

LEISHMANIOSE VISCERAL E INFECÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Na Era da Terapêutica Anti-Retrovívica de Alta Eficácia

NUNO MARQUES, S. CABRAL, R. SÁ, F. COELHO, J. OLIVEIRA, J. G. SARAIVA DA CUNHA, A. MELIÇO-SILVESTRE

Serviço de Doenças Infecciosas. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

A Leishmaniose visceral é uma infecção endémica em Portugal, assim como em outros países da bacia mediterrânica, que tem vindo a manifestar-se como uma complicação frequente da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Existem vários estudos publicados sobre a co-infecção *Leishmania*/VIH, contudo alguns aspectos da sua epidemiologia, patogenia, e especialmente da sua abordagem terapêutica e profiláctica ainda não estão clarificados e definidos.

Os autores fazem uma breve revisão dos aspectos principais desta co-infecção, nomeadamente no que diz respeito à epidemiologia, manifestações clínicas e laboratoriais, diagnóstico, tratamento, profilaxia e prevenção e apresentam a casuística do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra referente aos últimos dez anos (1996-2006), ou seja, na denominada era da terapêutica anti-retrovívica (TARV) de alta eficácia.

A Leishmaniose visceral assume, manifestamente, um padrão de infecção oportunista em doentes infectados por VIH e como tal, deveria ser considerada e implementada a sua inclusão nos critérios diagnósticos da síndrome de imunodeficiência humana adquirida.

Atendendo a que a Leishmaniose é considerada, actualmente, pela Organização Mundial de Saúde, a segunda mais importante doença causada por protozoários e uma das mais negligenciadas, a avaliação e a definição de tratamentos de primeira linha e de quimioprofilaxia secundária são urgentes e extremamente necessárias.

SUMMARY

VISCERAL LEISHMANIASIS AND HIV INFECTION IN THE HAART ERA

Visceral Leishmaniasis is an endemic infection in Portugal, as well as in other Mediterranean basin countries, where it has become a frequent complication of HIV infection. There are several studies published about *Leishmania*/HIV co-infection, however some particularities of its epidemiology, pathogenesis and especially of its treatment and prophylaxis remain unclear and undefined.

The authors review some aspects of this co-infection, particularly epidemiology, clinical

manifestations and laboratory features, diagnosis, treatment, prophylaxis and prevention and report the casuistic of the Infectious Diseases Department of the University Hospital of Coimbra during the last ten years (1996-2006) in the HAART («highly active antiretroviral therapy») era.

Visceral Leishmaniasis behaves as an opportunistic infection in HIV-infected patients and should be considered as an AIDS-defining disease.

Nowadays and according to World Health Organization, VL is the second most important protozoan disease and one of the most neglected; therefore the establishment of treatment and prophylaxis guidelines is urgent.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma infecção causada por um protozoário da ordem *Kinetoplastida*, da família *Trypanosomatidae* e do género *Leishmania* que na sua forma promastigota parasita insectos e na sua forma amastigota é parasita intracelular de vertebrados. A transmissão ao homem ocorre pela picada de um mosquito fêmea do género *Lutzomyia*, no continente americano ou *Phlebotomus*, nas restantes regiões geográficas. A localização desta doença pode ser cutânea, cutâneo-mucosa (Espúndia) e visceral (Kala-azar). Estima-se que atinja 12 milhões de pessoas, apresentando uma distribuição geográfica mundial, atingindo 88 países, 72 dos quais em vias de desenvolvimento¹.

A Leishmaniose visceral (LV) ou Kala-azar, termo hindi que significa *febre negra* (também denominada de *febre Dumdum*, *febre Assam* e *esplenomegalia infantil*), atinge habitualmente hospedeiros imunocompetentes nas áreas endémicas¹. Contudo, desde a década de 1980, tem vindo a ser reconhecida como uma infecção oportunista associada a estados de imunossupressão, particularmente à infecção VIH¹.

Em aproximadamente 90% dos casos, a LV ocorre em três regiões: subcontinente indiano (Índia, Bangladesh e Nepal) Sudão e Brasil¹. A *L. donovani* é a principal responsável pela LV na Índia (estados de Assam e Bihar), Bangladesh, China e África (costa oriental). Em contrapartida, na América Latina, Médio Oriente e litoral Mediterrânico a *L. chagasi*/*L. infantum* (actualmente consideradas a mesma espécie e provavelmente introduzida no Novo Mundo pelos primeiros exploradores)^{1,2} representa a espécie predominante.

Segundo a Organização Mundial de Saúde(OMS), dos primeiros 1700 casos reportados de co-infecção VL/VIH até 1998, em 33 países, 85% foram observados em Espanha, Itália, França e Portugal³. No que diz respeito à epidemiologia desta co-infecção, a grande maioria (71,1%) tem hábitos de toxicofilia endovenosa³.

