

## Coinfecção do HIV/Aids e doenças endêmicas

● Doença de Chagas ● Leishmaniose ● Malária ● Hanseníase

# Reativação da Doença de Chagas em pacientes com Aids

Por Marcelo Simão Ferreira (\*)

O surgimento, no início dos anos 80, da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), doença que deprime a imunidade celular e predispõe ao aparecimento de inúmeras infecções oportunistas, despertou grande interesse nas áreas endêmicas de doença de Chagas devido à possibilidade do aparecimento de casos de reativação da doença em portadores das formas crônicas da moléstia. O primeiro caso da associação entre a infecção pelo HIV/Aids e doença de Chagas foi descrito em publicação científica em 1990 (Del Castillo et al., 1990), embora já houvesse um caso anterior, apresentado em congresso mas que só foi publicado posteriormente (Gluckstein et al, 1992).

As manifestações clínicas da doença de Chagas, no contexto da infecção pelo HIV, ocorrem predominantemente em fases avançadas de doença, tendo sido observado que em mais de 80% dos casos a contagem de linfócitos T CD4+ era menor que 200/mm<sup>3</sup>. O sistema nervoso central é o sítio mais comumente afetado, classicamente apresentando-se com sintomas de meningoencefalite.

A parasitemia elevada, em estudos prospectivos, mostrou-se importante fator preditivo de reativação (50% dos casos). O LCR pode mostrar aumento de proteínas e células com predomínio de linfócitos e presença de trypomastigotes do *Trypanosoma cruzi*. A transmissão vertical do *T. cruzi* parece estar aumentada em gestantes portadoras de ambas as infecções, sendo que casos de infecção congênita em mães soropositivas também já foram documentados em nosso país.

### Casos documentados

Até o momento, aproximadamente 120 casos de reativação da doença de Chagas em pacientes com Aids já foram publicados ou apresentados em congressos de especialidades médicas afins a ambas as doenças. Os casos registrados não ocorreram apenas no Brasil, mas também em outros países latino-americanos como Argentina, Uruguai, Chile e Paraguai.

Dos 120 pacientes citados acima, exceto os congênitos, cerca de 80% desenvolveram quadro de meningoencefalite ou encefalite de natureza focal (uni ou multi) ou difusa,

com necrose e hemorragia, cujo exame histológico, quando realizado, demonstrava grande quantidade de parasitas. Clinicamente, os doentes apresentavam cefaléia, febre, vômitos e distúrbios do sensorio, por vezes evoluindo para o coma. Alguns pacientes mostraram sinais neurológicos focais. No exame do LCR costuma-se observar pleocitose discreta (menor que 100 células por mm<sup>3</sup>), com predomínio absoluto de linfomononucleares, hiperproteinorraquia leve ou moderada, mas ocasionalmente maior que 1 g/dl, e glicorraquia via de regra normal.

Nos casos em que se fez a pesquisa do *T. cruzi*, esta mostrou alto grau de positividade, às vezes com grande quantidade de parasitas. O estudo tomográfico computadorizado do cérebro destes pacientes em geral mostra a presença de lesões hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral e localização variada, com ou sem reforço em anel após a injeção de contraste, usualmente acompanhadas de importante edema; o diagnóstico diferencial destas imagens tomográficas deve ser feito com a toxoplasmose e linfoma do

## As manifestações clínicas da doença de Chagas, no contexto da infecção pelo HIV, ocorrem predominantemente em fases avançadas de doença, tendo sido observado que em mais de 80% dos casos a contagem de CD4 era menor que 200/mm<sup>3</sup>. O sistema nervoso central é o sítio mais comumente afetado.

sistema nervoso central, condições comumente observadas em pacientes com Aids.

O coração é o segundo órgão mais afetado em 25% a 44% dos casos, habitualmente acompanhando as manifestações neurológicas; raramente são encontradas de forma isolada na coinfeção. O quadro é de miocardite aguda, podendo acometer todas as câmaras cardíacas ou, mais raramente, apenas uma delas.

Clinicamente, a miocardite pode manifestar-se com taquicardia, outras arritmias, e/ou insuficiência cardíaca congestiva grave em algumas ocasiões. Por vezes, só são observadas alterações eletrocardiográficas, ou ainda a existência de miocardite somente é verificada através de exame necropsóptico; outros órgãos envolvidos na reativação são: olho, esôfago, útero e pele.

### Diagnóstico

O diagnóstico, nos casos de reativação, pode ser feito pela identificação do parasita por métodos diretos no sangue, LCR e outros fluidos corporais. A positividade do xenodiagnóstico, a hemocultura e a PCR não devem ser consideradas como evidência de reativação, uma vez que, mesmo em imunocompetentes, nas fases crônicas de doença, esses testes são positivos.

