.2% (3.5%–14.3%)	<0.001	87.50	
Ethiopia	18	9.8% (6.5%–14.7%)	<0.001	95.70	
India	41	14.1% (10.5%–18.7%)	<0.001	95.90	
Iran	10	11.1% (6.0%–19.5%)	<0.001	89.40	
Malaysia	7	9.1% (5.0%–15.8%)	<0.001	86.60	
Nigeria	11	10.6% (3.9%–25.6%)	<0.001	98.30	
Thailand	8	11.0% (6.2%–18.7%)	<0.001	85.40	
Region					p = 0.46
African Region	53	11.9% (8.8%–16.0%)	<0.001	97.00	
Eastern Mediterranean Region	10	11.1% (6.0%–19.5%)	<0.001	89.40	
European Region	5	5.4% (1.0%–23.7%)	<0.001	92.00	
Region of the Americas	23	9.8% (6.4%–14.8%)	<0.001	97.30	
South-East Asia Region	53	12.7% (9.7%–16.4%)	<0.001	95.50	

\*Apenas países com mais de 5 estudos foram mostrados

Fonte: Ahmadpour et al. (2020)

**Figura 5.** Prevalência combinada de *Cryptosporidium* em pacientes HIV-positivos em diferentes países



Fonte: Ahmadpour et al. (2020)

Ainda a respeito da situação socioeconômica, um estudo transversal com 491 pessoas soropositivas, na Etiópia de maio de 2013 a março de 2014 foi encorajador às políticas de melhoria de higiene e saneamento básico. Tal estudo mostrou que desde o ano de 2013, quando houve implementação de políticas de saneamento (as pessoas vivendo com HIV(PVHIV) passaram a receber tratamento doméstico de água (solução de hipoclorito de sódio com a marca Wuha Agar e um produto desinfetante floculante com a marca PuR), armazenamento seguro de água usando um recipiente estreito com torneira, sabão, anti-helmínticos e sal de reidratação oral gratuitos), houve uma diminuição da prevalência da maioria das parasitoses intestinais em comparação com um estudo realizado no mesmo hospital. Tendo reduzido a prevalência de infecções parasitárias 59,8% para 35,8%. Alguns dos resultados comparativos entre os estudos: *E. histolytica* / *dispar* (anterior 24,8 vs mais recente 10,2%) e *G. lamblia* (11,2 vs 7,9%), diminuição da

taxa de criptosporidiose (50,1 vs 15,6%) e isosporíase (12,2 vs 2,2%) entre os pacientes com uma contagem de células T CD4 <200 células/ $\mu$ l (SHIMELIS et al., 2016).

## 5.5 Diagnóstico

Existem diversos métodos de detecção da infecção por *Cryptosporidium*, os quais diferem em sensibilidade, custo e complexidade. O mais utilizado é a microscopia, que possui como vantagens a instrumentação relativamente simples e como desvantagens possui baixa sensibilidade e a necessidade de operador habilitado. Devido ao fato dos oocistos serem semelhantes em tamanho e forma a leveduras, componentes fecais e outros detritos, são necessárias colorações como Ziehl - Neelsen para ajudar nessa diferenciação. Ademais, a detecção por esses métodos é difícil a ponto de estudos mostrarem que três amostras fecais separadas devem ser examinadas para pacientes imunocompetentes e duas amostras para pacientes com AIDS para um diagnóstico confiável de infecções criptosporídicas usando coloração ácido-resistente. A utilização de anticorpos fluorescentes (IFA) na microscopia aumenta a sensibilidade, mas também aumenta o custo (RYAN et al., 2016; PISARSKI,2019).

Também podem ser realizados ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISAs), imunoenaios enzimáticos (EIAs) e ensaio imunocromatográfico para *Cryptosporidium*, que têm a vantagem de reduzir os tempos de ensaio e serem passíveis de automação. No entanto, as sensibilidades diagnósticas são variáveis (70% –100%); alguns testes rápidos reduziram a especificidade e a sensibilidade para outras espécies além de *C. parvum* ou *C. hominis*, sendo necessário a confirmação de amostras positivas. Uma limitação desses métodos (microscopia e detecção de antígenos) é a impossibilidade de detectar a espécie e subtipo. Limitação que é superada pelas técnicas baseadas na reação em cadeia da polimerase (PCR) (RYAN et al., 2016; PISARSKI,2019).