A caracterização enzimática que determina a classifica-

ção subgenérica e subespecífica dos isolamentos de *Leishmania* provenientes de doentes infectados por VIH revelou uma extrema variabilidade da *L. infantum* nestes indivíduos, oriundos de países da costa mediterrânica. Deste modo encontram-se descritos em indivíduos co-infectados cerca de 24 zimodemos (conjunto de isolados com o mesmo perfil isoenzimático)⁴. O MON-1 é o zimodemo mais frequente na zona mediterrânica. À luz dos conhecimentos actuais, não existe correlação entre os zimodemos e a expressão clínica da Leishmaníase em doentes infectados por VIH, nem entre os zimodemos e os níveis de células T CD4⁺⁴.

No nosso país é causada pela *L. infantum* (particularmente do zimodemo MON-1), os principais vectores são o *Phlebotomus perniciosus* e o *Phlebotomus ariasi*, e constituem áreas endémicas: a área Metropolitana de Lisboa, a península de Setúbal, o município rural de Alijó (Alto-Douro) e o Algarve^{5,6}. Apesar da distribuição geográfica da Leishmaniose estar restrita às áreas de distribuição dos vectores, a infecção VIH modifica o tradicional padrão de transmissão zoonótico/antropo-nótico.

Na co-infecção LV/VIH a dúvida entre uma infecção primária e uma reactivação é perene, uma vez que pode tratar-se *ab initio* de uma infecção primária por *Leishmania* favorecida pela imunossupressão da infecção VIH ou, de igual modo, de uma infecção latente por *Leishmania* que é reactivada pela depleção imunológica. A LV promove a progressão clínica e o desenvolvimento de condições definidoras de SIDA aumentando a mortalidade dos doentes infectados por VIH. O risco de desenvolvimento de LV nas áreas endémicas é cerca de cem a mil vezes superior na infecção VIH^{7,8}. Esta última, também compromete a resposta terapêutica e aumenta a probabilidade de recidivas, pelo que facilmente se conclui que ambas as doenças exercem um efeito cumulativo na imunossupressão dos indivíduos afectados^{7,8}.

Nos últimos anos foi proposto, especialmente nos países do Sul da Europa, um ciclo de transmissão alternativo que inclui a partilha de seringas pelos utilizadores de dro-

gas endovenosas (UDE)⁹. Representa, por um lado, um ciclo artificial, visto que as seringas substituem os mosquitos, sendo a metaciclologénese desnecessária uma vez que já ocorre transmissão das formas amastigotas e, por outro lado, trata-se de um ciclo antroponótico pois os UDE actuam como reservatório dos parasitas (figura 1). Existem ainda outras vias de transmissão que ocorrem mais raramente, nomeadamente através de transfusão sanguínea, prática de sexo anal, transmissão congénita e exposição ocupacional (adquirida em laboratórios)⁸.

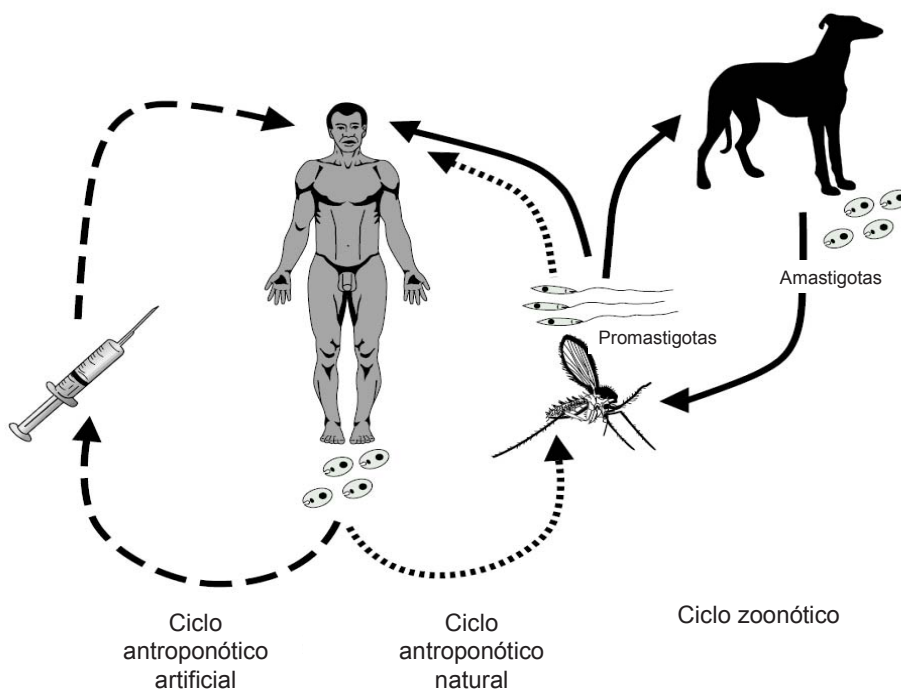


Fig. 1- Ciclos epidemiológicos da *Leishmania infantum* (adapt.)²⁰

Actualmente, segundo a OMS, esta co-infecção atinge 35 países. Até ao início de 2001 foram reportados 1911 casos de co-infecção nos países do sudoeste da Europa, 8,3% (n=159) dos quais em Portugal¹⁰. Na bacia mediterrânica 25% a 70% dos casos de LV ocorrem em adultos co-infectados por VIH e 1,5% a 9,0% dos doentes com SIDA sofrem reactivações ou infecções primárias⁸. O verdadeiro impacto da realidade desta co-infecção está provavelmente subestimado, uma vez que o facto de não ser uma doença definidora de SIDA condiciona a sua subnotificação.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente todos os processos clínicos de doentes infectados por VIH internados no Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) dos Hospitais