A avaliação sorológica, padrão-ouro para o diagnóstico de doença de Chagas crônica, não é diagnóstico de reativação. A recomendação do Ministério da Saúde é que toda a pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deve ser avaliada com provas sorológicas padronizadas (hemaglutinação, imunofluorescência indireta e Elisa).

### Tratamento da reativação

Sem tratamento, ou com tratamento tardio, a mortalidade da meningoencefalite por reativação da doença de Chagas em pacientes coinfectados é muito alta (praticamente 100%). A utilização precoce de benzonidazol (5 a 7 mg/kg/dia em adultos e 7 a 10 mg/kg/dia em crianças) mostrou-se efetiva na redução da parasitemia, na estabilização do quadro clínico e no controle do dano tecidual resultante da presença do parasita, reduzindo a letalidade para 20% nos pacientes que completam 30 dias de tratamento. O tempo total de tratamento da doença de Chagas é de 60 a 90 dias.

Em pacientes sem reativação documentada, mas com parasitemia persistentemente elevada (mais de 20% de ninfas positivas) por xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativa, o tratamento específico pode ser considerado.

Poucos casos da associação Aids-doença de Chagas foram submetidos a terapêutica específica anti-*T. cruzi*, empregando-se benzonidazol, nifurtimox e compostos triazólicos (itraconazol e fluconazol), tendo um dos pacientes sido submetido à ressecção cirúrgica de uma lesão pseudotumoral do sistema nervoso central. Aparentemente, quando um destes medicamentos é introduzido precocemente, há resposta satisfatória, com desaparecimento das manifestações clínicas, das alterações laboratoriais e eletrocardiográficas, e normalização das imagens tomográficas cranianas.

Devido ao risco de recidiva clínica e parasitológica, nos casos em que houve sucesso terapêutico, à semelhança do que ocorre com outras infecções oportunistas na Aids, é prudente considerar a possibilidade de profilaxia secundária com o uso de um tripanossomicida, sendo

drogas candidatas para tal, pela sua menor toxicidade, os derivados triazólicos, já amplamente empregados em soropositivos para outros fins, e o alopurinol, embora o benzonidazol em doses baixas (2,5 mg/kg/dia 3x por semana) também possa ser utilizado.

Os principais efeitos adversos do benzonidazol são o exantema por hipersensibilidade, toxicidade da medula óssea, trombocitopenia e neuropatia periférica. O benzonidazol não deve ser instituído em gestantes, em pacientes em estado grave (como, por exemplo, sepse, insuficiência cardíaca, renal ou hepática), portadores de doenças hematológicas, neoplasias avançadas e em pacientes idosos.

A introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART, na sigla em inglês) diminuiu, de forma considerável os casos de reativação da doença de Chagas em toda a América Latina, confirmando a teoria, de que, à semelhança de outras infecções oportunistas, a elevação do número de células T CD4+ nesses indivíduos previne o aparecimento de reativação da infecção pelo *T. cruzi*.

(\*) Marcelo Simão Ferreira é médico infectologista, com ênfase em Clínica Médica, com especialização em Doenças Infecciosas e em Gastroenterologia pela USP; chefa o Serviço de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Uberlândia; é membro dos Comitês Científicos de Dengue e Hepatites Virais da SBI, vice-presidente da Sociedade Mineira de Infectologia e da SBI.

# Coinfecção de leishmânia e HIV

Por Reynaldo Dietze (\*)

A partir do início da década de 90 houve um aumento gradativo no número de casos notificados da coinfecção leishmânia-HIV. Este aumento deve-se à interiorização da infecção pelo HIV, à urbanização das leishmanioses e à ocupação de áreas de matas. Em áreas endêmicas de Leishmaniose Visceral (LV), a infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolvimento da leishmaniose clinicamente manifesta. Nesta situação, a maioria dos casos ocorre na faixa etária adulta, ao contrário do que se observa em indivíduos soronegativos para HIV.

Anualmente ocorrem entre 3.000 a 4.000 casos de LV e aproximadamente 28.000 casos de LT, mas estima-se que estes números sejam pelo menos 20% maiores. Em relação à LV, levando-se em consideração que a proporção de adoecimento é de aproximadamente 1:20, o número de indivíduos infectados pode se situar na faixa de 57.000 a 76.000 casos/ano. É de se esperar, portanto, um aumento progressivo e sustentável do número de casos da coinfecção Leishmaniose - HIV/Aids.

