



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOÃO MIGUEL PESSOA DE MATOS CABO**

***PARASITOSSES OPORTUNISTAS NO INFECTADO  
PELO VIH: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E  
CLÍNICOS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DR. JOSÉ GABRIEL SARAIVA DA CUNHA**

**MARÇO/2010**

# ÍNDICE

	Pág.
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	
1.1. Dados Epidemiológicos da Infecção pelo VIH	3
1.2. História Natural da Infecção pelo VIH	5
1.3. Estadiamento da Infecção pelo VIH	8
1.4. As infecções oportunistas (IO)	9
1.5. Interação entre as IO e o VIH	13
<b>2. OBJECTIVOS</b>	14
<b>3. DESENVOLVIMENTO</b>	
3.1. Toxoplasmose Cerebral	
- Epidemiologia	15
- Manifestações clínicas e Diagnóstico	16
- Prevenção da exposição	18
- Quimioprofilaxia primária	19
- Tratamento	20
- Prevenção das recorrências (Profilaxia secundária)	23
- Toxoplasmose na gravidez	24
3.2. Criptosporidiose	
- Epidemiologia	26
- Manifestações clínicas e Diagnóstico	27
- Prevenção da exposição	28
- Quimioprofilaxia primária	30

- Tratamento	30
- Prevenção das recorrências	32
3.3. Microsporidiose	
- Epidemiologia	33
- Manifestações clínicas e Diagnóstico	34
- Profilaxia primária	35
- Tratamento	35
- Prevenção das recorrências	37
3.4. Leishmaniose	
- Epidemiologia	38
- Manifestações clínicas e Diagnóstico	40
- Profilaxia primária	45
- Tratamento	45
- Profilaxia secundária	50
3.5. Doença de Chagas	
- Epidemiologia e História natural	52
- Manifestações clínicas e Diagnóstico	53
- Profilaxia primária	56
- Tratamento	57
- Profilaxia secundária	59
<b>4. CONCLUSÕES/PERSPECTIVAS</b>	<b>60</b>
<b>TABELAS</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAFIA/REFERÊNCIAS</b>	<b>67</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Dados Epidemiológicos da Infecção pelo VIH

As mais recentes estimativas (referentes a 2008) sobre o número de infectados pelo VIH dão conta de cerca de 33,4 milhões de indivíduos, dos quais cerca de 2,7 milhões representam novas infecções <sup>1</sup>. A prevalência da infecção aumentou cerca de 20% em relação a 2000 e triplicou comparativamente a 1990, o que reflecte, por um lado, a manutenção de taxas altas de aquisição da infecção (embora se encontrem em diminuição progressiva desde 1996) mas, essencialmente, os efeitos benéficos do tratamento anti-retrovírico de grande actividade (TARGA) no aumento da sobrevida, sobretudo nos países desenvolvidos, onde se encontra amplamente disponível desde a década de 90. Nos países em desenvolvimento, com poucos recursos económicos, o acesso ao TARGA aumentou cerca de 10 vezes entre 2003 e 2008 (em algumas regiões africanas abrange já 48% da população infectada), elevando de 7% para 42% a cobertura dos VIH-positivos no total dessas regiões, facto cujos efeitos na diminuição da mortalidade relacionada com o VIH e no aumento da sobrevida neste grupo começam também a emergir <sup>1</sup>. O número de mortes atribuíveis a condições relacionadas com a SIDA é estimado em cerca de 2,0 milhões, aproximadamente 10% menor do que em 2004, ano em que atingiu um pico de cerca de 2,2 milhões, o que se encontra de acordo com os dados anteriores <sup>1</sup>. Para a diminuição do número de novas infecções, a prevenção da transmissão materno-fetal é um dos principais aspectos visados, através de uma abordagem que inclui diversas estratégias, entre as quais a administração de profilaxia anti-retrovírica. De facto, estima-se que a introdução da mesma permitiu evitar cerca de 200.000 novas infecções nos últimos 12 anos <sup>1</sup>.

Tanto a prevalência como a incidência da infecção VIH/SIDA apresentam variações consideráveis, tanto entre continentes como entre países, ou mesmo dentro de um dado país. A África sub-Saariana continua a ser a região onde se observa a maior quantidade de indivíduos infectados (22,4 milhões), correspondendo a cerca de 67% do total mundial, mesmo apesar da percentagem de indivíduos infectados na população ter diminuído em comparação com 2001 (de 5,8% para 5,2%), assim como o número de novas infecções, que desceu de 2,3 milhões em 2001 para 1,9 milhões em 2008. A mortalidade relacionada com a infecção pelo VIH nesta região (1,4 milhões) mantém-se praticamente inalterada desde 2001 e corresponde a 70% do total mundial <sup>1</sup>.

Embora se tenha assistido a um decréscimo considerável desde o início do milénio (sobretudo a partir de 2006), a taxa de incidência anual de novos casos de diagnóstico de infecção pelo VIH em Portugal mantém-se uma das mais altas da Europa (apenas ultrapassada pelas da Estónia, Ucrânia, Moldávia, Letónia, Kazaquistão, Reino Unido e Uzbequistão), segundo dados correspondentes ao final de 2008, provenientes de 48 dos 54 países abrangidos <sup>2</sup>. Destas, cerca de 60% associadas a transmissão entre heterossexuais, 20% ao consumo de drogas endovenosas e 17% a transmissão entre homens homossexuais. De facto, nos últimos anos, tem-se assistido a uma tendência evolutiva crescente do peso dos casos de transmissão entre homossexuais no total de novas infecções anuais, simultaneamente a uma proporcional redução do peso daquelas associadas ao consumo de drogas endovenosas, o que se encontra de acordo com a tendência global da União Europeia e da Europa Ocidental <sup>2, 3</sup>. No entanto, enquanto que, nestes dois conjuntos de países, o consumo de drogas endovenosas é já, somente, a terceira forma de transmissão mais frequente, representando menos de 6% dos casos em 2008, em Portugal continua a ser a segunda, com mais de 20% das novas situações,

facto que aproxima um pouco o país àqueles do Leste Europeu, onde esta é, de longe, a forma de transmissão mais comum <sup>2</sup>.

## **1.2. História Natural da Infecção pelo VIH**

O conhecimento da história natural da infecção pelo VIH, isto é a sua história na ausência de TARGA, assume grande importância, pois pode levar a um diagnóstico tão precoce quanto desejável, o que permite tirar grandes benefícios da instituição da terapêutica, além de permitir a prevenção da transmissão do VIH ao(s) parceiro(s) sexuais.

### Infecção Primária

Assim, a fase aguda – definida como o período de tempo que decorre desde a infecção inicial até ao momento em que se desenvolve a produção de anticorpos – pode cursar sem quaisquer sinais ou sintomas mas também se pode apresentar, em 40-90% dos indivíduos, como uma síndrome viral aguda, em tudo semelhante a um quadro gripal ou de mononucleose infecciosa, que se desenvolve alguns dias ou semanas após a exposição e que deve constituir um importante diagnóstico diferencial de um quadro de febre de origem indeterminada, erupção maculopapular e linfadenopatia. Os sintomas mais frequentemente observados são, portanto, febre, erupção maculopapular, úlceras orais, linfadenopatias, mioartralgias, faringite, mal-estar, perda ponderal e meningite asséptica <sup>4</sup>. Enquanto num estudo realizado em 2002, febre e erupção cutânea, especialmente em associação, seguidos de úlceras orais e faringite foram os sintomas que apresentaram o maior valor preditivo positivo para o diagnóstico <sup>5</sup>, outro, realizado em 2001, apontou para febre, erupção cutânea, mioartralgias e sudorese nocturna <sup>6</sup>, pelo

que não se podem direccionar os testes laboratoriais apenas para indivíduos com determinadas manifestações clínicas, de entre as possíveis. A fase sintomática tem uma duração de 7 a 10 dias, só excepcionalmente excedendo as duas semanas. Segundo alguns estudos prospectivos realizados, os indivíduos que apresentam sintomas mais graves durante esta fase aguda de infecção e nos quais a duração da mesma foi maior, progredem mais rapidamente para SIDA <sup>7,8</sup>.

No entanto, como na grande maioria dos casos os sintomas são atribuídos a uma banal infecção viral e, como tal, menosprezados, e como neste estágio precoce ainda não existem níveis detectáveis de anticorpos específicos anti-VIH, o diagnóstico da infecção é raro nesta fase. Este, portanto, exige um alto índice de suspeição baseado na sintomatologia e numa história de potencial exposição, e apenas pode ser confirmado através de testes laboratoriais específicos, nomeadamente a detecção do RNA viral (sensibilidade de 100% e especificidade de 95-98%) ou do antígeno p24 (sensibilidade de 79% e especificidade de 99,5-99,96%), associados a negatividade para os anticorpos anti-HIV <sup>5,6</sup>. O diagnóstico deve ser posteriormente confirmado através de um teste serológico positivo para estes anticorpos, isto é através da demonstração da seroconversão, durante as semanas seguintes <sup>4</sup>.

Durante a infecção primária pelo VIH, assiste-se a uma extensa replicação viral na ausência de qualquer resposta imune detectável por parte do hospedeiro, originando níveis de virémia bastante elevados, que ultrapassam por vezes os 100 milhões de cópias de RNA/mL. No entanto, após a resolução desta fase aguda, estes níveis sofrem um decréscimo gradual – o que indica que o hospedeiro consegue desenvolver uma resposta imune que controla a replicação viral - durante as semanas seguintes, até se atingir um patamar de carga viral estável, variável de indivíduo para indivíduo e que constitui um importante factor preditivo da taxa de progressão da doença a longo prazo <sup>4</sup>.

<sup>9</sup>. São vários os factores que influenciam a replicação viral durante a fase aguda e o estabelecimento do patamar de virémia após a sua resolução, entre os quais o grau de infecciosidade do próprio vírus, factores genéticos do hospedeiro (ausência dos receptores celulares CCR5 e CXCR4 e presença do HLA-B27 e B57 associados a patamares mais baixos de virémia e menor taxa de progressão da infecção) e o sistema imunitário do mesmo, nomeadamente a destruição directa de células infectadas pelos linfócitos T-CD8+ <sup>4</sup>.