da Universidade de Coimbra (HUC), no período compreendido entre 01 de Junho de 1996 e 30 de Junho de 2006 e cujo diagnóstico final foi LV.

O principal critério diagnóstico de LV utilizado foi parasitológico, ou seja, através da demonstração de formas amastigotas de *Leishmania* em amostras tecidulares. Contudo, em alguns doentes em que a confirmação parasitológica não foi possível, o diagnóstico foi baseado na presença de clínica sugestiva, de títulos serológicos elevados e na resposta ao tratamento instituído. A resposta

terapêutica foi comprovada pela diminuição dos títulos serológicos e pela melhoria clínica e laboratorial. Utilizaram-se como métodos serológicos, as técnicas de imunofluorescência indirecta e de Western blot, ambas executadas no Laboratório de Parasitologia dos HUC. A medição dos títulos dos anticorpos anti-*Leishmania* foi realizada por imunofluorescência indirecta, tendo sido considerados como positivos títulos superiores a 1:80 e confirmados por Western blot.

Os critérios de cura foram considerados em termos clínicos e os de recidiva quando pelo menos quatro a seis meses após a cura clínica se constatou o reaparecimento das manifestações clínico-laboratoriais e se confirmou a presença de amastigotas em tecidos biológicos.

RESULTADOS

Durante o período previamente mencionado foram diagnosticados 24 novos casos de LV, 19 dos quais em doentes infectados por VIH. Esta última representa a nossa população-alvo do estudo. Verificou-se um claro predomínio do sexo masculino (n=18; 95%) e da etnia caucasiana (n=17; 90%). A média de idades encontrada foi de 38,2 anos (desvio padrão: $\pm 12,0$), com idades extremas de 22 e de 70 anos. Em todos os anos, excepto no primeiro semestre de 2006, se registaram novos casos de LV, tendo o maior número de novos casos ocorrido no ano de 2003 (figura 2).

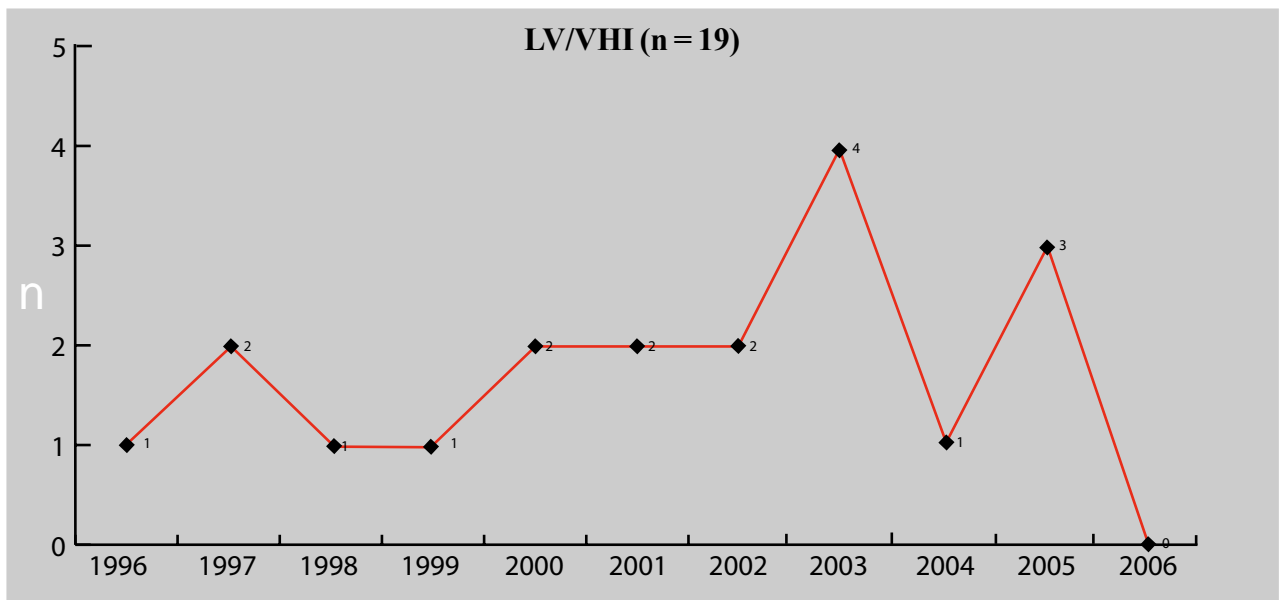


Fig. 2 - Distribuição anual dos novos casos de Leishmaniose visceral em doentes infectados por VIH

As vias de transmissão da infecção VIH encontradas foram a via sexual, na maioria dos casos (n=11; 58%) e a toxicofilia por via endovenosa (n=8; 42%).