As variações nas sensibilidades e especificidades são compreensíveis porque o ELISA detecta antígenos do patógeno que podem ser de infecções anteriores e / ou uma infecção ativa. Da mesma forma, a técnica de PCR coleta genomas de *Cryptosporidium* infecciosos e não infecciosos, aumentando muito a sensibilidade de ambas as técnicas de diagnóstico. Por outro lado, a especificidade é maior com a técnica de Ziehl-Neelsen (ZN), pois oocistos ativos maduros são principalmente detectados. Dessa forma, Omoruyi

et al. (2014) acredita que uma combinação da técnica de coloração ZN com as técnicas sad-ELISA e PCR seria um “padrão ouro”, pois a especificidade e a sensibilidade seriam muito altas, garantindo assim que as infecções por *Cryptosporidium* não fossem sub diagnosticadas, no entanto, isto esbarra nos custos e indisponibilidades de recursos.

## 5.6 Tratamento

Wang et al. (2020) lembra que apenas um único medicamento, a nitazoxanida, demonstrou eficácia na criptosporidiose humana e sua eficácia é limitada em crianças desnutridas e pacientes com HIV e que embora vários alvos potenciais para a quimioterapia tenham sido identificados, não há um caminho claro para o avanço desses produtos por meio de ensaios clínicos para uso clínico, o que sugere que o desenvolvimento de drogas para a criptosporidiose não será fácil e que uma linha diversificada de compostos potenciais continua sendo um objetivo importante.

Em acordo com essa ideia, Toto et al. (2020) elenca as inúmeras dificuldades que devem ser vencidas na implementação de ensaios clínicos em países em desenvolvimento (como o Brasil): falta de capacidade financeira e humana, obstáculos éticos e do sistema regulatório, falta de ambiente de pesquisa, barreiras operacionais e demandas concorrentes. Ensaios clínicos estes que são tão importantes na elaboração de tratamentos.

Na Medicina Veterinária, a base terapêutica usada é a halofuginona, mas esta não cura, nem previne totalmente a doença. Diante disso, esforços estão sendo feitos na tentativa de criar uma vacina contra a criptosporidiose. Muitos alvos antigênicos foram caracterizados, no entanto, nenhum foi capaz de produzir uma vacina com eficácia comprovada até agora (SILVA et al. 2021).

Assim, como nenhuma terapia eficaz está disponível atualmente, a necessidade de priorizar intervenções que diminuam o risco de adquirir infecção por *Cryptosporidium* em imunocomprometidos deve ser enfatizada. Nesse sentido, o início precoce da terapia antirretroviral (TARV) em pacientes infectados pelo HIV ajuda a restaurar a imunidade e previne a aquisição e/ou facilita a eliminação de uma infecção estabelecida (SHIMELIS et al., 2016).

Intervenções para a boa adesão medicamentosa como diagnosticar e tratar problemas de saúde como depressão, reduzir o abuso de substâncias, melhorar a relação paciente e provedor, aconselhar e melhorar a família e os mecanismos de apoio da comunidade são necessárias (REDA e BIADGILIGN, 2012).

Algumas poucas investigações indicam que lembretes eletrônicos, organizadores de pílulas, sistemas de monitoramento de eventos de medicação (MEMS) para registrar comportamento de dosagem, uso de internet, serviços de educação, uso de telefones e assim por diante também podem aumentar a adesão. No entanto, a maioria dessas tecnologias não teve avaliação científica completa e sua eficácia e relação custo-benefício podem não ser tão altas quanto as expectativas. Ademais, lembretes de mensagens por telefone celular e intervenções baseadas na web exigem recursos do paciente e alfabetização, que pode ser um obstáculo aqui no Brasil (REDA e BIADGILIGN, 2012).