Até 2008, 176 casos de coinfecção entre HIV-LV haviam sido notificados oficialmente ao Ministério da Saúde, contra 150 casos da coinfecção do HIV com Leishmaniose Tegumentar (LT), o que representa 1,1% dos casos de LV e 0,1% dos casos de LT. Entretanto devido à subnotificação de casos estima-se estes sejam pelo menos o dobro.

Atualmente a prevalência do HIV entre os indivíduos com LV situa-se entre 2% a 3% dos casos. A associação das duas doenças produz efeito cumulativo na deficiência da resposta imune, maior gravidade clínica da LV e agravamento da AIDS. O prognóstico da coinfecção é ruim, acelera o desenvolvimento da

**Apresentação clínica clássica da leishmaniose visceral com febre, hepato-esplenomegalia e pancitopenia ocorre na maioria dos pacientes coinfectados. Formas atípicas com acometimento de órgãos como a pele e tubo digestivo atingem de 10% a 16% dos casos.**

AIDS e o aparecimento de outras infecções oportunistas como a tuberculose e a pneumocistose, além de encurtar a expectativa de vida do paciente coinfectado.

Em indivíduos soropositivos, a LV adquire características de doença oportunista, com apresentação clínica atípica, elevada taxa de letalidade, baixo número de linfócitos T CD4+ (habitualmente abaixo de 200/mm<sup>3</sup>) e freqüentes recaídas da doença. Por outro lado, a leishmaniose pode também levar à transativação heteróloga do HIV, com elevação transitória da carga viral e queda da contagem de linfócitos T CD4+, dificultando a interpretação desses parâmetros na tomada de decisão em relação ao início da TARV.

A apresentação clínica clássica com febre, hepato-esplenomegalia e pancitopenia ocorrem na maioria (75%) dos indivíduos coinfectados. Entretanto formas atípicas com acometimento de órgãos como a pele e tubo digestivo podem ser encontradas entre 10% a 16% dos casos. A gravidade das manifestações clínicas, a resposta terapêutica, a evolução e o prognóstico estão diretamente relacionados ao nível linfócitos T CD4+ dos indivíduos coinfectados.

Nos pacientes com a coinfecção LT-HIV, o espectro clínico também é variado com lesões cutâneas que variam de pápulas a úlceras, únicas, múltiplas ou confluentes. A apresentação clínica mais comum entre-

tanto são as úlceras. Em pacientes com imunossupressão grave, as lesões podem ser encontradas em áreas expostas ou não, como por exemplo a região genital.

O diagnóstico pode ser feito através do achado de formas amastigotas do parasita em exame direto de aspirado de medula óssea, esfregaços de biópsia, raspados de lesões ou cultura. No caso da LV, o diagnóstico sorológico pode ser feito através da RIFI, Elisa e testes rápidos imunocromatográficos. O diagnóstico precoce e tratamento adequado reduz a gravidade e a letalidade dos pacientes coinfectados. Os Quadros 1 e 2 apresentam recomendações para o diagnóstico da coinfecção do HIV com a LV e LT.

## Tratamento

Nos indivíduos soropositivos coinfectados com LV, a TARV está indicada, mas deverá ser instituída após o início do tratamento da LV quando já houver melhora dos parâmetros clínicos (febre, esplenomegalia) e laboratoriais (melhora da citopenia). No entanto, a profilaxia primária para infecções oportunistas, especialmente para toxoplasmose e pneumocistose, deve ser imediatamente instituída.

A LV também pode acometer indivíduos soropositivos com estado imunológico regular. Nestes casos, a decisão sobre início da TARV deve ser postergada para após o término do tratamento da LV.

O tratamento da coinfeção Leishmânia-HIV é o mesmo utilizado em pacientes imunocompetentes, podendo utilizar-se das seguintes opções terapêuticas: **a)** Antimoniato de N-metil glucamina – 20mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia durante 30 dias (LV) e 20 dias (LT), **b)** Anfotericina B lipossomal – 3mg/kg/dia durante 7-10 dias (LV), **c)** Desoxicolato de Anfotericina B – 1mg/kg/dia durante 14-20 dias (dose

máxima diária de 50mg) (LV) e 30 dias (LT); **d)** isotianato de pentamidina 4mg/kg/dose em dias alternados (3 doses para pacientes infectados com *L. (V.) guyanensis* e 10 doses para infecção com *L. (V.) brasiliensis*) O uso da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) diminui de forma drástica a incidência e recidiva dos casos da doença nos pacientes infectados pelo HIV.