Dos 19 casos diagnosticados, somente em quatro (21%) a LV representou a forma de apresentação da infecção VIH, uma vez que os restantes 15 (79%) tinham conhecimento prévio da infecção por VIH. Nestes últimos, em 73% (n=11) já tinha sido diagnosticada uma doença definidora de SIDA, nomeadamente: tuberculose pulmonar (n=4), pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (n=4), sarcoma de Kaposi (n=2) e toxoplasmose cerebral (n=1). Verificaram-se ainda as seguintes co-infecções: hepatite B crónica (n=1; 5,3%), hepatite C crónica (n=6; 31,6%) e sífilis latente (n=2; 10,5%).

As manifestações clínicas e analíticas mais frequentemente observadas foram: febre (n=16; 84%), emagrecimento (n=11; 58%), sintomas gastrointestinais (n=2; 11%), hepato-esplenomegalia (n=9; 47%), esplenomegalia (n=6; 32%), leucopenia (n=16; 84%), anemia (n=16; 84%) e trombocitopenia (n=11; 58%). A maioria dos doentes apresentou à data do diagnóstico da LV, uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100/mm³, sendo a contagem média de 71,7 células/mm³ (figura 3). A carga viral média do VIH foi de 644.406 cópias/ml. Na altura do diagnóstico da LV, oito doentes encontravam-se sob TARV. Nestes doentes, o período médio sob TARV foi de 3,6 meses.

A confirmação parasitológica, com identificação de formas de *Leishmania* em amostras tecidulares foi constatada na maioria dos casos (n=12; 63%), tendo as mesmas sido detectadas em aspirados de medula óssea (n=10;

53%), em biópsia hepática (n=1; 5%) e em aspirado esplênico (n=1; 5%). A serologia para *Leishmania* foi positiva na maioria dos doentes (n=16; 84%). Todos os doentes sem demonstração parasitológica (n=7) apresentaram títulos serológicos elevados.

O tratamento da LV foi realizado com anfotericina B lipossómica (ABL) na maioria dos casos (n=16; 84%) e com antimónio de N-metilglutamina (n=1; 5%). Dois doentes não foram submetidos a tratamento da LV. Após o *terminus* do tratamento, optou-se pela realização de profilaxia secundária para LV em 16 doentes, tendo esta sido realizada com ABL (n=14) e com miltefosina (n=2). Posteriormente, no decurso da profilaxia, em três doentes ocorreu uma substituição da profilaxia com ABL pela miltefosina. De salientar que após o diagnóstico de LV, doze (63%) doentes iniciaram ou continuaram TARV.

Verificámos a ocorrência de cinco óbitos (mortalidade global de 26%), cujas principais causas de morte foram as infecções oportunistas, nomeadamente: pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (n=2), meningite criptocócica (n=1) e sépsis por *Staphylococcus aureus* (n=1). Ocorreu ainda um óbito por choque hipovolémico devido a hemorragia digestiva alta. Os óbitos foram constatados em diversas fases, nomeadamente: dois, durante o primeiro episódio de LV, dois, em quimioprofilaxia secundária e um, na recidiva de LV.

Três doentes (16%) abandonaram o seguimento, um em fase de tratamento de LV, outro em profilaxia secundária e outro após o diagnóstico de recidiva de LV.

A recidiva de LV foi diagnosticada em cinco doentes

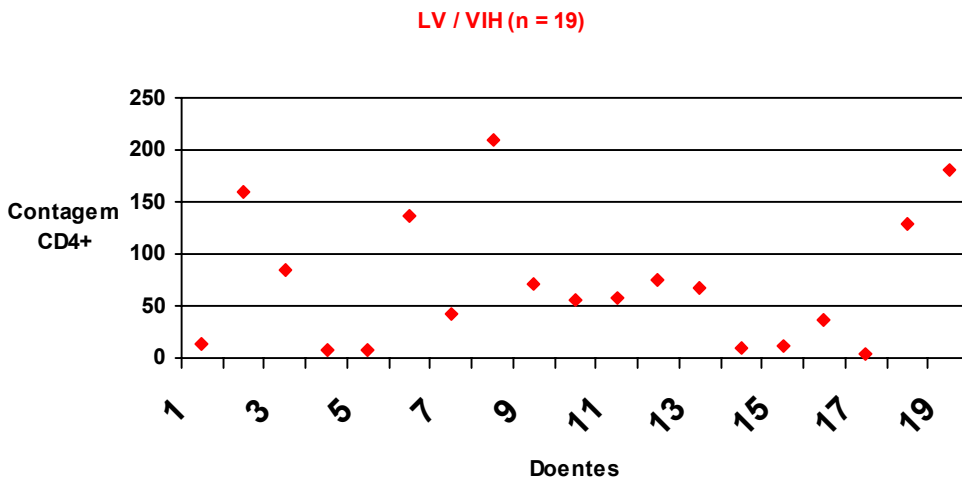


Fig. 3 - Contagem dos linfócitos T CD4+ à data do diagnóstico da Leishmaniose visceral