Paralelamente à elevação dos níveis de virémia, verifica-se um decréscimo acentuado do número de linfócitos T CD4+ durante a fase aguda da infecção, devido à sua destruição pelo vírus, que pode inclusivamente ser suficiente para permitir o desenvolvimento de infecções oportunistas nesta fase. Apesar de, após a resolução da fase aguda, a contagem de linfócitos T CD4+ aumentar até um patamar de estabilidade, esta raramente regressa aos níveis prévios à infecção. Além do decréscimo global na quantidade de linfócitos T CD4+, verifica-se uma deterioração qualitativa da sua função, provavelmente a anomalia mais característica da infecção pelo VIH, que ocorre muito precocemente no decurso da infecção primária e se deve, potencialmente, à infecção preferencial, por parte do vírus, dos linfócitos T CD4+ VIH-específicos <sup>4</sup>.

### Infecção Crónica

No final da fase aguda é normalmente atingida, como referido anteriormente, uma situação de equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunitária do hospedeiro e, como tal, a grande maioria dos indivíduos infectados pode não apresentar manifestações clínicas durante anos. Mesmo na ausência de tratamento anti-retrovírico este período de latência clínica pode atingir ou mesmo ultrapassar os 8-10 anos. No entanto é necessário ter em conta que a expressão “período de latência” pode conduzir a interpretações



erradas, dada a elevada taxa de *turnover* viral e a lenta e gradual destruição diária de linfócitos T CD4+ que se verificam durante esse período <sup>4</sup>.

Após este período de maior ou menor duração livre de sintomatologia, uma variedade de sintomas, sinais ou patologias podem aparecer, mas que, contudo, não representam condições definidoras de SIDA, nomeadamente ligeiras alterações a nível imunológico, dermatológico, hematológico, neurológico (a maioria presentes na Categoria B da Classificação CDC) ou sintomas constitucionais como febre, perda ponderal, sudorese nocturna e diarreia. Nesta situação, o valor de referência para a contagem de linfócitos T CD4+/ $\mu$ l, abaixo do qual o risco de aparecimento das doenças definidoras de SIDA aumenta consideravelmente, é de 200/ $\mu$ l. Com uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200/ $\mu$ l, as doenças definidoras de SIDA são, na sua maioria, eventos raros <sup>4</sup>.

Contudo, o curso da infecção pelo VIH apresenta variações e, em alguns casos, a progressão para SIDA pode ocorrer rapidamente. São maioritariamente factores intrínsecos do hospedeiro que determinam se este desenvolve rapidamente uma imunodeficiência com manifestações clínicas ou se, por outro lado, pertence ao restrito grupo de indivíduos (5% do total) que não apresentam progressão a longo prazo.

### **1.3. Estadiamento da Infecção pelo VIH**

Para o estadiamento da infecção pelo VIH, o sistema com maior aceitação a nível universal é aquele publicado pelos Centros para a Prevenção e Controlo das Doenças dos Estados Unidos (CDC – *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*), que se baseia em determinadas condições associadas à infecção. Este sistema de classificação, inicialmente publicado em 1986 e revisto em 1993, divide os indivíduos infectados pelo

VIH segundo aspectos clínicos e imunológicos, de forma independente. Assim, existem três categorias clínicas (A, B e C – Figura 1, página 10) e outras três categorias (1, 2 e 3) relacionadas com a contagem de linfócitos T CD4+. Nas três categorias clínicas, o grupo C corresponde às condições definidoras de SIDA (e uma vez detectada uma dessas condições o indivíduo permanecerá sempre na categoria C), enquanto que no grupo B ficam colocadas todas aquelas condições que nelas não se podem enquadrar. Relativamente à contagem dos linfócitos T CD4+, na Categoria 1 incluem-se os indivíduos com  $>500$  cél/ $\mu$ L e na Categoria 3 aqueles com  $<200$  cél/ $\mu$ L, ficando a Categoria 2 para aqueles com um valor entre 200 e 499 cél/ $\mu$ L. Deve ser tomada em linha de conta a mais baixa contagem e não a mais recente <sup>4</sup>.

Existe outro sistema de estadiamento publicado pela OMS, cuja utilização constitui uma boa abordagem em contextos em que os recursos sejam limitados, sendo largamente usado em África e na Ásia.

#### **1.4. As Infecções Oportunistas**

Como referido anteriormente, muitas infecções oportunistas (IO) pertencem ao grupo de condições definidoras de SIDA, facto que por si só é indicativo da sua relevância. Anteriormente ao uso generalizado do TARGA nos países desenvolvidos, as IO, definidas como aquelas que surgem com maior frequência ou maior severidade devido à imunossupressão em indivíduos infectados pelo VIH, constituíam a principal causa de morbilidade e mortalidade nesta população. Apesar do aparecimento, no início da década de 90, de quimioprofilaxia específica (primária e secundária), imunização e do uso de estratégias mais eficazes no tratamento dos episódios agudos das IO terem contribuído para uma melhoria da qualidade de vida e um aumento da sobrevida nestes

doentes, foi a introdução do uso generalizado do TARGA, em meados da mesma década, que apresentou maior influência na dramática redução da incidência e da mortalidade devida às IO nos indivíduos infectados pelo VIH (Figura 2), nos países com capacidade económica para suportar esse tipo de terapêutica<sup>10-12</sup>.

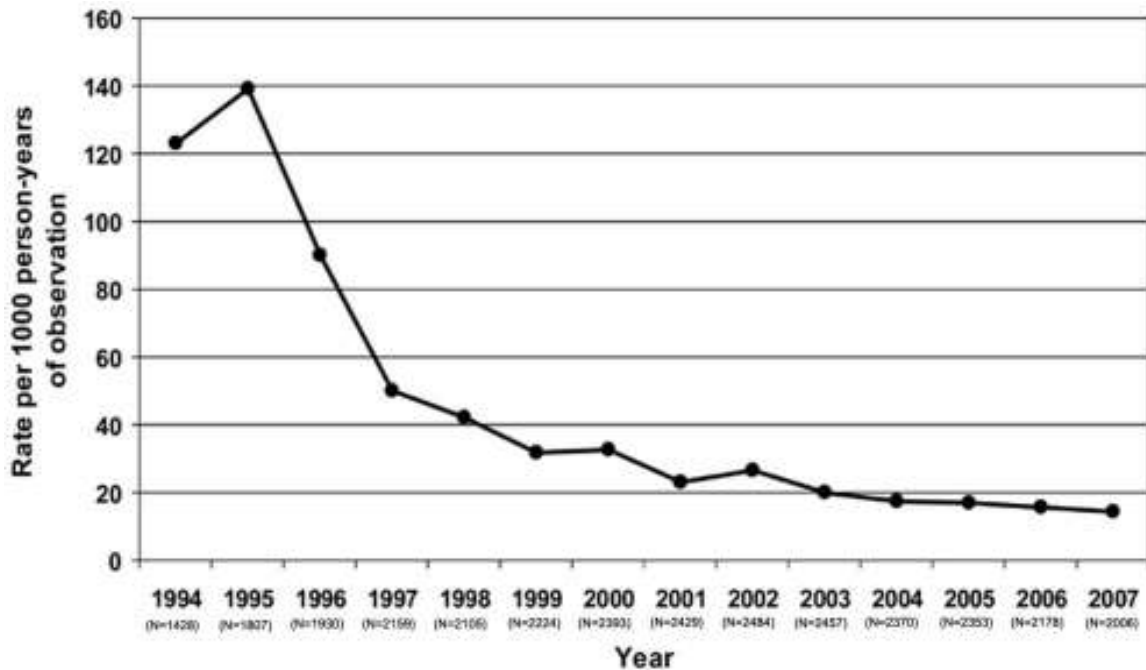
**FIGURA 1.** Categorias clínicas do sistema de classificação do CDC para a infecção pelo VIH (Retirada de *HIV Medicine 2007 www.hivmedicine.com*, 15th Edition, Hoffman et al. 2007<sup>4</sup>)

<p><b>Category A</b></p> <p>Asymptomatic HIV infection</p> <p>Acute (primary) HIV infection with accompanying illness or history of acute HIV infection</p> <p>Persistent generalized lymphadenopathy</p> <p><b>Category B</b></p> <p>Symptomatic conditions* that are not included among conditions listed in clinical Category C. Examples include, but are not limited to:</p> <p>Bacillary angiomatosis</p> <p>Candidiasis, oropharyngeal (thrush)</p> <p>Candidiasis, vulvovaginal; persistent, frequent, or poorly responsive to therapy</p> <p>Cervical dysplasia (moderate or severe)/cervical carcinoma in situ</p> <p>Constitutional symptoms, such as fever (38.5° C) or diarrhea lasting longer than 1 month</p> <p>Hairy leukoplakia, oral</p> <p>Herpes zoster (shingles), involving at least two distinct episodes or more than one dermatome</p> <p>Idiopathic thrombocytopenic purpura</p> <p>Listeriosis</p> <p>Pelvic inflammatory disease, particularly if complicated by tubo-ovarian abscess</p> <p>Peripheral neuropathy</p>	<p><b>Category C - AIDS-defining illnesses**</b></p> <p>Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs</p> <p>Candidiasis, esophageal</p> <p>Cervical cancer, invasive*</p> <p>Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary</p> <p>Cryptococcosis, extrapulmonary</p> <p>Cryptosporidiosis, chronic intestinal (greater than 1 month's duration)</p> <p>Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)</p> <p>Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)</p> <p>Encephalopathy, HIV-related</p> <p>Herpes simplex: chronic ulcer(s) (greater than 1 month's duration); or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis</p> <p>Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary</p> <p>Isosporiasis, chronic intestinal (greater than 1 month's duration)</p> <p>Kaposi's sarcoma</p> <p>Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)</p> <p>Lymphoma, immunoblastic (or equivalent)</p> <p>Lymphoma, primary, of brain</p> <p>Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminated or extrapulmonary</p> <p>Mycobacterium tuberculosis, any site (pulmonary or extrapulmonary)</p> <p>Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary</p> <p>Pneumocystis pneumonia</p> <p>Pneumonia, recurrent*</p> <p>Progressive multifocal leukoencephalopathy</p> <p>Salmonella septicemia, recurrent</p> <p>Toxoplasmosis of brain</p> <p>Wasting syndrome due to HIV</p>
---	---

\* These conditions must meet at least one of the following criteria: a) the conditions are attributed to HIV infection or are indicative of a defect in cell-mediated immunity; or b) the conditions are considered by physicians to have a clinical course or to require management that is complicated by HIV infection.

\*\* Once a Category C condition has occurred, the person will remain in Category C.