Recidivas da LV, após o término de um tratamento bem-sucedido, são frequentes. Por essa razão, a profilaxia secundária tem sido utilizada, com relativo sucesso, especialmente em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup>. Os seguintes esquemas para profilaxia secundária são recomendados: **a)** Antimoniato de N-metil glucamina 2 ampolas (810mg Sb<sup>+5</sup>) a cada 30 dias, **b)** Anfotericina B lipossomal 3mg/kg a cada 15 dias ou Desoxicolato de Anfotericina B 1mg/kg (50mg/dose) a cada 15 dias. Contagem de CD4 acima de 350/mm<sup>3</sup> pode ser usada como parâmetro para suspensão da profilaxia secundária, embora não existam ainda evidências para tal. Para informações mais detalhadas, recomendamos a leitura do *Manual de Recomendações para o Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Co-infecção Leishmania-HIV da Secretaria de Vigilância e Saúde do Ministério da Saúde*.

Quanto à escolha da TARV, os seguintes cuidados devem ser observados:

a) Evitar o uso de zidovudina em pacientes que apresentem anemia e neutropenia;

b) O uso de tenofovir apresenta risco potencial de diminuição na excreção renal do antimoniato pentavalente (glucantime) e de aumento de nefrotoxicidade da anfotericina B, e seu uso deve ser evitado sempre que possível.

Nos casos em que a LV for diagnosticada em pacientes já em uso dessa associação e, quando a substituição dos ARV não for possível, os pacientes devem ser monitorados em relação a função renal e avaliação hematológica.

#### Quadro 1

### Recomendações para testagem sorológica (HIV) em portadores de leishmaniose visceral

- 1) Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação da infecção latente.
- 2) Forma clássica associada à ausência de anticorpos anti-leishmânia.
- 3) Achado de formas amastigotas no sangue periférico.
- 4) Envolvimento de órgãos raramente acometidos na leishmaniose visceral<sup>a</sup>.
- 5) Falha terapêutica<sup>b</sup> ou recidiva<sup>c</sup> após o uso de antimonial pentavalente.
- 6) Desenvolvimento de infecções sugestivas de imunodeficiência durante ou após o tratamento<sup>d</sup>.
- 7) Isolamento de espécies de leishmânias dermatrópicas ou não descritas como causadoras de acometimento visceral.

**a)** Acometimento do trato respiratório, esôfago, estômago, duodeno, pele etc.

**b)** Ausência de cura clínica após duas tentativas de tratamento com antimoniato de meglubina (20 mg de Sb<sup>+5</sup> /kg/dia por 30 dias)

**c)** Recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após a cura clínica.

**d)** Herpes Zoster, tuberculose miliar etc.

Fonte: Recomendações para o Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Co-infecção Leishmania-HIV – SVS/MS

#### Quadro 2

### Condições que indicam a necessidade de investigar leishmaniose tegumentar ou visceral em pessoas vivendo com HIV ou Aids

- Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa de mais de duas semanas de evolução em pacientes expostos à área de transmissão de leishmaniose em qualquer época da vida.
- Febre associada a hepatomegalia, esplenomegalia ou citopenias em pacientes:
  - Expostos a área de transmissão em qualquer época da vida
  - Usuários de drogas injetáveis em qualquer época da vida

Fonte: Recomendações para o Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Co-infecção Leishmania-HIV – SVS/MS

(\*) Reynaldo Dietze é Diretor do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); Adjunct Associate Professor da Duke University nos EUA; membro do Comitê Científico de Parasitologia Clínica da SBI.

# Malária em pacientes soropositivos

Por Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda (\*)

Ao contrário das associações entre Aids e doenças tropicais reconhecidamente oportunistas, como a leishmaniose visceral e a reativação da doença de Chagas no sistema nervoso central, no caso da malária, esta associação e suas consequências clínicas não estão bem claras na literatura.

A ocorrência de malária e HIV nas mesmas áreas geográficas é comum em várias partes do mundo, especialmente na África Subsaariana, no Sudeste Asiático e na América Latina, caracterizando-se aí ambas como doenças da pobreza. Apesar de estarem classicamente em aglomerados populacionais distintos, ou seja, a malária em área rural e a Aids em áreas mais urbanizadas, esta situação tem se alterado consideravelmente nas últimas duas décadas.

A malária periurbana tem sido responsável por quase 50% dos casos de malária de municípios endêmicos com grandes aglomerações urbanas, tais como Manaus, Porto Velho e Cruzeiro do Sul, que refletem o intenso fluxo migratório da população de áreas rurais (êxodo rural). Já a epidemia da Aids tem avançado justamente para as áreas menos urbanizadas do país. Portanto, o fenômeno da coinfeção tem mais chance de ser observado nas áreas periféricas das grandes capitais dos estados da Amazônia brasileira, em populações quase sempre negligenciadas, sem acesso aos serviços de saúde e que carecem de educação em saúde.

