

Agosto, 2006 Volume 3 Número 32

## ■ Comportamento Oportunista das Leishmanioses *Opportunistic Behavior of Leishmaniosis*

José Angelo Lauletta Lindoso

Laboratório de Soroepidemiologia, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo – LIM-38/HC-FMUSP, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – IIER/SES-SP

### Resumo

A co-infecção *Leishmania*/HIV é relatada em mais de 48 países. O maior número de casos dessa nova entidade nosológica concentra-se na região do Mediterrâneo, sendo que a leishmaniose visceral é a principal forma clínica de doença. Acomete principalmente usuários de drogas injetáveis infectados pelo HIV, com uma taxa de prevalência 500 vezes maior do que na população de pessoas soronegativas para HIV. Nessa população de co-infectados, a forma de transmissão da leishmaniose pode se dar pelo compartilhamento de seringa e há, ainda, manifestações atípicas, com comprometimento de órgãos usualmente não acometidos. Os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos atípicos em pacientes com HIV/Aids, nessa região, determinam a leishmaniose com uma doença definidora de Aids. No Brasil, em determinadas situações clínicas a leishmaniose tegumentar apresenta um comportamento tipicamente oportunista, entretanto não há consenso para incriminá-la como tal.

**Palavras-chave:** leishmanioses; Aids; manifestações clínicas; diagnóstico; tratamento.

### Abstract

*Leishmania*/HIV co-infection is reported in more than 48 countries. The largest number of cases of this new nosological entity is concentrated in the Mediterranean region, and visceral leishmaniosis is the major clinical form of the disease. It occurs especially among intravenous drug abusers infected by HIV, with a prevalence rate 500 times higher than among the population who is HIV seronegative. In this proportion of co-infected, leishmaniosis transmission may occur by sharing of syringes and there are, also, atypical manifestations with the impairment of organs which, in general, are not attacked. Atypical epidemiological, clinical and therapeutic aspects of patients with HIV/Aids in this region include leishmaniosis as a disease than can define Aids. In Brazil, in some clinical situations, tegumentar leishmaniosis presents a typical opportunistic behavior, although there is no consensus to incriminate this disease as such.

**Key words:** leishmaniosis; Aids; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

### Introdução

Com o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) houve a reemergência e, principalmente, o aumento da incidência de doenças ligadas à imunossupressão celular, causadas por micobactérias, fungo e protozoário. Micobacteriose do complexo *avium* intracelular, histoplasmose, pneumocistose, toxoplasmose e criptococose foram, inicialmente, as principais doenças infecciosas relacionados à Aids. Houve também o

ressurgimento da tuberculose em determinadas regiões onde a doença estava sob controle<sup>5</sup>, assim como apresentações atípicas de doença de Chagas e de leishmaniose visceral<sup>23,13,1,11</sup>. Importante ressaltar que as manifestações clínicas dessas doenças associadas à Aids são diferentes daquelas usualmente descritas quando acometem pacientes imunocompetentes<sup>3</sup>.

As manifestações clínicas atípicas, bem como o surgimento ou ressurgimento de uma doença em decorrência de imunossupressão, podem caracterizá-la como doença oportunista relacionada à Aids. Entretanto, para que uma doença seja realmente considerada oportunista deve haver, pelo menos, a presença de três critérios dos abaixo discriminados:

1. Ressurgimento da doença com imunossupressão.
2. Manifestações clínicas atípicas.
3. Comprometimento clínico grave, com alta letalidade.
4. Falha de resposta terapêutica.
5. Freqüente recidiva.
6. Necessidade de profilaxia secundária com drogas.
7. Diminuição da incidência com melhora da imunossupressão.

### **A leishmaniose como doença oportunista na Aids**

Quando se avalia o comportamento epidemiológico, clínico e de resposta terapêutica da leishmaniose visceral, principalmente na região do Mediterrâneo, observa-se que a mesma preenche critérios de doença definidora de Aids. Entretanto, em regiões onde as leishmanioses são consideradas doenças endêmicas, como no Brasil, os critérios não estão bem definidos, embora alguns aspectos da co-infecção *Leishmania*/HIV favoreçam a definição da leishmaniose como doença oportunista.