Deve-se também evitar ou reduzir a contaminação da água da fonte o que pode ser feito pela implementação de estratégias de manejo, como controle da população de animais selvagens, revegetação, paisagismo e condicionamento do solo. Na ausência de sistemas de tratamento de água comunitários eficazes, há uma variedade de métodos domésticos de tratamento de água - como fervura, filtração, floculação e desinfecção solar ou ultravioleta - que são capazes de remover ou inativar, em vários graus, todas as três classes de micróbios patogênicos; vírus, bactérias e parasitos. Da mesma forma, práticas de higiene pessoal (por exemplo, tomar banho antes de nadar em piscinas públicas; lavar as mãos antes de cozinhar, comer e depois de defecar; e lavar frutas e vegetais antes do consumo) são uma parte essencial de qualquer estratégia de prevenção e podem prevenir / reduzir a transmissão de doenças (RYAN et al., 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o tratamento doméstico de água como uma das intervenções mais importantes para pessoas que vivem com HIV em ambientes de baixa renda e, em 2008, organizações internacionais incluindo USAID, Banco Mundial e OMS pediram a integração da água e atividades de saneamento em programas de HIV. No entanto, embora os esforços para melhorar a água potável para pessoas que vivem com HIV tenham produzido resultados promissores, esses programas ainda são limitados em alcance e impacto. Como exemplo, Plano de Emergência do

Presidente dos Estados Unidos para o Alívio da AIDS (PEPFAR) de 2010, a cloração foi incluída com mais frequência do que qualquer outra tecnologia doméstica de tratamento de água e a maioria das intervenções domésticas de tratamento de água em pacotes de cuidados básicos para pessoas vivendo com HIV foram na forma de produtos de cloro. No entanto, a cloração per si é ineficaz contra oocistos de *Cryptosporidium* (PELETZ et al., 2013).

Em sua tese de doutorado Fregonesi (2017) pesquisou presença de bioagentes na água do rio Pardo, no Brasil, e estimou o risco de infecção e doença por *Cryptosporidium* spp. devido ingestão de água do rio usada para abastecimento público e encontrou resultados superiores ao risco anual tolerável considerado pela USEPA. Reforçando isso, Medeiro (2013) encontrou em suas amostras de esgoto oocistos de *Cryptosporidium* em 31,4% com média  $3,1 \times 10^2$  oocistos por litro, em esgoto bruto, que permaneceram viváveis após tratamento com iodo ativado sendo necessário outras formas de desinfecção, refletindo a importância de priorizar recursos para implantação e complementação do tratamento da água para prevenir doenças de veiculação hídrica.

## 5.7 Conclusão

A diarreia prolongada e severa causada por *Cryptosporidium* está associada a morbidade e mortalidade significativas, especialmente na população infectada pelo HIV. Isso destaca a importância de medidas preventivas, como beber água potável, usar sistemas de tratamento de água baseados na comunidade ou domiciliares e educação sobre a higiene das mãos após usar banheiros e antes de preparar alimentos. Além disso, os médicos devem considerar os primeiros sintomas de criptosporidiose, como diarreia, em pacientes com HIV, com o objetivo de iniciar o tratamento no início do curso da doença. Ademais, sem um investimento econômico e sócio-político adequado no monitoramento e prevenção da criptosporidiose, não haverá muito progresso, portanto, recomenda-se que os dados nacionais sejam mantidos atualizados, políticas de prevenção e estudos sejam incentivados a respeito dessa coinfeção. Se implementadas corretamente, essas medidas podem levar à diminuição da morbidade, mortalidade e transmissão.