**FIGURA 2.** Incidência da primeira IO definidora de SIDA nos EUA, de 1994 a 2007 (Retirado de *HIV-associated opportunistic infections – going, going but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines*, Brooks et al., 2009 <sup>13</sup>)



De facto, é hoje conhecido que o uso do TARGA, além de determinar a inibição da replicação viral evitando assim uma ulterior deterioração imunológica nos indivíduos infectados pelo VIH, também promove, a partir dos 3 a 6 meses, um aumento paulatino da contagem de linfócitos T CD4+ *naive* e de memória, com capacidade de produção de citocinas em resposta a microrganismos oportunistas. Além disso permite a recuperação da resposta retardada a antígenos assim como a normalização progressiva da resposta imune inespecífica <sup>14</sup>.

No entanto, nos países desenvolvidos, apesar da disponibilidade do TARGA, as IO continuam a constituir uma causa de significativa morbidade e mortalidade devido a três grupos principais de razões: 1) muitos indivíduos desconhecem que são seropositivos e apenas procuram os cuidados de saúde quando uma IO se apresenta como o indicador inicial da infecção pelo VIH; 2) alguns doentes, apesar de conscientes

da sua infecção pelo VIH, não fazem TARGA devido a intolerância aos fármacos ou a factores de índole, sobretudo, psico-sociológica e, em alguns casos, não (re)iniciam atempadamente a quimioprofilaxia específica por falta de *follow-up*; e 3) alguns doentes, embora fazendo TARGA, não conseguem atingir os níveis de resposta virológica e imunológica adequados, devido a factores relacionados com a correcta adesão ao tratamento, com a farmacocinética dos fármacos ou ainda devido a outros factores biológicos mal explicados. Ainda, dentro do grupo de doentes que recebem TARGA, existe um pequeno número em que, apesar de se conseguir a inibição da replicação viral de modo satisfatório, não se consegue obter uma boa resposta imunológica, isto é, a recuperação dos níveis de linfócios T CD4+ <sup>10, 13, 14</sup>.

Por estas razões, na prática clínica, apesar do TARGA representar a arma mais eficaz para prevenir as IO, os esquemas (de profilaxia e de tratamento) com agentes farmacológicos específicos continuam a ser necessários, nos países desenvolvidos, para uma significativa quantidade de doentes cuja contagem de linfócitos T CD4+ o justifique, por diagnóstico tardio da infecção pelo VIH <sup>13, 15</sup>, nos doentes muito imunodeprimidos até que o TARGA faça efeito, naqueles que recusem ou que não possam receber TARGA e naqueles em que se verifique fracasso terapêutico ou em que a inibição da replicação viral não se faça acompanhar de uma subida dos linfócitos T CD4+ <sup>14</sup>.

Por outro lado, nos países cujos recursos económicos e/ou organizativos não permitem disponibilizar amplamente o TARGA à população (e onde, de resto, se encontra a grande maioria dos VIH-positivos), apesar do notável progresso dos últimos anos referido anteriormente, as IO continuam a ser muito frequentes e constituem a principal causa de mortalidade associada à infecção pelo VIH, pelo que os esquemas de quimioprofilaxia e imunização e os protocolos terapêuticos específicos assumem, nestes

países, um papel absolutamente fundamental para, respectivamente, a sua prevenção e o seu tratamento.

### **1.5. Interação entre as IO e o VIH**

É importante reconhecer, também, que a relação entre as IO e a infecção pelo VIH é bidireccional. Por um lado, o VIH conduz a um estado de imunossupressão que permite que os microrganismos oportunistas causem patologia e/ou que causem patologia com maior gravidade. Por outro, as IO e outras infecções que se podem observar frequentemente no indivíduo infectado pelo VIH, podem determinar efeitos adversos na história natural desta infecção. Desse modo, determinadas IO estão associadas a elevações reversíveis da virémia, as quais podem levar não só a uma progressão mais rápida da infecção pelo VIH, mas também a uma maior capacidade de transmissão do vírus<sup>10, 16-18</sup>. Assim, será legítimo afirmar que a quimioprofilaxia e a vacinação, além de prevenirem directamente a mortalidade e a morbilidade atribuíveis a um patógeno específico, poderão também contribuir para reduzir a velocidade de progressão da infecção pelo VIH, levando desta forma a um aumento da sobrevida. Esta redução da velocidade de progressão da infecção, levaria por sua vez a uma diminuição da possibilidade de ocorrência de IO ou, pelo menos, ao seu adiamento<sup>10</sup>.

## **2. OBJECTIVOS**

Dado o extenso número de IO de diferentes etiologias que se podem observar no doente infectado pelo VIH, o presente artigo pretende apenas abordar as mais importantes infecções de etiologia parasitária (pela sua frequência e/ou por pertencerem ao grupo das condições definidoras de SIDA), incluindo duas relevantes parasitoses endémicas consideradas oportunistas, cuja área geográfica de distribuição se sobrepõe grandemente a áreas com elevada prevalência da infecção pelo VIH, e que, com o contínuo aumento do fluxo de pessoas a nível mundial e conseqüentes alterações demográficas, cada vez mais frequentemente podem ser encontradas na prática clínica de um país não-endémico. Para cada uma, é feita referência aos mais relevantes aspectos dos seus contextos epidemiológico, quadro clínico e diagnóstico, assim como, sempre que aplicável, estabelecendo recomendações para a prevenção da exposição ao microrganismo, quimioprofilaxia (primária e secundária, bem como suspensão de cada uma delas) e tratamento do episódio agudo.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. Toxoplasmose Cerebral

##### Epidemiologia

A Toxoplasmose Cerebral (TC) é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, e constitui a infecção oportunista do SNC mais comum num indivíduo infectado pelo VIH <sup>11</sup>.

A doença surge quase exclusivamente por reactivação de quistos latentes nos tecidos de um indivíduo portador, cuja prevalência na população varia largamente entre diferentes comunidades, desde 15% nos Estados Unidos até quase 90% em alguns países da Europa Central <sup>4,10</sup>. Anteriormente ao uso do TARGA, a incidência de TC aos 12 meses rondava os 33%, em indivíduos com imunossupressão avançada e com seropositividade para o *T.gondii* que não recebiam qualquer tipo de quimioprofilaxia. A incidência e a mortalidade associada diminuíram substancialmente desde a introdução do TARGA e do uso generalizado de quimioprofilaxia específica <sup>10,19</sup>. Em comparação com o que acontecia até meados da década de 90, alguns estudos indicam que, nos países desenvolvidos, desde então, do total de casos de TC, a percentagem cujo diagnóstico levou ao da infecção pelo VIH (isto é, em que a TC surge como a sua primeira manifestação) aumentou significativamente, sendo mesmo o modo mais frequente de aparecimento da doença <sup>19,20</sup>.

Relativamente aos seronegativos para a toxoplasmose, a probabilidade de desenvolvimento de TC é muito reduzida e representaria apenas uma das seguintes condições: 1) infecção primária; 2) reactivação em doentes incapazes de produzir anticorpos detectáveis; 3) indivíduos testados através de ensaios pouco sensíveis <sup>10</sup>.



A doença apenas raramente se manifesta com uma contagem de linfócitos T CD4+ >200 cél./ $\mu$ L, considerando-se um doente em alto risco quando apresenta seropositividade para o *T.gondii* e uma contagem de linfócitos T CD4+ <50 cél./ $\mu$ L<sup>10</sup>. No entanto, com contagens de linfócitos T CD4+ <100 cél./ $\mu$ L o aparecimento da infecção deve já ser expectável<sup>4,11</sup>. A infecção primária pode ocorrer na sequência da ingestão de carne mal cozinhada contendo quistos do parasita ou, alternativamente, através do contacto directo com oocistos presentes em fezes de gato e que esporularam no meio ambiente - processo que requer 24 horas -, ou da ingestão de alimentos contaminados pelos mesmos. Não é possível a transmissão do microrganismo através do contacto directo com um indivíduo afectado<sup>10,14</sup>.

#### Manifestações clínicas e Diagnóstico

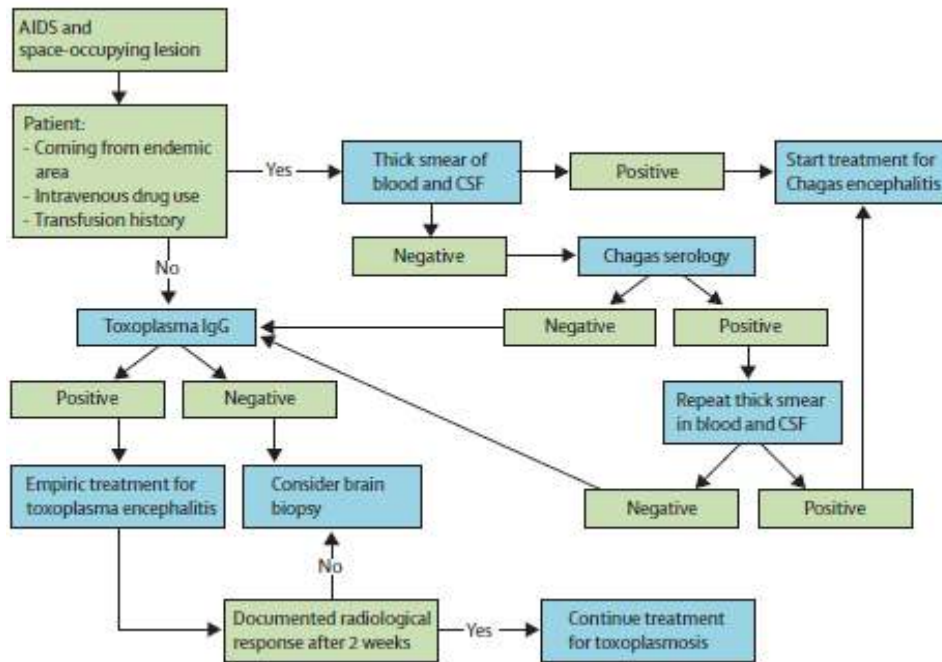
No infectado pelo VIH, uma encefalite focal de instalação aguda ou sub-aguda (alguns dias) constitui a apresentação clínica mais comum, cursando com cefaleias, disfunção cognitiva, confusão, febre e um deficit neurológico focal. Embora não seja tão frequente, não é de todo raro que convulsões surjam como a primeira manifestação, na ausência de outros sintomas, embora seja mais comum o seu aparecimento com a progressão da doença, em casos não tratados. A presença de sinais meníngeos não é típica. Retinocoroidite (pode determinar disfunção visual grave), pneumonia ou infecção disseminada com envolvimento orgânico multifocal são raras<sup>4,10,20</sup>.