### **Aspectos epidemiológicos**

Na região do Mediterrâneo houve aumento da incidência de leishmaniose visceral, acometendo principalmente pessoas infectadas pelo HIV, adultos jovens (29 a 33 anos de idade), usuários de drogas injetáveis ilícitas (UDI), com taxa de prevalência de 2% a 9% em pacientes com HIV/Aids<sup>8</sup>. Esse aspecto, aliado à transmissão de *Leishmania* por seringa contaminada entre UDI<sup>16</sup>, faz com que a leishmaniose visceral apresente comportamento diferente daquele descrito em áreas endêmicas, onde a faixa etária mais acometida é a de crianças e por transmissão vetorial. Também a forma de adoecimento apresenta comportamento tipicamente oportunista, havendo, principalmente, reativação de infecção prévia e, ainda, infecção recente, quer seja por cepas altamente patogênicas como por cepas pouco patogênicas<sup>6</sup>. No Brasil, Rabello *et al*<sup>19</sup>, baseados em levantamento de casos publicados ou de comunicações em congresso, analisaram 100 casos de co-infecção, sendo que os pacientes apresentaram média de idade de 37 anos, 91% do sexo masculino. Diferente do que ocorre nos países do Mediterrâneo, o principal fator de risco para infecção pelo HIV foi transmissão sexual. A leishmaniose tegumentar esteve presente em 63% dos casos, sendo 20% de leishmaniose cutânea e 43% de leishmaniose tegumentar.

### **Aspectos clínicos**

As manifestações clínicas da leishmaniose na co-infecção são bastante variadas. Na leishmaniose visceral são relatadas formas clínicas atípicas com comprometimento de órgãos não usualmente acometidos, tais como esôfago, pleura pulmonar, pulmão e cólon<sup>1,11</sup>, além de comprometimento visceral por cepas dermatrópicas, e

são encontrados novos zimodemas de espécies de *Leishmania* dermatrópicas e viscerotrópicas na região do Mediterrâneo<sup>10,9,6</sup>. No Brasil, até junho de 2003 foram notificados em torno de 100 casos da co-infecção HIV/*Leishmania*, sendo que 63% eram de leishmaniose tegumentar e 37% de leishmaniose visceral<sup>19</sup>. No Instituto de Infectologia do Emílio Ribas (IIER) temos relacionado 20 casos de co-infecção HIV/*Leishmania*, sendo 75% de leishmaniose tegumentar e 25% de leishmaniose visceral. As manifestações clínicas de leishmaniose tegumentar são as mais diversas, com apresentação de úlcera única até lesões cutâneas disseminadas tipo pápula, mácula, nódulos, placas eritematosas e lesões de mucosa agressiva<sup>26</sup>.

Além das manifestações clínicas típicas e atípicas de leishmanioses em pacientes com HIV/Aids, observou-se uma diminuição da incidência de forma clássica de leishmaniose visceral em pacientes que fazem uso de terapêutica antiretroviral altamente efetiva (HAART), havendo aumento de forma assintomática<sup>22</sup>.

O uso da HAART pode induzir ao aparecimento da síndrome inflamatória da reconstituição imune, caracterizada pela elevação da contagem de células T CD4+ e queda da carga viral e recrudescimento de patógenos com manifestações clínicas diferentes daquelas usualmente descritas<sup>24</sup>. Recentemente, Posada-Vergara *et al*<sup>18</sup> descreveram dois casos de leishmaniose tegumentar, com características de síndrome inflamatória de reconstituição imune, demonstrando que nessa situação a leishmaniose teve comportamento oportunista.

### Diagnóstico

As reações sorológicas são pouco utilizadas no diagnóstico de leishmaniose, pois costumam apresentar resultado falso negativo<sup>17</sup>. No Brasil, os resultados de testes sorológicos utilizando imunofluorescência indireta (RIFI) ou ELISA (com antígenos brutos do parasito) não são ainda conclusivos, entretanto resultados recentes de uma série de série de pacientes de São Paulo e de área de endêmica de leishmaniose visceral apresentaram positividade em torno de 90% dos casos<sup>27</sup>. O achado de parasito em sangue periférico apresenta positividade de 50% a 53% de positividade e de 70% a 90% em cultura de material de lesão<sup>7</sup>.