## 6 Referências bibliográficas

1. ABREU, Bueno da Silva et al. **Occurrence of *Cryptosporidium* spp. and its association with ponderal development and diarrhea episodes in nellore mixed breed cattle.** Acta Veterinaria Brasilica, v. 13, n. 1, 2019.
2. ADAMU, Haileeyesus et al. **Distribution and clinical manifestations of *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV/AIDS patients in Ethiopia.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 8, n. 4, p. e2831, 2014.
3. AHMADPOUR, Ehsan et al. **Cryptosporidiosis in HIV-positive patients and related risk factors: A systematic review and meta-analysis.** Parasite, v. 27, 2020.
4. ALTICE, Frederick et al. **Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis.** Patient preference and adherence, v. 13, p. 475, 2019.
5. BONSERE, Wevellen Canola Perin et al. **Surtos de criptosporidiose em humanos: uma revisão sistemática.** Revista Brasileira de Meio Ambiente, v. 8, n. 2, 2020.
6. CHECKLEY, William et al. **A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium.** The Lancet Infectious Diseases, v. 15, n. 1, p. 85-94, 2015.
7. GROVE, M. A. **Ocorrência de oocistos de *Cryptosporidium* spp. e cistos de *Giardia* spp. em sistemas de abastecimento de água da grande Vitória, ES.** 2009. 108f. Dissertação (Pós- Graduação em Engenharia Ambiental), Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009.

8. DA SILVA, Débora Regina Romualdo et al. **Vaccine development for cryptosporidiosis: Systematic review**. Research, Society and Development, v. 10, n. 6, p. e18910615540-e18910615540, 2021.
9. DESAI, Niyati T et al. **Cryptosporidiosis: an under-recognized public health problem**. Tropical parasitology, v. 2, n. 2, p. 91, 2012.
10. DO Ó SANTOS, Ronaldo et al. **Occurrence of protozoan from the genus Cryptosporidium spp. in cattle raised in properties of the rural zone in the county of Bom Jesus, Piauí**. Acta Veterinaria Brasilica, v. 10, n. 4, p. 346-351, 2016.
11. Estatísticas. UNAIDS, 2021. Disponível em:< <https://unaid.org.br/estatisticas/> > Acesso em 28, setembro, 2021.
12. FREGONESI, Brisa Maria. **Pesquisa de bioagentes na água do Rio Pardo, Brasil, e estimativa de risco de infecção e de doença por Cryptosporidium spp. e Giardia spp.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2017.
13. GUIMARÃES, Mark Drew Crosland et al. **Mortalidade por HIV/Aids no Brasil, 2000-2015: motivos para preocupação?**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, p. 182-190, 2017.
14. HOXIE, Neil J. et al. **Cryptosporidiosis-associated mortality following a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin**. American journal of public health, v. 87, n. 12, p. 2032-2035, 1997.
15. KOTHAVADE, R. J. **Challenges in understanding the immunopathogenesis of Cryptosporidium infections in humans**. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, v. 30, n. 12, p. 1461-1472, 2011.

16. LIMA, J. D. *Sarcocystis, Isospora e Cryptosporidium*. In: NEVES, D. P. **Parasitologia humana**. São Paulo: Atheneu, 10a edição, 2002.
17. LOPEZ-VELEZ, R. et al. **Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients**. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 14, n. 8, p. 677-681, 1995.
18. MACKENZIE, William R. et al. **A massive outbreak in Milwaukee of Cryptosporidium infection transmitted through the public water supply**. New England journal of medicine, v. 331, n. 3, p. 161-167, 1994.
19. MEDEIROS, Raphael Corrêa. **Avaliação da remoção de Giardia spp. e Cryptosporidium spp. em processos de tratamento de esgoto sanitário**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2013.
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.
21. MITRA, Suman et al. **Enteric parasitic infection among antiretroviral therapy naive HIV-seropositive people: infection begets infection-experience from eastern India**. Journal of global infectious diseases, v. 8, n. 2, p. 82, 2016.
22. MOR, Siobhan M. et al. **Expectoration of Cryptosporidium Parasites in Sputum of Human Immunodeficiency Virus–Positive and–Negative Adults**. The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 98, n. 4, p. 1086, 2018.
23. MOURA, Tenille Karinanna de Moraes Paiva. **Frequência de Cryptosporidium spp. e Cystoisospora spp. em pacientes HIV/AIDS internados no Hospital Giselda**