O diagnóstico definitivo de TC requer: 1) quadro clínico compatível; 2) identificação de lesão ocupante de espaço em exame imagiológico, nomeadamente TAC ou RM; e 3) detecção do microrganismo através de biopsia cerebral. Uma vez que mais de 97% dos doentes com TC revelaram serologia positiva para os anticorpos (IgG) anti-toxoplasma, a sua ausência torna o diagnóstico improvável mas não impossível<sup>4,10</sup>. O

exame imagiológico revela, geralmente, lesões ocupantes de espaço únicas ou múltiplas, com realce em anel após administração de contraste, frequentemente associadas a edema e, por vezes, a hemorragia, envolvendo classicamente a substância cinzenta do córtex e dos núcleos da base. A RM é superior à TAC, uma vez que quase sempre permite uma melhor visualização das lesões <sup>4, 10, 21</sup>. Antes do recurso à biopsia cerebral deve-se, perante contextos serológico e clínico compatíveis e exame imagiológico sugestivo, iniciar tratamento empírico anti-toxoplasma (Figura 3). Apenas os doentes que não desenvolvem resposta terapêutica em tempo oportuno são submetidos a biopsia por estereotaxia. Esta também pode ser ponderada logo de início, caso haja forte suspeita de outra etiologia, nomeadamente linfoma cerebral, nas seguintes circunstâncias: serologia negativa para IgG anti-toxoplasma, profilaxia primária feita correctamente e lesão única na RM <sup>4, 10, 11</sup>. Caso se pretenda evitar ao máximo a biopsia, a análise do LCR utilizando técnicas de PCR pode ser útil para o diagnóstico diferencial. Enquanto a presença do vírus Epstein-Barr é altamente sugestiva de linfoma, os *primers* usados recentemente para detecção do *T.gondii* poderão permitir aumentar a sensibilidade desta técnica de 50% para cerca de 80% <sup>10, 22</sup>.

O diagnóstico diferencial de uma afecção neurológica focal no doente infectado pelo VIH deve, além da TC, incluir os linfomas do SNC, as infecções por micobactérias (nomeadamente a tuberculose), as infecções fúngicas, a doença de Chagas (abordada adiante), os abscessos bacterianos e, raramente, a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), além de qualquer situação – tumoral ou vascular – não relacionada com o VIH.

**FIGURA 3.** Algoritmo para a abordagem de lesões ocupantes de espaço em exame imagiológico em VIH-positivos: diagnóstico diferencial entre TC e Doença de Chagas (Retirada de *Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association*, Diazgranados et al., 2009 <sup>16</sup>)



### Prevenção da Exposição

A prevenção do contacto com o microrganismo dirige-se sobretudo àqueles doentes com serologia negativa para o anticorpo anti-toxoplasma, uma vez que visa evitar ou minimizar o risco de contrair a primo-infecção. De qualquer forma, todos os indivíduos infectados pelo VIH devem comer a carne bem cozinhada, a uma temperatura interna de 74-77°C o que corresponde, segundo uma perspectiva mais prática, ao ponto a partir do qual perde a coloração rosada no seu interior <sup>10</sup>. Aqueles que não queiram renunciar à carne mal passada podem congelá-la previamente a uma temperatura inferior a -20°C <sup>14</sup>. Lavar cuidadosamente frutas e verduras antes de as ingerir cruas e lavar as mãos após qualquer contacto com carne crua assim como após a prática de jardinagem ou de qualquer outro contacto com terra constituem também

medidas importantes a tomar <sup>10, 14</sup>. Àqueles doentes que possuam um gato como animal doméstico deve ser recomendado que a caixa das fezes seja trocada diariamente, preferivelmente por uma pessoa que não se encontre infectada pelo VIH, nem grávida <sup>10</sup>; se tal não for possível, o doente deve usar luvas <sup>14</sup> e lavar as mãos exaustivamente após realizar essa tarefa <sup>10</sup>. Além disso, o gato deve ser alimentado à base de preparações comerciais exclusivamente ou com carne bem cozinhada, e mantido tanto quanto possível dentro de casa <sup>10, 14</sup>. Deve ser desaconselhado ao doente o contacto com gatos que vivem na rua <sup>10</sup>.

### Quimioprofilaxia Primária

A profilaxia contra a TC deve iniciar-se em doentes com serologia positiva para o anticorpo (IgG) anti-toxoplasma e com uma contagem de linfócitos T CD4+ < 100 cél/ $\mu$ L <sup>10, 14</sup>. No entanto, alguns autores sugerem que esta deve ser iniciada a partir dos 200 linfócitos T CD4+/ $\mu$ L <sup>14</sup>. O fármaco de eleição é o cotrimoxazol, sendo eficaz em posologias de um comprimido normal (80mg de trimetoprim para 400mg de sulfametoxazol) diariamente ou um comprimido “forte” (160/800) três vezes por semana <sup>23, 24</sup>, que também conferem protecção primária contra a pneumonia por *P.jiroveci* <sup>23</sup>. No entanto, recomenda-se a administração de um comprimido “forte” diariamente em doentes com imunossupressão grave, nos que estão simultaneamente medicados com fármacos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de cotrimoxazol (rifampicina, por exemplo) e naqueles que apresentem títulos de anticorpos IgG anti-toxoplasma muito elevados <sup>14</sup>. De facto, títulos de anticorpos  $\geq 150$  UI/mL associaram-se a um risco significativamente maior de TC <sup>25</sup>. Nos casos em que o doente não consegue tolerar o cotrimoxazol, a alternativa recomendada é a associação de dapsona e pirimetamina, que também mostrou eficácia contra a pneumonia por

*P.jiroveci* <sup>23, 26</sup>. Nestas situações deve ser acrescentado ácido folínico, no sentido de prevenir a mielossupressão pela pirimetamina <sup>10, 14</sup>.

As posologias destes regimes e alternativas menos eficazes ou cuja eficácia não está tão bem documentada encontram-se na Tabela 1 (página 63).

Doentes seronegativos para a infecção por *T.gondii* em regime profilático contra a pneumonia por *P.jiroveci* que não seja reconhecidamente eficaz para a TC (por exemplo, pentamidina em aerossol <sup>24, 26</sup>), devem ser sujeitos novamente a uma pesquisa da IgG anti-toxoplasma assim que a sua contagem de linfócitos T CD4+ se torne inferior a 100 cél/μL, para verificar se houve seroconversão e, em caso positivo, iniciar profilaxia <sup>10</sup>.

Embora a TC surja sobretudo em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ <100 cél/μL, o risco de desenvolvimento da patologia com contagem de linfócitos T CD4+ entre 100-200 cél/μL não se encontra tão rigorosamente estudado como para valores >200 cél/μL <sup>10</sup>. Como tal, a profilaxia primária deve ser suspensa apenas em doentes que tenham apresentado resposta virológica (carga viral indetectável) e imunológica (com elevação da contagem de linfócitos T CD4+ para >200 cél/μL) ao TARGA (efectuado durante 6 meses no mínimo) durante, pelo menos, 3 meses, uma vez que a partir desse valor não constitui protecção adicional significativa <sup>10, 14</sup>.

A profilaxia primária deve ser reintroduzida caso o nível de linfócitos T CD4+ diminua novamente até <100-200 cél/μL <sup>10, 14</sup>.

### Tratamento

O tratamento de eleição do episódio agudo de TC consiste na combinação de pirimetamina e sulfadiazina (P+S), às quais se deve juntar o ácido folínico para prevenir a toxicidade hematológica da pirimetamina <sup>10, 11</sup>. Deve ser aconselhada a ingestão

abundante de água para evitar a cristalização da sulfadiazina nos túbulos renais <sup>11</sup>. Em dois ensaios controlados aleatorizados <sup>27, 28</sup>, a combinação de pirimetamina e clindamicina (P+C), não revelou eficácia inferior relativamente a P+S nem diferenças significativas nos efeitos adversos <sup>29</sup>, pelo que constitui a alternativa preferencial para o tratamento do episódio agudo de TC, em caso de intolerância à sulfadiazina ou ausência de resposta <sup>10, 11</sup>. Erupção cutânea, náuseas e mielossupressão (geralmente reversível aumentando a dose de ácido folínico) são os efeitos adversos mais comuns associados à pirimetamina e, como tal, passíveis de ocorrer com os dois principais esquemas terapêuticos (P+S e P+C) <sup>10</sup>. Hepatotoxicidade e cristalúria são mais frequentes com a utilização de sulfadiazina (P+S), enquanto que diarreia (incluindo colite pseudomembranosa, pela toxina do *Clostridium difficile*) ocorre mais frequentemente com a clindamicina (P+C) <sup>10, 29</sup>.

Outro ensaio controlado aleatorizado envolvendo 77 doentes não mostrou qualquer diferença de eficácia entre cotrimoxazol e P+S, atribuindo inclusivamente ao primeiro menos efeitos adversos <sup>30</sup>. Um estudo observacional realizado entre 1994 e 2006 corrobora estes resultados <sup>31</sup>. Com base numa menor actividade *in vitro*, o cotrimoxazol é considerado uma alternativa de segunda linha, nos países desenvolvidos <sup>10</sup>. No entanto, em situações particulares, pode revelar-se o tratamento de primeira linha: 1) em meios com poucos recursos, devido ao seu menor custo e mais ampla disponibilidade <sup>29</sup>; 2) nos casos raros de aparecimento simultâneo do episódio agudo de TC e de uma pneumonia por *P.jiroveci* <sup>11</sup>; e 3) em doentes que não possam receber tratamento por via oral, uma vez que não existe forma de administração parentérica de pirimetamina <sup>10, 11</sup>. Nos casos especialmente graves em que o doente necessite de terapêutica parentérica pode, além do cotrimoxazol, recorrer-se alternativamente à administração de pirimetamina por via oral e de clindamicina por via intravenosa <sup>10</sup>.

Outros regimes terapêuticos alternativos, que mostraram eficácia em ensaios não controlados e não aleatorizados embora seja desconhecida a sua eficácia relativamente aos regimes anteriores, são: 1) atovaquona, isoladamente ou associada a sulfadizina ou pirimetamina<sup>32, 33</sup>; e 2) azitromicina em associação à pirimetamina, para os pacientes que não toleram a clindamicina<sup>34</sup>.