### Tratamento e profilaxia

A principal droga utilizada é o antimonial pentavalente de N-metil glucamina nas doses usuais, porém é freqüente a recidiva havendo necessidade em certos casos de utilização de drogas alternativas<sup>14,2,4</sup>. Também parece haver uma maior incidência de efeitos colaterais secundários à droga, tais como arritmia cardíaca, pancreatite, insuficiência renal e alterações de enzimas hepáticas, principalmente quando associada à terapêutica antiretroviral. Em relação à profilaxia secundária há controversas, não havendo um consenso em relação à utilização da mesma<sup>15</sup>. Um outro ponto que chama a atenção é a diminuição da incidência de leishmaniose em pacientes com HIV/Aids em determinadas regiões, após a introdução de esquema antiretroviral altamente efetivo<sup>25,21</sup>.

### Evolução dos pacientes com leishmaniose e Aids

A análise de relatos de pacientes com leishmaniose e Aids demonstra que a evolução clínica desses pacientes, na maioria dos casos, comporta-se de forma atípica em determinadas regiões. Recentemente Couppié *et al*<sup>4</sup>, analisando prospectivamente casos de co-infecção HIV/*Leishmania* na Guiana Francesa, quando comparados a pacientes com leishmaniose sem infecção pelo HIV, apresentaram maior número de recidiva, porém com manifestações clínicas semelhantes àquela em pacientes sem infecção pelo HIV. Temos observado uma evolução de leishmaniose, principalmente na forma tegumentar, mais agressiva em pacientes com Aids. Entretanto, estes pacientes apresentavam contagem de células T CD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, o que representa uma imunossupressão importante.

### Considerações finais

Quando se traça um paralelo entre a tuberculose, uma doença endêmica no Brasil e considerada oportunista, e a leishmaniose algumas características são comuns (Quadro 1).

#### Quadro 1. Características da tuberculose e da leishmaniose na co-infecção com HIV.

<b>Crítérios</b>	<b>Tuberculose</b>	<b>Leishmaniose</b>
Associação com HIV	Freqüente	Freqüente
Contagem de células T CD4+	< 200 células/mm <sup>3</sup>	< 200 células/mm <sup>3</sup>
Forma de adoecimento	Reativação ou infecção primária	Reativação ou infecção primária
Forma clínica	Pode disseminar ou apresentar-se de forma atípica	Pode disseminar apresentar-se de forma atípica
Teste de hipersensibilidade cutânea tardia (DTH)	PPD positivo = maior risco de adoecimento	Montenegro positivo (não há dados considerados)
Profilaxia primária	PPD positivo sem doença	Montenegro positivo sem doença (?)

Na região do Mediterrâneo, como descrito acima, o comportamento epidemiológico, clínico, diagnóstico e terapêutico difere do comportamento da leishmaniose isoladamente, caracterizando um comportamento oportunista da doença.

No Brasil, os dados até agora disponíveis em relação à co-infecção *Leishmania*/HIV não permitem conclusão definitiva sobre o comportamento oportunista das *leishmanias*. Entretanto, a freqüente reativação de infecção primária, descrição de formas clínicas viscerais causadas por *leishmanias* dermatrópicas e ocorrência de apresentações clínicas tegumentares atípicas são muito sugestivas de comportamento oportunista da leishmaniose visceral e tegumentar na Aids, embora seja necessário estudo direcionado para este fim para confirmar esta possibilidade.

A co-infecção *Leishmania*/HIV é considerada prioritária para a Organização Mundial da Saúde, sendo que foi estabelecida uma rede mundial de notificação desse agravo e, dentro desse contexto, o Brasil está inserido. Em 2004, o Programa Nacional de DST e Aids, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, disponibilizou o Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção *Leishmania*/HIV no intuito de nortear os profissionais de saúde para que se possa definir as características dessa co-morbidade no País e, assim, tal como a doença de Chagas em determinadas apresentações clínicas<sup>20</sup>, caracterizar a leishmaniose como doença definidora de Aids.

## Referências bibliográficas

1. Alvar J et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. **Clin. Microbiol. Rev.** 1997, 10 (2), p. 298-319.
2. Amato VS, Nicodemo AC, Amato JG, Boulos M, Neto VA. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). **J Antimicrob Chemother** 2000; 46(2):341-2.
3. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin Inf Dis** 1997, 24: 684 - 703.
4. Couppié P, Clyti E, Sobesky M, Bissuel F, Del Giudice P, Sainte-Marie D, Dedet JP, Carme B, Pradinaud R. Comparative study of cutaneous leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and non-HIV-infected patients in French Guiana. **Br J Dermatol** 2004; 151(6):1165-71.
5. Crawford JT. Epidemiology of tuberculosis: the impact of HIV and multidrug-resistant strains. **Immunobiology** 1994 ; 191(4-5):337-43.