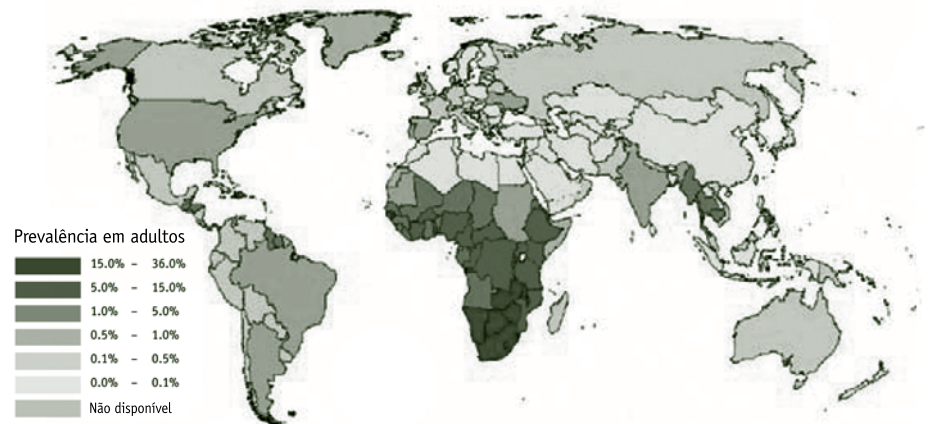
É a alta mobilidade destas populações menos favorecidas que faz circular entre os ambientes urbanos e rurais os portadores do vírus HIV e do plasmódio causador da malária. Obviamente, no Brasil, a ocorrência de coinfeção, apesar de nunca ter sido avaliada apropriadamente com base populacional, nem

se aproxima dos altos números observados em países africanos como Zâmbia, Zimbábue, Moçambique e Maláui, onde a prevalência de HIV é superior a 10% e mais de 90% da população está exposta à infecção malárica.

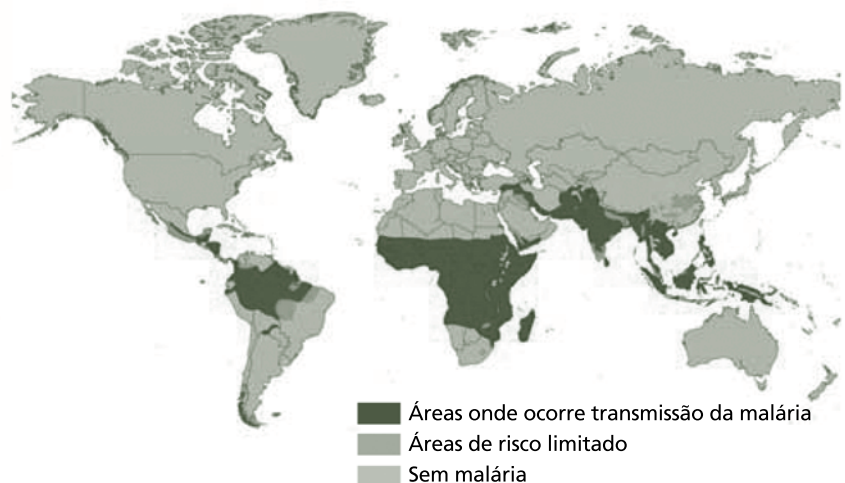
Há evidências robustas de que a infecção pelo HIV possa aumentar o risco e a gravidade da infecção malárica, bem como aumentar a

parasitemia periférica, o que, por sua vez, contribui para o aumento da transmissão da doença. Discute-se também a possibilidade de que portadores assintomáticos do plasmódio possam desenvolver formas clínicas quando são infectados pelo HIV. Por outro lado, episódios agudos de malária aumentam a carga viral dos pacientes com HIV, o que pode determinar uma progressão

## Distribuição da prevalência do HIV



## Distribuição da malária endêmica



## Há evidências robustas de que a infecção pelo HIV possa aumentar o risco e a gravidade da infecção malárica, bem como aumentar a parasitemia periférica, o que, por sua vez, contribui para o aumento da transmissão da doença.

mais rápida para o estado de imunodeficiência, ou seja, Aids.

Considerando os principais grupos de risco para malária, ainda se conhece muito pouco sobre o efeito da coinfeção em crianças. Essa falta de conhecimento sobre a interação das duas doenças advém do fato de que, em áreas de alta endemicidade, as crianças abaixo de cinco anos são as mais acometidas pela doença clínica, já a infecção por HIV ocorre de forma predominante em adolescentes e adultos.