A posologia recomendada para cada tratamento encontra-se na Tabela 2 (página 65).

O tratamento deve ter a duração de 6-8 semanas, embora em doentes que respondam rapidamente a nível clínico e em que se verifique desaparecimento das lesões nos exames imagiológicos, possa ser reduzido a 3-4 semanas<sup>11</sup>.

A corticoterapia adjuvante está indicada nos casos em que se verifique hipertensão intracraniana grave com risco de herniação cerebral, devendo ser suspensa logo que clinicamente possível<sup>10, 11</sup>. A administração de anticonvulsivantes deve fazer-se, apenas, nos doentes que apresentem história ou em que se verifiquem crises convulsivas e, nesse caso, deve ser mantida durante todo o período de tratamento do episódio agudo<sup>10, 11</sup>.

No caso de fracasso do tratamento instituído inicialmente, definido como uma deterioração clínica ou radiológica durante a primeira semana ou ausência de melhoria até ao final da segunda, deve, como referido anteriormente, proceder-se à biopsia cerebral. Se esta confirmar a TC, deve considerar-se a mudança para um regime terapêutico alternativo<sup>10</sup>.

O momento ideal para a introdução do TARGA neste caso não reúne, tal como na maioria das IO, consenso. No entanto, um estudo recente sugere benefício clínico, aumento da sobrevivência e redução da mortalidade com a sua instituição precoce, idealmente nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento específico e de

preferência antes do final das 4 semanas iniciais <sup>35</sup>. Devem também considerar-se outros factores, como o risco de interacções farmacológicas, sobreposição de toxicidades e vontade e/ou capacidade do doente em aderir aos regimes terapêuticos.

#### Prevenção das recorrências (Profilaxia secundária)

Após o tratamento do episódio agudo de TC, os doentes devem receber um regime terapêutico de manutenção (ou profilaxia secundária) simultaneamente com o TARGA entretanto iniciado. A opção de primeira linha, por ser a mais eficaz, consiste na combinação P+S (e ácido fólico) em doses menores do que as terapêuticas, tendo ainda a vantagem de conferir protecção concomitante contra a pneumonia por *P.jiroveci* <sup>27, 36</sup>. A combinação de P+C revelou eficácia significativamente inferior e elevada taxa de fracassos em doses baixas <sup>27</sup>. Assim, apesar de se poder considerar como uma alternativa se não for possível administrar sulfadiazina, este agente deverá ser usado em dose muito semelhante à terapêutica, além de não conferir protecção contra a pneumonia por *P.jiroveci*, o que obrigaria à introdução de um fármaco adicional <sup>10, 11, 14</sup>. Em situações de intolerância aos regimes anteriores, poucos dados existem em relação a alternativas, no entanto recomenda-se a manutenção do mesmo fármaco usado na fase aguda <sup>14</sup>. Uma destas alternativas poderia ser o cotrimoxazol, como sugerem um pequeno estudo não controlado realizado em doentes a receber TARGA <sup>37</sup> e um outro estudo observacional <sup>31</sup>, o que permitiria, além disso, contornar um dos possíveis obstáculos à adesão a um regime de profilaxia secundária com P+S ou P+C combinada com TARGA: o número de comprimidos diários <sup>10, 14</sup>.

A posologia recomendada para cada regime pode ser encontrada na Tabela 1 (página 63).



Se o doente cumprir o plano profilático de manutenção de forma adequada, as recorrências são extremamente raras <sup>10</sup>.

A profilaxia secundária pode ser suspensa quando, após pelo menos um ano de TARGA, o doente se manteve assintomático durante esse período e apresenta um aumento sustentado da sua contagem de linfócitos T CD4+ (>200 cél/μL há, pelo menos, 3-6 meses), mantendo a vigilância clínica e imagiológica após a suspensão. Se a contagem de linfócitos T CD4+ sofrer uma redução até valores <200 cél/μL a profilaxia secundária deve ser reintroduzida <sup>10, 14</sup>.

### Toxoplasmose na Gravidez

Todas as mulheres, VIH-positivas ou negativas, devem ser submetidas à pesquisa de anticorpos específicos anti-Toxoplasma (IgG e IgM) antes da gravidez ou o mais cedo possível após a confirmação da mesma. No entanto, enquanto na grávida imunocompetente apenas a infecção primária adquirida durante ou nos 3 meses anteriores à gravidez poderá determinar risco de transmissão perinatal do parasita, devendo portanto ser tratada, na infectada pelo VIH essa situação pode ocorrer também durante reactivações da infecção crónica pela imunossupressão avançada <sup>38, 39</sup>. Por outro lado, o risco de transmissão durante a infecção crónica latente parece ser extremamente baixo, pelo que processos invasivos como a cordocentese ou a amniocentese não são recomendados por rotina, bastando, apenas, a manutenção da profilaxia, caso esteja indicada pela contagem de linfócitos T CD4+ <sup>10, 40, 41</sup>. O regime terapêutico a adoptar, em caso de infecção primária ou reactivação numa grávida infectada pelo VIH, é o mesmo utilizado na ausência de gravidez. Esta situação exige também a realização de exames ecográficos detalhados do feto, para despistar uma eventual infecção, avaliando especificamente a presença de hidrocefalia, calcificações cerebrais ou restrição do

crescimento <sup>10</sup>. Uma vez que muitos recém-nascidos não revelam sinais ou sintomas de Toxoplasmose congênita ao nascimento, sobretudo quando a infecção ocorre perto do parto, estes devem ser vigiados clínica e serologicamente durante, pelo menos, um ano. As manifestações tendem a ser mais graves nos casos de transmissão vertical concomitante da infecção pelo VIH <sup>38</sup>.

## 3.2. Criptosporidiose

### Epidemiologia

A Criptosporidiose pode ser causada por diferentes espécies do protozoário intracelular *Cryptosporidium*, afectando tanto animais como humanos. No Homem as espécies mais frequentemente implicadas são *C.hominis*, *C.meleagridis* e *C.parvum*, infectando a mucosa do intestino delgado e, nos indivíduos imunodeprimidos, também a do colón e outras localizações extra-intestinais <sup>10</sup>. A espécie *C.parvum* é aquela com maior potencial zoonótico, constituindo as crias de gado bovino o seu principal reservatório <sup>42</sup>.

A infecção transmite-se por via oro-fecal, através da ingestão dos oocistos do parasita contidos em alimentos ou água (é resistente aos tratamentos convencionais a que a água potável é sujeita) contaminados ou através do contacto directo com as fezes de animais ou humanos infectados. Neste último aspecto, a transmissão é frequente entre homens homossexuais sexualmente activos ou pode também eventualmente ocorrer durante a limpeza e mudança da fralda de crianças com diarreia por *Cryptosporidium* <sup>10, 14</sup>. A forma mais frequente de transmissão para o Homem é através da água contaminada <sup>42</sup>. Uma vez no intestino delgado, a parede dos oocistos abre-se, libertando os esporozoítos, que vão invadir as células da mucosa e, aí, reproduzir-se, com consequente formação de oocistos infectantes, que são libertados no lúmen intestinal <sup>42, 43</sup>. Nos indivíduos infectados pelo VIH, o risco de infecção crónica é maior para contagens de linfócitos T CD4+ <100 cél/μL <sup>44, 45</sup>. A sua frequência varia desde 10-15% em países desenvolvidos até 50% em alguns países em desenvolvimento <sup>14</sup>, apresentando-se em alguns como a causa mais frequente de diarreia no indivíduo infectado pelo VIH <sup>46</sup>.

### Manifestações Clínicas e Diagnóstico

Em indivíduos imunocompetentes provoca uma infecção auto-limitada, com diarreia e dor abdominal durante 1-2 semanas <sup>43</sup>. No entanto, em indivíduos imunodeprimidos (especialmente em infectados pelo VIH), a infecção por *Cryptosporidium* é responsável por um quadro crónico e com maior gravidade, caracterizado por diarreia profusa não-sanguinolenta de instalação aguda ou sub-aguda e que pode levar a perdas na ordem dos 10L de fluidos por dia, frequentemente acompanhada de náuseas, vómitos e dor abdominal do tipo cólica. A presença de malabsorção é relativamente comum, enquanto que apenas um terço dos doentes apresenta febre. A infecção extra-intestinal, menos comum e que pode ocorrer particularmente em doentes com doença prolongada e uma contagem de linfócitos T CD4+ baixa, inclui o envolvimento do tracto biliar e do ducto pancreático, levando, respectivamente, a colecistite aguda ou colangite esclerosante e pancreatite secundária a estenose papilar <sup>10,43</sup>. Existem também casos descritos de infecção respiratória <sup>47</sup>.

O diagnóstico pode ser feito através da identificação nas fezes de oocistos ou de diversos estádios do ciclo de vida do parasita em biopsias de mucosa intestinal <sup>10,43</sup>. A pesquisa, nas fezes, de antigénios específicos por ELISA ou a utilização de PCR permitem aumentar consideravelmente a sensibilidade em relação às técnicas de colocação clássicas <sup>48</sup>. Geralmente, em doentes com diarreia severa, uma amostra de fezes é suficiente. No entanto, e sobretudo nos casos menos graves de doença, alguns autores recomendam a análise de três amostras consecutivas <sup>10,43</sup>. A biopsia de intestino delgado deve ser feita na zona do jejuno, por ser normalmente a mais afectada <sup>43</sup>.

### Prevenção da Exposição

No indivíduo infectado pelo VIH, a prevenção do contacto com o parasita constitui a melhor forma de evitar a infecção, sobretudo naqueles que não recebem TARGA. Como tal, estes doentes devem ser informados sobre as diferentes formas de transmissão do *Cryptosporidium*, que incluem o contacto directo com adultos infectados, crianças em idade de usar fralda e animais infectados, o contacto durante actividades lúdicas com água contaminada, e ainda a ingestão de água ou alimentos contaminados.

Assim é recomendada aos doentes infectados pelo VIH a cuidadosa lavagem das mãos após qualquer contacto potencial com fezes humanas, bem como após o contacto com animais, após a prática de jardinagem ou outro contacto com terra, antes do manuseamento de alimentos, antes das refeições e tanto antes como após as relações sexuais. Estes doentes devem também evitar as relações sexuais desprotegidas, especialmente as que envolvam possível contacto directo (oral-anal) ou indirecto (peniana-anal) com fezes, sendo aconselhados a usar barreiras que reduzam tal exposição, como preservativo ou barreira dental em látex<sup>10, 14</sup>.