(26%) e ocorreu num período médio de 14,4 meses após o diagnóstico do primeiro episódio de LV. À data do diagnóstico da recidiva de LV, a contagem média de linfócitos T CD4+ era de 90,4 células/mm³, encontrando-se todos em regime de profilaxia secundária com ABL e quatro doentes com TARV mas com fraca aderência. Um doente teve mais do que um episódio de recidiva, tendo sido submetido a pelo menos três ciclos de re-tratamentos com ABL. O controlo da doença só foi obtido após tratamento e profilaxia com miltefosina.

DISCUSSÃO

Os casos de LV diagnosticada em Portugal incluem-se no denominado Kala-azar mediterrânico. No SDI dos HUC apenas são internados doentes com idade superior a 13 anos, pelo que a nossa experiência, *grosso modo*, limita-se à população adulta.

Tal como descrito na literatura, também na nossa série, a LV em indivíduos infectados por VIH, atinge maioritariamente o sexo masculino, predominando sobretudo em adultos jovens^{11,12}. Contudo, na população imunocompetente a doença é mais frequente na infância.

A maioria da nossa população-alvo adquiriu a infecção VIH através de contactos sexuais e não através de hábitos de toxicofilia endovenosa, o que contrasta com o predomínio deste último grupo nas séries publicadas³. O facto da maioria destes doentes negar hábitos de toxicofilia endovenosa, pode realçar a residência em áreas endémicas, para além da infecção VIH, como o principal contexto epidemiológico da LV. A distinção entre infecção primária e reactivação por *Leishmania* na presença de co-infecção

pelo VIH é praticamente impossível, pelo que esta temática é controversa.

O período de incubação da LV habitualmente varia entre três a oito meses¹, contudo, em áreas endémicas como a França, aproximadamente 10% dos doentes com infecção VIH têm infecção assintomática por *Leishmania*¹³. A maioria dos doentes com LV apresenta febre, hepato-esplenomegalia, pancitopenia e hipergamaglobulinémia. Esta última tem um valor diagnós-

tico limitado, uma vez que não só é frequente na LV como também o é na infecção VIH e em outras doenças crónicas. De igual modo a etiologia da pancitopenia na infecção VIH (achado frequente em estádios avançados) pode ser multifactorial, pelo que diversos factores devem ser ponderados, tais como: o efeito directo do vírus, a ineficácia da hematopoiese, a existência de uma doença infiltrativa da medula óssea, deficiências nutricionais, destruição periférica e efeitos tóxicos medicamentosos. A sintomatologia constitucional (astenia, anorexia e emagrecimento) é observada em aproximadamente 50% a 70% dos doentes co-infectados⁸. Nesta população, a LV é responsável por 7% a 23% dos casos de *febre de origem desconhecida*¹⁴. O estado imunitário do doente com LV pode contudo influenciar a presença de localizações *atípicas* da doença, nomeadamente a nível do tracto digestivo, respiratório, mucocutâneo e renal apesar de também existirem relatos de algumas destas localizações em indivíduos imunocompetentes^{8,15}.

No nosso grupo de doentes não se verificou o polimorfismo clínico da LV que habitualmente é descrito, visto que se constatou um predomínio quase unânime pela forma de apresentação clássica. Este facto talvez deva alertar para a eventualidade da LV estar a ser subdiagnosticada na população VIH, nomeadamente no que diz respeito a formas de apresentação *atípica*. Também digno de referência e contrariamente ao esperado é a elevada taxa (79%; n=15) da presença de esplenomegalia, uma vez que esta nos indivíduos infectados por VIH está frequentemente ausente devido a uma resposta macrofágica inadequada que diminui a sua proliferação¹¹.

Outras infecções oportunistas são diagnosticadas concomitantemente em 42% a 68% dos doentes co-

infectados por *Leishmania* e VIH¹⁶. A LV associada à infecção VIH habitualmente manifesta-se em doentes com imunossupressão avançada. Estudos anteriores reportam percentagens entre 42% e 77% de diagnóstico de SIDA feito previamente ao de LV, pelo que o valor de 58% (n=11) da nossa série também corrobora este facto¹¹. De igual modo, a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 200 células/mm³ em 77% a 90% desta população^{11,12}. Na nossa série 95% (n=18) dos doentes apresentavam uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200/mm³ e 74% (n=14) inferior a 100/mm³.