Já as grávidas são particularmente afetadas, com aumento do número de infecções e da gravidade da malária por *Plasmodium falciparum*, quando infectadas pelo HIV. Além disso, as infecções maláricas, ao aumentarem a carga viral nas gestantes, aumentam em igual proporção as chances de transmissão vertical do vírus, estando também associadas a baixo peso ao nascer, prematuridade, retardo de crescimento intra-uterino e mortalidade infantil pós-natal. O pouco que se conhece sobre a interação entre *P. falciparum* e HIV é uma interpretação de estudos com pouca validade externa, realizados em áreas de alta endemicidade, não sendo possível extrapolar as mesmas observações para áreas meso e hipoendêmicas, comuns na América Latina.

Considerando que já é escasso o conhecimento sobre a infecção por *Plasmodium vivax*, em função de ser um parasito que cursa com doença menos grave do que aquela causada por *P. falciparum*, ainda mais escassas são as informações sobre as interações clínicas entre *P. vivax* e HIV, o que é de maior interesse na América Latina, onde predomina a infecção por *P. vivax*.

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde recomenda a terapia combinada com algum derivado de artemisinina para o tratamento da malária por *P. falciparum*, evitando assim o aparecimento de quimior-

resistência. Especialmente em população infectada por HIV, a quimiorresistência se reveste de maior preocupação, pois pacientes infectados pelo vírus apresentam maior chance de recrudescência após tratamento antimalárico, possivelmente por perda importante de imunidade que controla a população de parasitos naturalmente resistentes.

### Tratamento no Brasil

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza o uso de artemeter/lumefantrina para o tratamento da malária não-grave por *P. falciparum*, tendo como opção a combinação artesunato/mefloquina, de produção nacional. Muitos antirretrovirais são metabolizados pelas mesmas enzimas do citocromo P450 utilizadas também na metabolização de antimaláricos, embora a maioria das interações não seja acompanhada de relevância clínica.

Antimaláricos de segunda linha no tratamento da malária *falciparum*, hoje, no Brasil, como mefloquina e quinina, podem diminuir, por exemplo, a concentração sérica de ritonavir em cerca de 31%; entretanto, o tempo de uso do antimalárico, geralmente não superior a 7 dias, não parece ter qualquer impacto sobre a eficácia da TARV.

Os derivados de artemisinina são as drogas de mais rápida ação esquizonticida, entretanto, por sua pequena meia-vida, devem ser utilizadas em associação com esquizonticidas de ação mais prolongada, garantindo a cura radical. O artemeter, que é metabolizado a dihidroartemisinina pela CYP3A4, pode ser co-formulado com halofantrina ou lumefantrina, sendo esta última co-formulação a mais utilizada no Brasil (Coartem<sup>®</sup>, Novartis<sup>®</sup>). Ambas são também metabolizadas pela CYP3A4. Pela sua estreita janela terapêutica, a halofantrina pode causar prolongamento do espaço QT, não devendo, portanto, ser associada

aos inibidores da protease (IP's). Em série de casos de pacientes em uso de artemeter/lumefantrina e LPV/r, o aumento em 193% da AUC da lumefantrina não se seguiu de qualquer aumento de toxicidade.

Para o tratamento radical da malária por *P. vivax*, recomenda-se o uso de cloroquina com primaquina, sendo esta última utilizada para eliminar os hipnozoítos hepáticos desenvolvidos por esta espécie de plasmódio, responsáveis pelas recaídas. No Brasil, já se detectou a resistência de *P. vivax* à cloroquina, sendo, portanto, necessários estudos de eficácia com outras drogas para o tratamento deste tipo de malária, que é a mais frequente na América Latina.

Na realidade, são muito limitados os estudos que descrevem tais interações de antimaláricos e TARV *in vivo*, não havendo até o momento qualquer nível de evidência de que alguma associação seja contraindicada. Em pacientes em uso de TARV, é provavelmente mais benéfico o tratamento antimalárico com esquizonticidas rápidos, de maneira precoce, mesmo considerando os potenciais efeitos adversos da associação, para os quais mais estudos clínicos são necessários.

(\*) Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda é médico infectologista, pesquisador em malária da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, em Manaus, e presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – Regional do Amazonas.

# Coinfecção HIV/Aids e hanseníase

Por **Marília Brasil Xavier (\*)**

A importância epidemiológica da hanseníase e da doença causada pelo HIV, a dificuldade do diagnóstico precoce de ambas, a possibilidade de incapacidades na hanseníase e óbito na infecção pelo HIV tornam a coinfecção dessas morbidades de grande interesse em saúde pública, além do fato de que o advento da terapêutica antirretroviral (TARV) e o conseqüente aumento da sobrevivência das pessoas convivendo com o HIV, certamente trará aumento da prevalência de indivíduos com essas comorbidades.