É também recomendado, sobretudo àqueles com contagem de linfócitos T CD4+ <200 cél/μL, que evitem qualquer contacto directo com fezes de animais domésticos, particularmente de cães ou gatos com menos de 6 meses, sendo aconselhado o uso de luvas no manuseamento das mesmas ou na limpeza de locais que possam ter sido contaminados por elas. Estes doentes devem também evitar ou, no mínimo, limitar o seu contacto com crias de gado bovino ou ovino<sup>10</sup>.

O doente infectado pelo VIH deve ser também aconselhado a não beber água directamente de lagos ou rios. Uma vez que a ingestão involuntária pode ocorrer durante a prática de actividades recreativas em água contaminada, seja em meio natural (lagos,

rios, mar) ou artificial (piscina, parque aquático), estes doentes devem evitar fazê-las em água potencialmente contaminada <sup>10</sup>.

Nos casos de surtos de Criptosporidiose relacionados com a ingestão de água de abastecimento municipal – 45 casos conhecidos nas últimas décadas <sup>42</sup> - deve ser difundido um aviso à comunidade que recomenda ferver a água da torneira durante, pelo menos, 3 minutos antes do consumo, para eliminar o risco de infecção ou, em alternativa, o uso de filtros ou a ingestão de água engarrafada. Na ausência de surto, não existem dados suficientes para recomendar que todos os indivíduos infectados pelo VIH fervam a água da torneira ou evitem o seu consumo <sup>10</sup>. Além dessas medidas, os indivíduos que decidam tomar precauções no sentido de evitar a infecção através da ingestão de água devem ser também informados que o gelo feito com água contaminada pode, também, ser fonte de infecção e que, dos sumos de fruta que requerem refrigeração desde o seu processamento até ao consumo, os não pasteurizados não estão totalmente livres de risco de conter *Cryptosporidium* <sup>10</sup>.

Deve também ser recomendado ao doente infectado pelo VIH que evite o consumo de ostras cruas uma vez que os oocistos podem sobreviver por mais de 2 meses no seu interior. As frutas e vegetais a consumir crus devem ser bem lavados, de preferência com a mesma água que o doente usa para consumo <sup>10, 14</sup>.

A nível hospitalar as medidas básicas de higiene (isto é, utilização de luvas e lavagem das mãos frequentemente) deverão ser suficientes para evitar a transmissão do parasita de um doente infectado por *Cryptosporidium* para um doente susceptível infectado pelo VIH. No entanto alguns especialistas recomendam que doentes gravemente imunodeprimidos não partilhem um quarto com um doente com Criptosporidiose <sup>10</sup>.

Nos países em desenvolvimento, com taxas mais elevadas de contaminação ambiental e piores condições higieno-sanitárias, os indivíduos infectados pelo VIH (nativos ou viajantes), devem ser aconselhados a evitar a ingestão de água da torneira (ou gelo feito a partir da mesma), bem como o seu uso para lavar os dentes. Também a fruta e os vegetais crus que possam ter sido lavados em água da torneira devem ser evitados, além de qualquer outra fonte de oocistos de *Cryptosporidium*<sup>10</sup>.

### Quimioprofilaxia Primária

Não existe actualmente qualquer fármaco recomendado para a profilaxia eficaz da infecção por *Cryptosporidium*<sup>10, 14</sup>. Não obstante, e embora os dados não sejam conclusivos, alguns estudos parecem sugerir que a rifabutina ou a claritromicina usadas na profilaxia do MAC (*Mycobacterium avium Complex*) poderão conferir protecção contra a Criptosporidiose<sup>49, 50</sup>.

Uma vez que nos indivíduos infectados pelo VIH a infecção crónica e grave por *Cryptosporidium* surge apenas em estados avançados de imunossupressão, o melhor modo de prevenir a doença passa pela introdução do TARGA atempadamente, antes que estes sejam atingidos<sup>10</sup>.

### Tratamento

As principais recomendações para o tratamento da infecção por *Cryptosporidium* em indivíduos infectados pelo VIH passam: 1) pela terapêutica sintomática da diarreia, através de hidratação e reposição de electrólitos por via oral, parentérica ou mista, por vezes de forma intensiva dada a gravidade do quadro, exigindo também uma vigilância apertada de sinais ou sintomas de depleção de volume e/ou electrólitos, perda de peso e malnutrição<sup>10</sup>; e 2) pela imediata introdução de TARGA que, promovendo um aumento

da contagem de linfócitos T CD4+ para  $>100$  cél/ $\mu$ L, conduz geralmente à resolução clínica e parasitológica da infecção<sup>51-53</sup>. Contudo existem doentes que não respondem a este tipo de abordagem<sup>42</sup>. Pode recorrer-se ainda à utilização de agentes que inibem a motilidade intestinal, como a loperamida, para atenuar os sintomas, uma vez que reduzem o volume e a frequência das fezes, embora a sua eficácia não seja consistente.

Apesar de vários estudos com diversos agentes – paromomicina, espiramicina, colostro bovino hiperimune, extracto dialisado de leucócitos bovinos - terem sido realizados, nenhum deles revelou eficácia que justificasse a recomendação para o seu uso<sup>10, 11, 54</sup>. Outro fármaco, a nitazoxanida, com eficácia comprovada em indivíduos imunocompetentes, conduziu a uma taxa mais elevada de cura parasitológica (ausência de oocistos nas fezes) e resolução da diarreia do que o placebo, em infectados pelo VIH com contagem de linfócitos T CD4+  $>50$  cél/ $\mu$ L<sup>55</sup>. O mesmo agente revelou também capacidade de produzir algum grau de resposta clínica (redução do volume total de fezes e de fezes líquidas) em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4+  $<50$  cél/ $\mu$ L durante o tratamento, embora com recidivas na grande maioria se não se acompanhasse de cura parasitológica<sup>56</sup>. Como tal, e dada a relevância clínica da Criptosporidiose, a sua utilização pode ser considerada na abordagem inicial da infecção concomitantemente com o TARGA mas nunca em substituição deste<sup>10</sup>. A posologia a adoptar pode ser encontrada na Tabela 2 (página 65).

Dado que não existe, actualmente, um agente farmacológico eficaz para o tratamento específico da Criptosporidiose, o diagnóstico da infecção por este parasita em indivíduos imunodeprimidos, sobretudo com critérios prévios de SIDA, acarreta geralmente um mau prognóstico<sup>43</sup>, em especial nas comunidades em que o TARGA não esteja amplamente disponível.



No caso de ausência de resposta ao tratamento, a manutenção do tratamento sintomático de suporte e a otimização do TARGA de modo a atingir a supressão virológica total constituem a única forma de abordagem possível <sup>10</sup>.

#### Prevenção das recorrências

Não existe actualmente qualquer intervenção farmacológica eficaz na prevenção das recorrências de Criptosporidiose <sup>10, 14</sup>.

### 3.3. Microsporidiose

#### Epidemiologia

Os Microsporidia são protozoários unicelulares que se desenvolvem e multiplicam obrigatoriamente no interior das células do hospedeiro, onde produzem um elevado número de esporos – o estágio evolutivo infectante - com uma parede espessa, que lhes confere grande resistência no meio ambiente <sup>43</sup>. De entre as diferentes espécies, aquelas descritas como sendo patogénicas em humanos são *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Trachipleistophora hominis*, *Traquipleistophora anthropophthera*, *Pleistophora species*, *P.ronneafiei*, *Vittaforma corneae*, *Microsporidium sp.*, *Nosema ocularum*, *Anncaliia connori*, *Anncaliia vesicularum* e *Anncaliia algerae*, estando a maioria, mas não todas, associadas à infecção pelo VIH <sup>10, 43</sup>. São microrganismos de distribuição ubiqüitária, cuja via de transmissão não está bem clarificada admitindo-se que a infecção possa ocorrer por ingestão, inalação ou inoculação ocular de esporos, presentes em água contaminada ou após o contacto directo com animais infectados <sup>10, 14</sup>.

A infecção intestinal, a forma mais comum de Microsporidiose, causada sobretudo por *Enterocytozoon bieneusi* e, menos frequentemente, por *Encephalitozoon intestinalis*, constituía uma das causas mais comuns de diarreia crónica no indivíduo infectado pelo VIH antes do advento do TARGA e ainda constitui, actualmente, em meios onde não seja possível um fácil acesso ao mesmo. Na ausência de TARGA, dependendo das técnicas usadas para o diagnóstico e da população em questão, a infecção por Microsporidia pode/podia ser encontrada entre 2% e 80% dos doentes infectados pelo VIH com diarreia <sup>4, 10, 14, 46, 57</sup>. Nos imunodeprimidos, a infecção crónica por Microsporidia é observada mais frequentemente com contagens de linfócitos T

CD4+ <100 cél/μL, <sup>10, 45</sup> apesar de não ser considerada uma condição definidora de SIDA.

### Manifestações Clínicas e Diagnóstico

A infecção gastrointestinal, como dito anteriormente, representa a forma de manifestação clínica mais comum e é caracterizada por diarreia geralmente aquosa, que pode ser bastante abundante e acompanhar-se de náuseas, vômitos, dor abdominal ou malabsorção. Por vezes, a infecção pode difundir-se através do epitélio para os ductos biliares e pancreáticos e vesícula biliar <sup>4, 43</sup>.

No entanto, o quadro clínico varia consoante a espécie infectante. *E.bieneusi* está sobretudo associada a infecção intestinal e colangite. *E.cuniculi* associa-se a hepatite, encefalite e infecção disseminada. *E.intestinalis* associa-se tanto a infecção intestinal como a doença disseminada, e ainda a queratoconjuntivite superficial. *E.hellem* está relacionada com queratoconjuntivite superficial, sinusite, infecção respiratória, abscessos prostáticos e infecção disseminada. Os géneros *Pleistophora*, *Anncaliia* e *Trachipleistophora* estão essencialmente associados a miosite, estando o último também associado a encefalite e doença disseminada. Por fim, os géneros *Nosema*, *Vittaforma* e *Microsporidium* estão associados essencialmente a queratite pós-traumática do estroma em indivíduos imunocompetentes <sup>10</sup>.