A aspiração esplénica é considerado o método diagnóstico mais sensível, contudo não é uma prática isenta de riscos e complicações (inferiores a 1%)^{1,11}. No entanto, o procedimento diagnóstico mais frequentemente utilizado para confirmação parasitológica é a aspiração de medula óssea, que poderá não demonstrar a presença de amastigotas, caso exista uma medula óssea hipoplásica como em situações de imunossupressão avançada. Também na nossa série, este foi o procedimento mais frequentemente realizado. O diagnóstico microbiológico foi obtido em 63%, do qual 53% através da aspiração de medula óssea. Contudo, é importante realçar que a comprovação parasitológica deve ser realizada sempre que possível e não estar restrita à aspiração de medula óssea. Além do mais, independentemente da visualização de amastigotas ao exame directo da medula óssea, a cultura desta em meio próprio para *Leishmania* (por exemplo: meio Novy-McNeal-Nicolle) deve ser realizada, o que não acontece por rotina no nosso Hospital.

O valor dos métodos serológicos em doentes co-infectados é inferior em relação ao dos doentes imunocompetentes, visto que mais de 40% dos doentes co-infectados não possuem níveis detectáveis de anticorpos anti-*Leishmania*¹⁷. Surpreendentemente, obtivemos uma taxa bastante elevada (84%) de presença de anticorpos específicos anti-*Leishmania*, contrariamente ao publicado na literatura (22-57%)^{3,11}. A principal razão que poderá justificar esta taxa elevada é a aplicação de métodos com maior sensibilidade e especificidade como o Western blot.

Provavelmente, a técnica diagnóstica de eleição será a detecção de material genético do parasita por PCR (*Polimerase Chain Reaction*)¹⁸. As principais vantagens serão a rapidez de execução, a isenção de interpretação subjectiva e a capacidade de monitorização terapêutica. Também digno de referência é o teste de detecção antigénica na urina (rK39), que pode vir a constituir uma alternativa em doentes imunodeprimidos que não desenvolvam uma resposta humoral e na distinção entre formas activas e subclínicas¹⁹. No quadro I apresenta-se a sensibilidade

dos diferentes procedimentos diagnósticos de LV na infecção VIH²⁰.

Quadro I - Sensibilidade dos diferentes procedimentos diagnóstico para *Leishmaníase visceral associada à infecção VIH*¹⁶

Procedimento Diagnóstico	Sensibilidade (%)
Medula óssea	
Aspirado	62-93
Biópsia	38-80
Cultura	50-100
PCR	82-100
Aspirado esplénico	85-100
Biópsia hepática	68-87
Biópsia ganglionar	38-50
Biópsia cutânea	75-89
Esfregaço de sangue periférico	50-53
PCR sangue periférico	97-100
Hemocultura	25-89
Serologia	
Imunofluorescência indirecta	22-68
Hemaglutinação directa	16-68
ELISA	22-58
Dot-ELSA	72-78
Western blot	80-100
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay	
PCR: polymerase chain reaction	

O tratamento da LV foi realizado em 90% (n=17) dos doentes, tendo sido a ABL a primeira escolha terapêutica em 16 (94%) dos 17 doentes que iniciaram tratamento e foi administrada maioritariamente segundo o esquema de 4 mg/kg/dia nos dias 1-5, 10, 17, 24, 31 e 38. Apenas dois doentes não foram submetidos a tratamento devido ao seu falecimento precoce. Dos 17 doentes submetidos a tratamento, 16 iniciaram quimioprofilaxia secundária e um abandonou seguimento sem concluir o tratamento. Tendo em conta que em cinco doentes ocorreram recidivas da LV, que outros dois doentes faleceram na fase de quimioprofilaxia, e que um doente abandonou o seguimento também nesta fase, podemos considerar que em oito doentes conseguimos controlar a infecção, pelo que a taxa de cura clínica foi de 50% (oito doentes dos 16 que terminaram o tratamento da LV).

Apesar do número elevado de casos reportados desta co-infecção a nível mundial, o tratamento de eleição permanece controverso. Excepto em duas regiões geográficas, nomeadamente o estado de Bihar na Índia (45% dos casos de LV mundiais) e os países da orla mediterrânica, o antimónio pentavalente (Sb⁵⁺) constitui o fármaco de eleição²¹. No estado de Bihar, a taxa de cura da LV (sendo a