Se outras micobacterioses são certamente mais incidentes em pacientes infectados pelo HIV, o mesmo não se pode afirmar sobre a hanseníase. Estudos realizados na Costa do Marfim, Congo, Senegal, Yêmen e Malawi não demonstraram diferença de soroprevalência para HIV entre hansenianos e controles não-hansenianos. No Brasil, em um estudo no Rio de Janeiro, com 1016 pacientes hansenianos, 11 casos HIV-positivos foram detectados, gerando uma taxa de prevalência de 0,29%, versus uma taxa 0,4% de soropositivos em 78.482 indivíduos não-hansenianos. Alguns autores sugerem que a hanseníase se desenvolve de forma branda ou nem ocorreria a doença em pacientes infectados pelo HIV. Explicam que devido à baixa toxicidade do *Mycobacterium leprae*, as manifestações clínicas só ocorreriam em pacientes com capacidade íntegra de resposta imune celular.

Por outro lado, dados ainda não publicados de um estudo de corte transversal incluindo 545 indivíduos portadores de HIV/Aids no Estado do Pará em áreas de alta endemicidade para hanseníase apresentou 37 casos de coinfecção, representando um coeficiente de 6,7%. Ao tentar estabelecer uma comparação com os

**Pacientes soropositivos com história de contato intradomiciliar para hanseníase apresentam cerca de onze vezes mais chance de evoluir com coinfecção em relação àqueles que não possuem e nove vezes mais quando há antecedente familiar da doença.**

parâmetros da OMS quanto ao nível de endemicidade, pode-se sugerir que o prevalência na população HIV/Aids estudada apresentou-se hiperendêmica, uma vez que registrou uma taxa de 670/10.000. Tais resultados requisitariam uma conduta de maior vigilância nessa população específica.

Destaca-se o fato de que os fatores de risco para o desenvolvimento da coinfecção estiveram predominantemente relacionados ao *M. leprae*. Pacientes HIV/Aids com história de contato intradomiciliar para hanseníase apresentam aproximadamente onze vezes mais chance de evoluir com coinfecção em relação aos pacientes que não possuem e nove vezes mais quando já houve antecedente familiar de hanseníase. Antecedentes pessoais de hanseníase aumentam quatro vezes mais a chance de evoluir com coinfecção do que os portadores que não têm história anterior de hanseníase.

## **Clínica e diagnóstico laboratorial**

Estudos de caráter clínico, histopatológico e imunohistoquímico, verificaram nenhuma ou apenas leves alterações no curso da hanseníase em casos portadores de HIV/Aids. De uma forma geral, são observadas lesões usuais compatíveis com hanseníase, tais como placas eritematosas, máculas hipocrômicas ou eritematosas, pápulas e nódulos. Alta frequência de estados reacionais tipo I, chamados de reação reversa (RR),

caracterizadas por lesões em placa eritematosas, edemaciadas, inclusive com lesões ulceradas não-usuais foram observadas. Alta frequência de neurites também foi evidenciada, o que poderia apontar um sinergismo entre os agentes. Vale ressaltar que reações tipo I decorrem de um aumento da imunidade celular e hipersensibilização ao bacilo no decurso da doença hanseniana, traduzindo uma exacerbação da resposta inflamatória.

Formas clínicas hansenianas paucibacilares (TT e BT) predominam nos casos descritos isoladamente ou nas séries de caso descritas, contrariando as expectativas iniciais de desvio para forma lepromatosa (LL), apesar da baixa contagem periférica de células T CD4+ nestes pacientes. Isso demonstra, portanto, que a infecção por HIV, mesmo progredindo em direção à Aids, não modifica o curso da infecção por *M. leprae*.

Alguns autores observaram o surgimento de sinais e sintomas de hanseníase entre o 1º e 6º mês de TARV, o que poderia indicar ser a hanseníase uma doença associada à reconstituição imunológica no paciente portador de HIV/Aids. Os autores também sugeriram uma hipersensibilidade à hanseníase, traduzindo-se clinicamente por reação tipo I, poucas semanas após o início da terapia antirretroviral, tratando-se de um efeito paradoxal como o observado na tuberculose e ocasionada por uma síndrome da reconstituição inflamatória imune (IRIS),

**O diagnóstico da hanseníase no decurso da doença pelo HIV deve ser baseado na clínica, levando-se em consideração outras doenças que cursam com lesões polimorfas e especialmente nos processos que iniciam com quadro de RR ulceradas, quando outras micobacterioses devem ser afastadas.**

onde o aumento dos linfócitos T CD4+ ocasiona a manifestação ou piora do quadro clínico da doença.

O diagnóstico de IRIS depende de dados imunopatológicos associados com a reversão de processos imunossupressores. Nesse caso, a intensa resposta ao *M. leprae* poderia ser devida à elevação de linfócitos T CD4+ de memória com receptores específicos para antígenos micobacterianos. IRIS não foram descritas associadas a reações tipo II.