Para fins de diagnóstico, o parasita pode ser identificado, à microscopia óptica, em amostras de fezes, urina (*Encephalitozoon* ou *Trachipleistophora spp.*), aspirados nasofaríngeos ou outros fluidos corporais, consoante o tipo de quadro clínico, ou em biopsias de tecido infectado, através de diferentes métodos de coloração que produzem contraste entre os esporos de Microsporidia e os restantes elementos, ou da amplificação do ácido nucleico por PCR, método que fornece os índices mais altos de sensibilidade.

A cultura *in vitro* é possível para a maioria das espécies, mas não para o *E.bieneusi*. A determinação da espécie infectante pode ser feita através da observação das características morfológicas do parasita à microscopia electrónica (ME), especialmente em amostras de tecido. Em amostras de fluidos corporais poderão ser mais sensíveis, a amplificação do ácido nucleico por PCR utilizando *primers* espécie-específicos ou técnicas de imunofluorescência recorrendo a anticorpos específicos para cada espécie <sup>10, 43, 58</sup>.

Nas infecções gastrointestinais a análise de três amostras de fezes é geralmente suficiente para fazer o diagnóstico, ficando reservada a biopsia de intestino delgado para os casos em que estas forem negativas e o grau de suspeita de Microsporidiose o justificar <sup>10</sup>.

#### Profilaxia Primária

Além de medidas gerais de higiene pessoal, como lavar as mãos frequentemente, a única recomendação para evitar a exposição aos Microsporidia dirige-se aos doentes infectados pelo VIH com uma contagem de linfócitos T CD4+ <200 cél/μL, os quais devem evitar fontes de água não sujeita a tratamentos <sup>10</sup>.

Não existe qualquer agente farmacológico conhecido eficaz na quimioprofilaxia da infecção por Microsporidia <sup>10, 14</sup>.

#### Tratamento

Vários ensaios clínicos demonstraram que a introdução de TARGA, com consequente elevação da contagem de linfócitos T CD4+ até >100 cél/μL, se associou à resolução da sintomatologia e a fezes livres de oocistos em situações de Microsporidiose intestinal, sugerindo que a reconstituição imunitária conferiria

capacidade às próprias defesas do doente para erradicar o parasita <sup>51, 52</sup>. Como tal, é fortemente recomendado que o TARGA faça parte da abordagem imediata de qualquer infecção por *Microsporidia* <sup>10, 11</sup>.

O tratamento específico depende da localização da infecção e/ou do agente etiológico. O albendazol demonstrou actividade inequívoca contra *Encephalitozoon sp.* <sup>59, 60</sup>, mas não contra *E.bieneusi* e *V.corneae* <sup>61</sup> e, como tal, é recomendado como o tratamento de primeira linha de infecções intestinais e disseminadas que não sejam causadas por uma destas duas espécies <sup>10, 11</sup>. Só muito raramente o albendazol causa efeitos adversos – reacções de hipersensibilidade, neutropenia, distúrbios gastrointestinais, alopecia, elevação das enzimas hepáticas, efeitos a nível do SNC -, os quais são, ainda assim, reversíveis.

Para a infecção por *E.bieneusi*, ensaios controlados sugerem eficácia clínica e parasitológica do tratamento com fumagilina oral <sup>62, 63</sup> pelo que, caso esteja disponível, deve, regra geral, ser utilizado em combinação com o TARGA, monitorizando os potenciais efeitos adversos, nomeadamente trombocitopenia <sup>10, 11</sup>. Apesar de existir também um caso descrito de um doente tratado com sucesso utilizando nitazoxanida na ausência de TARGA <sup>64</sup>, o seu efeito parece ser mínimo na resolução de diarreia crónica em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ muito baixas, pelo que o seu uso não pode ser recomendado com confiança <sup>10</sup>.

Um análogo da fumagilina, o TNP-470, apresentou resultados sugestivos de elevada eficácia contra *Encephalitozoon sp.* e *V.corneae* em ensaios laboratoriais envolvendo ratos <sup>65, 66</sup>. Outros agentes promissores, em ensaios *in vitro* e em determinados casos *in vivo*, são os inibidores das poliaminas e a talidomida <sup>67</sup>. No entanto são necessários estudos futuros no sentido de clarificar a sua real eficácia no Homem, para que se possam estabelecer recomendações para o seu uso.

As infecções oculares devem tratar-se com a aplicação tópica de fumagilina <sup>68</sup>, à qual é recomendado que se associe a administração sistémica de albendazol, no sentido de eliminar as formas extra-oculares do parasita, cuja presença pode ser detectada na urina e no esfregaço nasal <sup>10, 11</sup>.

Nas infecções gastrointestinais mais graves, pode ser necessária a reposição de fluidos e/ou a administração de suplementos nutricionais, além do uso de agentes que reduzam a motilidade intestinal para controlo da diarreia <sup>10</sup>.

Tal como nos casos de infecção por *Cryptosporidium*, a manutenção do tratamento sintomático de suporte e a optimização do TARGA de modo a atingir a supressão virológica total constituem a única forma de abordagem possível, caso se verifique ausência de resposta ao tratamento <sup>10</sup>.

A posologia recomendada para cada tratamento pode ser encontrada na Tabela 2 (página 65).

#### Prevenção das recorrências

Nas infecções oculares o tratamento deve ser mantido indefinidamente, já que as recidivas ou recorrências acontecem com frequência após suspensão do mesmo <sup>10, 68</sup>.

O tratamento com albendazol deve ser mantido segundo a posologia terapêutica <sup>59</sup>, podendo considerar-se a sua suspensão naqueles doentes que, não apresentando sinais e sintomas, tenham mantido uma carga viral indetectável e níveis de linfócitos T CD4+ >200 cél/μL durante mais de 6 meses desde o início do TARGA. Embora não existam dados que atestem a segurança da sua suspensão após resposta positiva ao TARGA, a presente recomendação baseia-se na experiência relativa à profilaxia secundária de outras IO <sup>10</sup>.

### 3.4. Leishmaniose

#### Epidemiologia

A Leishmaniose é causada pelas diferentes espécies de protozoários intracelulares obrigatórios do género *Leishmania*, apresentando, entre elas, alguma variabilidade na distribuição geográfica e no tipo de quadro clínico que provocam. Endémica em 88 países (distribuídos por 4 continentes), as estimativas mais recentes da OMS apontam para que cerca de 12 milhões de indivíduos se encontrem infectados podendo, contudo, desconhecê-lo, dado que a maioria das infecções são assintomáticas em indivíduos imunocompetentes<sup>4, 10, 17</sup>. Após a infecção primária, a *Leishmania* permanece latente no organismo durante longos períodos, podendo reactivar-se em casos de imunossupressão. Em algumas áreas endémicas, 30-50% da população revelou evidência de infecção latente, através de reacção positiva ao teste cutâneo com o antigénio do parasita<sup>69-71</sup>. Na Europa e outras regiões (onde predomina a *L.infantum*), sendo uma zoonose, a sua prevalência varia consoante a presença do agente causal nos reservatórios, dos quais o cão e outros roedores são os mais comuns<sup>14</sup>. No entanto, noutras áreas onde o agente etiológico é sobretudo a *L.donovani* (Sudão, Índia e Etiópia) a Leishmaniose é uma infecção de carácter essencialmente antroponótico, com o Homem como principal reservatório<sup>17</sup>. A picada de insectos fêmea dos géneros *Phlebotomus* ou *Lutzomyia* constitui, de um modo geral, a principal forma de transmissão para o Homem. No entanto, sobretudo no Sul da Europa, vários casos de co-infecção por *Leishmania* e VIH foram associados ao uso de drogas por via endovenosa e, mais recentemente, a presença do parasita foi demonstrada em 34-52% das seringas descartadas por UDE (Utilizadores de Drogas Endovenosas) em Madrid<sup>17, 72, 73</sup>. Estes dados sugerem que a infecção pode ser também adquirida através da partilha de seringas, o que permite o estabelecimento

de um novo e epidemiologicamente significativo ciclo de vida, antroponótico, pois os UDE actuariam como reservatórios, e artificial, dado que se observaria a transferência mecânica do parasita, directamente na sua forma amastigota, contribuindo potencialmente para que a infecção deixe de estar confinada à área de distribuição geográfica do vector <sup>10, 14, 74</sup>.

A IO por este microrganismo, que actualmente apenas constitui condição definidora de SIDA em África <sup>17</sup>, apresenta-se, assim, com relativa frequência nas áreas endémicas (por reactivação ou infecção primária), entre as quais está a Europa Mediterrânica (Espanha, França, Itália, Portugal) <sup>10, 14</sup>. É precisamente nesta região que é documentada a grande maioria dos casos de co-infecção mas este dado não traduzirá a realidade, já que, devido à escassez de meios de diagnóstico e documentação que se verifica em muitos países em desenvolvimento, a maior parte dos casos não chega ao conhecimento da OMS <sup>17</sup>. Actualmente, a co-infecção atinge 35 países, representando uma percentagem bastante considerável (até 70%) do total de casos de Leishmaniose no sul da Europa <sup>4, 75</sup>.

Uma vez que ambos os microrganismos infectam o mesmo alvo celular no hospedeiro, os macrófagos, é previsível que a co-infecção determine um efeito sinérgico negativo no sistema imunitário do hospedeiro: enquanto que a infecção pelo VIH aumenta entre 100-2000 vezes o risco de desenvolver Leishmaniose em áreas endémicas, assim como reduz o grau de resposta terapêutica e aumenta a probabilidade de recidivas, esta induz um aumento da carga viral e uma redução do número de linfócitos T CD4+, com conseqüente aumento da rapidez de progressão para SIDA. De facto, cerca de 50% dos indivíduos co-infectados desenvolvem critérios definidores de



SIDA nos primeiros 2 meses após o diagnóstico de LV. Os mecanismos através dos quais se concretiza esta interacção são vários e bastante complexos <sup>17</sup>.

Habitualmente a Leishmaniose manifesta-se em doentes com imunossupressão avançada, apresentando 79-100% dos infectados por *L.infantum* contagens de linfócitos T CD4+ <200 cél/μL à data do diagnóstico <sup>17</sup>. Felizmente, a incidência tem diminuído substancialmente (50-65%) com a introdução do TARGA e o seu uso generalizado nos países desenvolvidos. No entanto, em determinadas regiões africanas e asiáticas, onde o acesso a este tipo de tratamento ainda é muito limitado, a co-infecção por VIH e *Leishmania* constitui um problema crescente <sup>10, 14, 17</sup>.