6. Chicharro C, Jimenez MI, Alvar J. Ann Trop Med Parasitol. Iso-enzymatic variability of Leishmania infantum in Spain. 2003; 97 Suppl 1:57-64.
7. Davidson RN. – Visceral leishmaniasis in clinical practice. **J Infect** 1999; 39 (2):112-6.
8. Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. **Ann Trop Med Parasitol** 2003; 97(1):3-15.
9. Gramiccia M et al. Heterogeneity among zymodemes of leishmania infantum from HIV-positive patients with visceral leishmaniasis in south-Italy. **FEMS microbiol. Letter** 1995 apr, 128:1, 33-8.
10. Hernandez DE, Oliver M, Martinez C, Planas G. Visceral leishmaniasis with cutaneous and rectal dissemination due to Leishmania braziliensis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Int J Dermatol** 1995; 34:114-115.
11. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Soriano V, Valencia E, Redondo C, Alonso MJ, Gonzalez-Lahoz JM. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and review. **Clin Infect Dis** 1994, 19 (1): 48-53.
12. Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. **Ann Trop Med Parasitol** 2003; Suppl 1:135-42.
13. Lambert N, Mehta B, Walters R, Eron JJ. Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. **Ann Intern Med** 2006; 144 (12): 941-3.
14. Lopez-Velez R, Perez-Molina JA, Guerrero A, Baquero F, Villarrubia J, Escribano L, Bellas C, Perez-Corral F, Alvar J. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and Leishmania in an area of Madrid, Spain. **Am J Trop Med Hyg** 1998; 58(4):436-43.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania-HIV. Brasília; 2004.
16. Molina R, Gradoni L, Alvar J. HIV and the transmission of Leishmania. **Ann Trop Med Parasitol** 2003; 97 Suppl 1:29-45.
17. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. **Medicine (Baltimore)** 2001; 80(1):54-73.
18. Posada-Vergara MP, Lindoso JA, Tolezano JE, Pereira-Chiocola VL, Silva MV, Goto H. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. **J Infect Dis** 2005;192(10):1819-22.
19. Rabello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. **Ann Trop Med Parasitol** 2003;97(1):17-28.
20. Ramos-Jr. A.N. Inclusão da reativação da doença de Chagas como uma condição definidora de AIDS para fins de vigilância epidemiológica no Brasil. Carta ao Editor. **Rev Soc Bras Med Trop** 2004; **37 (2):192-193.**

21. Rosenthal, E., Tempesta, S., Del Giudice, P., Marty, P., Desjeux, P., Pradier, C., Le Fichoux, Y., Cassuto, J.P. Declining incidence of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001; 15:1184-1185.
22. Russo R, Nigro L, Panarello G, Montineri A. Clinical survey of Leishmania/HIV co-infection in Catania, Italy: the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97 (1):149-55.
23. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1):177-9.
24. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003; 5 (2):67-79.
25. Tortajada, C., Pérez-Cuevas, B., Moreno, A., Martínez, E., Mallolas, J., García, F., Valk, E., Miró, J. M., De Lazzari, E., Gatell, J.M. Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *JAIDS* 2002; 30:364-366.
26. Lindoso JAL, Posada-Vergara MP, Barbosa RN, Amato VS and Goto H. HIV-Leishmaniasis co-infection in Brazil: Tegumentary Leishmaniasis with diverse clinical features in HIV patients. Abstract book, III WorldLeish, Italy. 2005; 161.
27. Goto H, Lindoso JAL, Posada-Vergara MP, Barbosa RN, Celeste BJ and Costa CHN. HIV-Leishmania coinfection in Brazil: Serological tests for diagnosis of leishmaniasis. Abstract book, III WorldLeish, Italy. 2005; 145.

**Agradecimento:** Ao professor Dirceu Greco, professor titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, pela valiosa revisão e considerações críticas.

---

**Correspondência/Correspondence to:**

Instituto de Medicina Tropical

Avenida Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 500, Sala 03, 4º andar – Prédio II – São Paulo (SP)

CEP: 05403-00

E-mail:



Bepa  
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135  
São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825  
e-mail: [bepa@saude.sp.gov.br](mailto:bepa@saude.sp.gov.br)

Fale conosco