maioria imunocompetente) com o Sb^{5+} é de apenas 35%, o que revela a sua ineficácia nesta região do globo²². Na orla mediterrânica, a taxa de cura com o Sb^{5+} não se alterou nos últimos anos (à volta de 90%), contudo a administração de ABL veio permitir uma maior eficácia em regimes terapêuticos mais curtos, uma redução do tempo de hospitalização e uma diminuição dos efeitos secundários, como é o caso da nefrotoxicidade^{21,23}. No entanto, trata-se de uma opção com custos bastante mais elevados. Pelo exposto, é actualmente aceite que a ABL seja o fármaco de primeira opção para o tratamento de LV nos países desenvolvidos que possam comportar os seus custos elevados²¹. Actualmente, o esquema terapêutico de ABL preconizado nos indivíduos imunodeprimidos é a sua administração intravenosa (i.v.) na seguinte dose: 4 mg/kg/dia nos dias 1-5, 10, 17, 24, 31 e 38 (dose total: 40 mg/kg)^{1,24}. A título de referência, nos indivíduos imunocompetentes, também existem vários esquemas de administração, tais como: 3 mg/kg/dia nos dias 1-5, 14 e 21 (dose total: 21 mg/kg)^{1,24}; 3 mg/kg/dia nos dias 1-5 e 10²²; 10 mg/kg/dia durante dois dias²¹, entre outros.

O Sb^{5+} é utilizado na dose de 20 mg/kg/dia durante 28 dias por via i.v. ou intramuscular. Trata-se de uma opção que acarreta efeitos secundários comuns (gastrointestinais, cardíacos e renais)¹.

Nas últimas décadas, a miltefosina veio permitir uma nova abordagem para o tratamento da LV. Em imunocompetentes apresenta taxas de cura elevadas, de aproximadamente 90%-95%, na dose de 50 mg, uma ou duas vezes ao dia, dependendo do peso (< 50 kg ou ≥ 50 kg, respectivamente) e durante 28 dias²⁵. As suas grandes vantagens são: a sua administração por via oral e o seu custo, tornando-se uma alternativa mais económica à utilização da ABL. Em doentes infectados por VIH, a utilização de miltefosina ainda é escassa. Contudo, já estão documentados na literatura algumas dezenas de casos, nos quais a miltefosina foi o único tratamento eficaz²⁶. A principal desvantagem deste fármaco é o seu potencial teratogénico, que impede a sua administração a mulheres em idade fértil²⁷. Outro fármaco que poderá trazer algum benefício para o tratamento da LV é um derivado da sitamaquina (8-aminoquinolina), também administrado por via oral e que ainda se encontra em ensaio clínico de fase 1/fase 2²⁷.

Independentemente da cura microbiológica, existe uma tendência para a recidiva em cerca de 25%-61% dos doentes co-infectados, que geralmente ocorre no primeiro ano após o diagnóstico do primeiro episódio¹⁶. Maioritariamente resulta de uma reactivação da leishmaníase latente, visto que habitualmente é causada pelo mesmo zimodemo

do primeiro episódio²⁸. Na bacia mediterrânica, cerca de 7,5% das recidivas poderão corresponder a re-infeções²⁸. No entanto, o desenvolvimento de mecanismos de resistência farmacológica não deve ser menosprezado. A taxa de recidiva (26%) observada na nossa série, também está concordante com a descrita para a população VIH¹⁶. As recidivas ocorreram sobretudo em indivíduos com pobre aderência à TARV e sem recuperação imunológica.

As principais causas de morte foram condições associadas à SIDA e a taxa de mortalidade verificada foi de 26% (n=5). No entanto, 21% (n=4) dos doentes faleceram no primeiro episódio de LV, taxa também idêntica à observada noutras séries (18-27%)^{11,12}. As infeções por *Staphylococcus aureus*, assim como por *Pseudomonas aeruginosa* têm sido implicadas como complicações bacterianas associadas à LV²⁹.

CONCLUSÃO

Como previamente mencionado, o conceito de cura deve ser baseado na cura microbiológica, contudo na nossa série este não foi aplicado, atendendo ao facto de a maioria dos doentes não ter sido submetida a procedimentos para comprovar o desaparecimento dos amastigotas após o tratamento, pelo que se privilegiou o conceito de cura clínica. No entanto, a cura clínica não significa evidência de cura parasitária, daí que seja importante a decisão de realização de quimioprofilaxia secundária, embora não existam, até ao momento esquemas profiláticos preconizados, bem como evidência de resultados que suportem a sua implementação e eficácia. A maioria dos doentes iniciou quimioprofilaxia secundária com ABL 3 mg/kg, quinzenalmente ou mensalmente. A nossa opção da utilização da miltefosina, quer em profilaxia, quer em re-tratamento, é sustentada pelas vantagens, já referidas previamente. A dose terapêutica foi a preconizada em indivíduos imunocompetentes e a profiláctica foi de 50 mg 3x/semana.

No que diz respeito à interrupção da quimioprofilaxia secundária, esta é geralmente considerada nos doentes com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 350 células/mm³ sob HAART e nos que não tenham recidivas durante um período mínimo de um ano³⁰. Atendendo a que a LV apresenta uma estreita relação epidemiológica com a infeção VIH, manifesta-se na presença de imunossupressão profunda e possui claramente uma evolução clínica diferente, assim como maior morbidade e mortalidade quando associada à infeção VIH, justifica-se a sua inclusão nos critérios diagnósticos de SIDA. É ainda útil salientar que alguns doentes co-infectados por VIH com contagens muito baixas de linfócitos T CD4+, apresentam in-

fecção visceral persistente que pode ser totalmente subclínica ou assintomática durante longos períodos.