O diagnóstico da hanseníase no decurso da doença pelo HIV deve ser baseado na clínica, levando-se em consideração outras doenças que cursam com lesões polimorfas e especialmente nos processos que iniciam com quadro de RR ulceradas, quando outras micobacterioses devem ser afastadas. Na histopatologia, encontram-se aspectos usuais das diversas formas de hanseníase, sem alterações imunohistoquímicas relevantes (CD4, CD8, CD68, CD45 RO, TGF-1). Pesquisa de BAAR e níveis de anti-PGL1 apresentaram-se similares aos não-coinfetados. Maior anergia à lepromina nas formas tuberculóides foi observada por vários autores.

### Tratamento

Apesar das controvérsias no que diz respeito à resposta imune na coinfeção, o paciente responde satisfatoriamente à PQT ou MDT (poliquimioterapia ou multidro-

gaterapia) nos esquemas estabelecidos para as formas paucibacilares (PB) e multibacilares (MB) da hanseníase, conforme demonstram alguns estudos de seguimento de casos de coinfectados tratados com o esquema, embora com pouco número de pacientes. Vale ressaltar a confirmação desses dados com experiência desta autora em um grupo de 56 pacientes.

Quanto à evolução clínica dos quadros reacionais desses pacientes, apresentou-se responsiva ao esquema preconizado com prednisona 1 mg/kg/dia nas reações tipo I (RR) e talidomida nas reações tipo II (Eritema Nodoso Hansenico), estas últimas menos freqüentes.

Em relação à concomitância do tratamento PQT e TARV, o paciente deve ser orientado e apoiado para que consiga aderir ao tratamento. Apesar de não haver recomendações no consenso, nos casos de coinfeção em pacientes em tratamento para pneumocistose com sulfametoxazol, em nosso serviço, suspendemos a dapsona da PQT pelo período.

Casos onde o paciente deverá fazer sulfadiazina para toxoplasmose, optamos por manter a dapsona do esquema PQT e nos casos de concomitância com tuberculose, optamos por suspender a rifampicina mensal pelo período em que o mesmo estiver tomando a dose diária.

Pelo descrito, vários estudos de caráter epidemiológico, clínico, histopatológico e imunológico têm tentado verificar alguma alteração no curso dessas moléstias quando há coinfeção, sem, no entanto, conseguir resultados uniformes ou definitivos, também por causa da pequena casuística em cada um deles. Portanto, o estudo da coinfeção HIV e hanseníase apresenta controvérsias nos estudos já realizados e lacunas que devem ser preenchidas com melhoria dos desenhos de estudo, casuísticas e técnicas de investigação clínica e imunopatológica a fim de contribuir para o conhecimento e manejo clínico e epidemiológico dessas morbidades de tamanha importância em saúde pública.

(\*) Marília Brasil Xavier é médica, dermatologista e infectologista, doutora em Neurociências e Biologia celular, professora de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UEPA (Universidade do Estado do Pará) e do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA). Vice-presidente da Sociedade Paraense de Infectologia e integrante do Comitê Científico de Hanseníase da SBI.

**INFECTOLOGIA HOJE** Boletim trimestral de atualização técnico-científica da SBI, financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids / Ministério da Saúde e UNODC. **Consultora técnica:** Dra. Thaís Guimarães **Editor:** Fernando Fulanetti (MTb 21.186/SP) **Coordenação:** Givalda Guanás **Arte e diagramação:** José Humberto de S. Santos. É permitida a reprodução do conteúdo desta publicação desde que citada a fonte.  
**DIRETORIA DA SBI (2008/10) Presidente:** Juvenio José Duailibe Furtado **Vice-Presidente:** Marcelo Simão Ferreira **1º Secretário:** Mauro José Costa Salles **2º Secretária:** Beatriz Grinsztejn **1º Tesoureiro:** Francisco Bonasser Filho **2º Tesoureiro:** Carlos Roberto Brites Alves.  
**Coordenadores:** João Silva de Mendonça (*Científico*), Thaís Guimarães (*Divulgação*) e Hamilton Antonio Bonilha de Moraes (*Informática*).  
**Sede da SBI:** Rua Domingos de Moraes, nº 1061 - cj. 114 - CEP 04009-002 - Vila Mariana - São Paulo/SP. Tel/fax: (11) 5572-8958 / 5575-5647.  
 Website na internet: [www.infectologia.org.br](http://www.infectologia.org.br) (*este boletim está disponível no menu publicações*). E-mail institucional: [sbi@infectologia.org.br](mailto:sbi@infectologia.org.br)