- Trigueiro, Natal/RN.** 2017. Dissertação de Mestrado em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2017.
24. NAKIBIRANGO, Juliet et al. **Prevalence of cryptosporidiosis and hygiene practices among HIV/AIDS patients in southwest Uganda.** HIV/AIDS (Auckland, NZ), v. 11, p. 141, 2019.
25. OMOLABI, Kehinde Foluke; et al. **A meta-analysis of Cryptosporidium species in humans from southern Africa (2000–2020).** Journal of Parasitic Diseases, p. 1-13, 2021.
26. OMORUYI, Beauty E. et al. **Comparative diagnostic techniques for Cryptosporidium infection.** Molecules, v. 19, n. 2, p. 2674-2683, 2014.
27. PELETZ, Rachel et al. **Preventing cryptosporidiosis: the need for safe drinking water.** 2013.
28. PEREIRA, Gerson Fernando Mendes et al. **HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas.** 2019.
29. PIELOK, Łukasz et al. **Massive Cryptosporidium infections and chronic diarrhea in HIV-negative patients.** Parasitology research, v. 118, n. 6, p. 1937-1942, 2019.
30. PISARSKI, Konrad. **The global burden of disease of zoonotic parasitic diseases: top 5 contenders for priority consideration.** Tropical medicine and infectious disease, v. 4, n. 1, p. 44, 2019.
31. REDA, Ayalu A.; BIADGILIGN, Sibhatu. **Determinants of adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Africa.** AIDS Research and treatment, v. 2012, 2012.

32. REINA, Fábio Tadeu Rodrigues et al. **Intestinal and pulmonary infection by *Cryptosporidium parvum* in two patients with HIV/AIDS.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 58, 2016.
33. ROBINSON, Guy et al. ***Cryptosporidium* diagnostic assays: molecular detection.** In: *Cryptosporidium*. Humana, New York, NY, 2020. p. 11-22.
34. RYAN, U.; et al. ***Cryptosporidium* in humans and animals-a one health approach to prophylaxis.** Parasite immunology, v. 38, n. 9, p. 535-547, 2016.
35. SHEBL, Fatma M. et al. **Opportunistic intestinal infections and risk of colorectal cancer among people with AIDS.** AIDS research and human retroviruses, v. 28, n. 9, p. 994-999, 2012.
36. SHIMELIS, Techalew; et al. ***Cryptosporidium* and other intestinal parasitic infections among HIV patients in southern Ethiopia: significance of improved HIV-related care.** Parasites & vectors, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2016.
37. SPONSELLER, Jerlyn K. et al. **The evolution of respiratory cryptosporidiosis: evidence for transmission by inhalation.** Clinical microbiology reviews, v. 27, n. 3, p. 575-586, 2014.
38. SULŻYC-BIELICKA, Violetta et al. **Colorectal cancer and *Cryptosporidium* spp. infection.** PLoS One, v. 13, n. 4, p. e0195834, 2018.
39. TAVARES, Walter; MARINHO, Luiz Alberto Carneiro. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias.** 4 ed. São Paulo : Editora Atheneu, 2015. P 38-50, 225-230.

40. THODEN, Jan et al. **Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG)(AWMF 055/066)**. *Infection*, v. 41, n. 2, p. 91-115, 2013.
41. TOTO, Neema et al. **Conducting clinical trials in sub-Saharan Africa: challenges and lessons learned from the Malawi Cryptosporidium study**. *Trials*, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2020.
42. VELÁSQUEZ, Jorge Néstor et al. **First detection of Cryptosporidium DNA in blood and cerebrospinal fluid of HIV-infected patients**. *Parasitology research*, v. 117, n. 3, p. 875-881, 2018.
43. WANG, Beilin et al. **Novel drug targets for treatment of cryptosporidiosis**. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v. 24, n. 9, p. 915-922, 2020.
44. WANG, Ze-Dong et al. **Prevalence of Cryptosporidium, microsporidia and Isospora infection in HIV-infected people: a global systematic review and meta-analysis**. *Parasites & vectors*, v. 11, n. 1, p. 1-19, 2018.