BIBLIOGRAFIA

1. JERONIMO S, SOUSA A, PEARSON R: *Leishmania* Species: Visceral (Kala-azar), Cutaneous, and Mucocutaneous Leishmaniasis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone 2005;3145-56
2. MAURICIO IL, HOWARD MK, STOTHARD JR, MILES MA: Genomic diversity in the *Leishmania donovani* complex. Parasitol 1999; 119: 237-46
3. World Health Organization: The Leishmaniasis and *Leishmania*/HIV co-infections. Fact sheet 2000;nº116. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en..html> (Acedido em 08 de Junho de 2006)
4. ALVAR J: La coinfección de *Leishmania*/VIH en los países mediterráneos. <http://www.diagnosticoveterinario.com/pdf/9coinfeccion.pdf>. (Acedido em 10 de Outubro de 2006)
5. CAMPINO L, PRATLONG F, ABRANCHES P et al: Leishmaniasis in Portugal: enzyme polymorphism of *Leishmania infantum* based on the identification of 213 strains. Trop Med Int Health 2006;11(11):1708-14
6. ABRANCHES P: O Kala-azar em Portugal. IX. A região do Algarve: inquérito epidemiológico sobre o reservatório canino no conchelo de Loulé. Revista Port Doenças Infecciosas 1995;18:189-94
7. GUERIN PJ, OLLIARO P, SUNDAR S et al.: Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. Lancet Infect Dis 2002;2:494-501
8. PAREDES R, MUNOZ J, DIAZ I et al.: Leishmaniasis in HIV infection. J Postgrad Med 2003;49:39-49
9. CRUZ I, MORALES MA, NOGUER I et al: *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. Lancet 2002;359:1124-5
10. DESJEUX P, ALVAR J: *Leishmania*/HIV co-infections: epidemiology in Europe. Ann Trop Med Parasitol 2003;97(suppl 1): S3-S15
11. PINTADO V, MARTÍN-RABADÁN P, RIVERA ML et al: Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. Medicine 2001;80:54-73
12. ALVAR J, CANAVATE C, GUTIERREZ SB et al: *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. Clin Microbiol Rev 1997;10:298-319
13. KUBAR J, MARTY P, LELIEVRE A et al: Visceral leishmaniasis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of CD4+ lymphocyte counts. AIDS 1998;12:2147-53
14. MIRALLES P, MORENO S, PÉREZ-TÁSCON M et al: Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995;20:872-5
15. DEDET JP, PRATLONG F: Leishmaniasis. In: Manson's tropical diseases. 21st ed. London. WB Saunders 2003;1339-64
16. PINTADO V, LÓPEZ-VELEZ R: HIV-associated visceral leishmaniasis. Clin Microbiol Infect 2001;7(6):291-300
17. GARI-TOUSSAINT M, LELIEVRE A, MARTY P, LE FICHOUX Y: Contribution of serological tests to the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88:301-2
18. Conclusions and recommendations of the IVth joint meeting on *Leishmania*/HIV co-infections. Parasite 2001;8:376-9
19. BRAZ RF, NASCIMENTO ET, MARTINS DR et al: The sensitivity and specificity of *Leishmania chagasi* recombinant K39 antigen in the diagnosis of American visceral leishmaniasis and in differentiating active from subclinical infection. Am J Trop Med Hyg 2002;67:344-8
20. VERGARA JAP, SÁNCHEZ JM, GARCIA JAG: Leishmaniasis e infección por el VIH. <http://saei.org/hemero/libros/c25.pdf>. (Acedido em 10 de Outubro de 2006)
21. MURRAY HW, BERMAN J, DAVIES C, SARAIVA N: Advances in leishmaniasis. Lancet 2005;366:1561-77
22. SUNDAR S, MORE DK, SINGH MK et al: Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. Clin Infect Dis 2000;31:1104-6
23. MURRAY HW: Progress in treatment of a neglected disease: visceral leishmaniasis. Expert Rev Anti-infect Ther 2004;2:279-92
24. BERMAN JD: Editorial response: US Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 1999;28:49-51
25. SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP et al: Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002;347:1739-46
26. SINDERMANN H, ENGEL KR, FISHER C, BOMMER W: Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2004;39:1520-3
27. CROFT SL, COOMBS GH: Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. Trends in Parasitol 2003;19(11):502-8
28. MORALES MA, CRUZ I, RUBIO JM et al: Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and Human Immunodeficiency Virus type 1. J Infect Dis 2002;185:1533-7
29. ANDRADE TM, CARVALHO EM, ROCHA H: Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. J Infect Dis 1990;162:1354-9
30. BERENQUER J, COSÍN J, MIRALLES P et al: Discontinuation of anti-*Leishmania* prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001;14:2948-50