#### Manifestações Clínicas e Diagnóstico

Podem considerar-se quatro tipos diferentes de Leishmaniose: cutânea (LC), que pode ser localizada (LCL) ou difusa (LCD), muco-cutânea (LMC) e visceral (LV). Existem variações geográficas na sua taxa de incidência, o que reflecte diferenças na espécie de *Leishmania* predominante em cada região. Enquanto no Sul da Europa, no Sudão e no sub-continente indiano (a região indiana de Bihar, Nepal e Bangladesh) predomina a LV, no Brasil, Peru e Médio Oriente os casos de LC ou LMC são bastante mais frequentes <sup>10, 17</sup>. Na globalidade, a forma de apresentação mais comum nos indivíduos infectados pelo VIH é a LV <sup>10</sup>.

As lesões das formas cutâneas localizadas (LCL) caracterizam-se pela presença de edema na derme superficial e hiperqueratose epidérmica e traduzem-se clinicamente por pápulas ou placas em áreas cutâneas expostas, as quais sofrem posteriormente ulceração. Na maioria dos casos, as lesões curam espontaneamente ao fim de um período mais ou menos longo, dentro de 3 meses para *L.major* e *L.mexicana* ou acima de 10 meses para *L.braziliensis* e *L.tropica*. Nos indivíduos infectados pelo VIH, a LCL está

tendencialmente associada a estádios iniciais da infecção, com imunossupressão mínima, não apresentando diferenças clínicas ou histopatológicas relativamente aos seronegativos. A progressão do estado de imunossupressão, de um modo geral, promove a disseminação do parasita (podendo levar a LCD ou mesmo LV), o aparecimento de lesões em localizações atípicas, prolongamento do tempo de regressão espontânea, e formas de apresentação dermatológica pouco usuais e/ou mais graves, independentemente da espécie envolvida, o que pode dificultar o diagnóstico <sup>17</sup>.

Geralmente a LMC afecta as membranas mucosas do nariz, boca, orofaringe e laringe, originando lesões faciais desfigurantes. Os poucos casos documentados de co-infecção pelo VIH sugerem que esta possa causar quadros mais graves, com disseminação do parasita <sup>17</sup>.

As características clínicas e laboratoriais mais comuns da LV (ou Kala-Azar) causada por *L.infantum* ou *L.donovani* - as espécies mais frequentes na Europa e no subcontinente indiano, respectivamente - são: febre (65-100%), mal-estar (70-90%), esplenomegália moderada (60-90%), hepatomegália sem esplenomegália (34-85%), hepatosplenomegália (68-73%), linfadenopatias (12-57%) e supressão medular com pancitopenia (50-80%). A anemia (49-100%) é geralmente marcada (<10 mg/dL), a leucopenia (56-95%) moderada (<2400/ $\mu$ L) e a trombocitopenia também está geralmente presente (52-93%) <sup>10</sup>. As manifestações da doença nos indivíduos co-infectados pelo VIH são, de um modo geral, semelhantes às observadas nos imunocompetentes. Destaque, no entanto, para o facto da esplenomegália ser menos frequente nos casos de co-infecção <sup>76</sup> e de, em indivíduos com imunossupressão acentuada (linfócitos T CD4+ <50 cél/ $\mu$ L), se poder verificar a ausência das manifestações típicas e o envolvimento atípico do tracto gastrointestinal superior

(condicionando disfagia e odinofagia) e inferior, dos pulmões, das cavidades pleural e peritoneal ou mesmo da pele <sup>10, 11, 77</sup>.

A LC pós-Kala-Azar (LCPK) é uma forma de LC que surge com alguma frequência em indivíduos imunocompetentes tipicamente após, ou mesmo durante, um tratamento bem sucedido de LV, sendo caracterizada por uma erupção nodular ou maculo-papular na face, tronco e membros e está associada sobretudo a *L.donovani*. Em doentes co-infectados nem sempre é fácil perceber quando se trata de facto de uma situação deste tipo ou de uma manifestação cutânea do próprio episódio de LV. Além disso, neste grupo de doentes, a LCPK pode surgir como parte do SIRI consequente ao TARGA, estando nestes casos também associada a *L.chagasi* e *L.infantum* <sup>17</sup>.

A suspeição clínica, nos casos de co-infecção, encontra-se dificultada não só pela possibilidade de manifestações atípicas, mas também pela frequente concomitância de outras IO, que se verifica em 42-68% dos casos <sup>17</sup>. A demonstração da presença do parasita por microscopia ou cultura em amostras de tecido (biopsias, raspagens, aspirados) é considerado o *gold-standard* para o diagnóstico de Leishmaniose (cutânea ou visceral) <sup>10, 17</sup>. A análise do aspirado esplênico é considerada o método mais sensível para o diagnóstico de LV, mas acarreta um risco de 0,1% de hemorragia que não deve ser ignorado. Apesar da citologia esplênica apresentar uma sensibilidade ligeiramente maior relativamente à do aspirado de medula óssea, as culturas apresentam sensibilidade semelhante, pelo que na generalidade se recomenda a colheita de medula óssea <sup>17</sup>. É importante destacar que na LV, mesmo na ausência de lesões cutâneas, poderão detectar-se parasitas no tecido cutâneo, o que pode ser útil para uma abordagem inicial a nível diagnóstico <sup>10</sup>.

No caso de LV, o diagnóstico pode também ser feito através da demonstração do parasita em esfregaços sanguíneos, simples (cerca de 50% de sensibilidade) ou da

camada leucoplaquetária após centrifugação, e em culturas de células do sangue periférico (64-67% de sensibilidade). Estes métodos não-invasivos são especialmente importantes dada a tendência dos doentes co-infectados para a recidiva, o que os leva a recusar sucessivas aspirações de medula óssea<sup>10, 17</sup>.

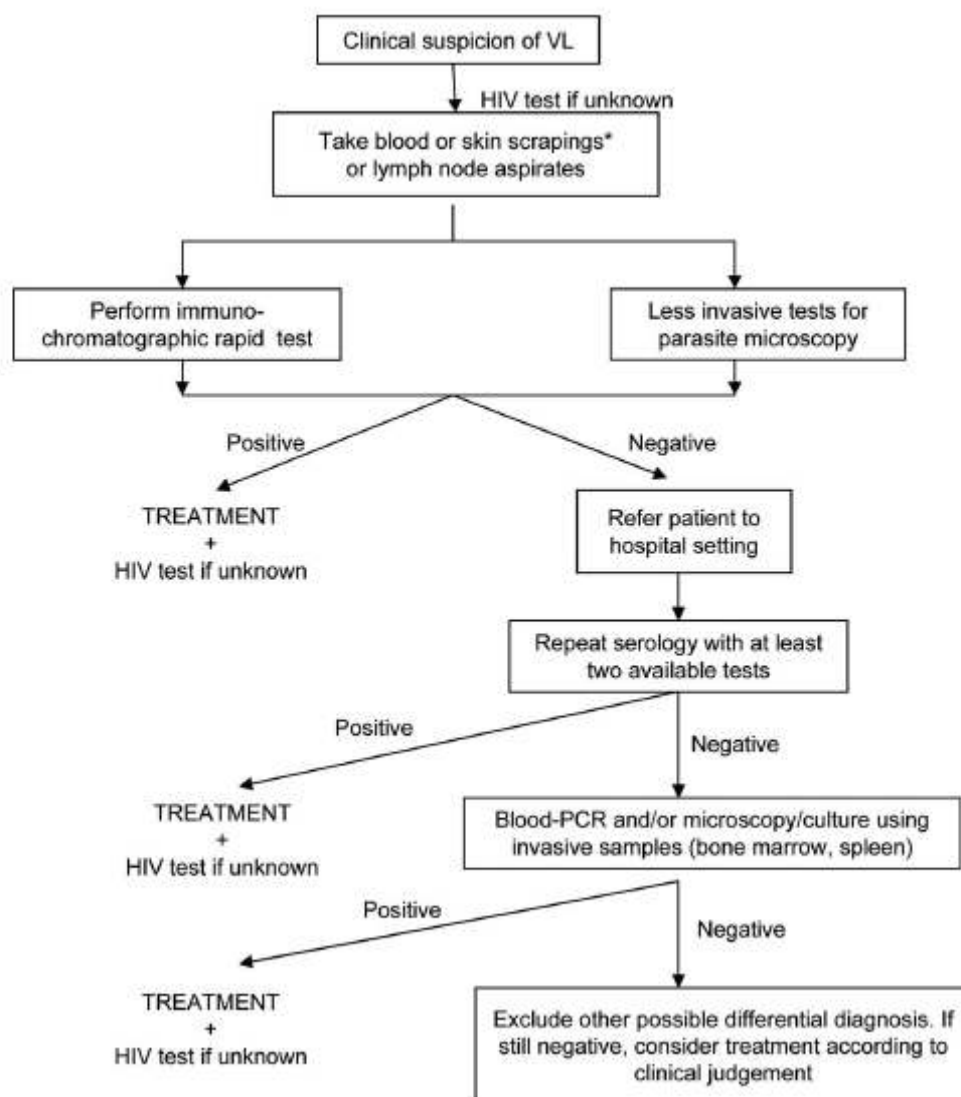
Outro método ainda consiste na detecção e quantificação, em amostras de sangue ou medula, do ácido nucleico da *Leishmania* por PCR, com 72-100% e 82-100% de sensibilidade respectivamente, que possui a vantagem adicional de despistar eventuais falsos positivos obtidos pelos outros métodos, devido a microrganismos semelhantes. Além disso, este método, pela sua elevada sensibilidade e especificidade em amostras não invasivas, mostra-se extremamente útil na monitorização da eficácia do tratamento a longo prazo e na previsão de recidivas<sup>10, 17</sup>.

A pesquisa de anticorpos específicos através de testes serológicos simples e não invasivos apresenta um valor diagnóstico limitado nos indivíduos co-infectados, uma vez que em 40-50% dos casos não se verifica a presença de níveis detectáveis de anticorpos<sup>17, 76</sup>. De qualquer forma, a sensibilidade varia de 5% a 82% entre os diferentes testes (IFA, ELISA, imunoblotting), além de existir possibilidade de falsos positivos por reacções cruzadas com outras IO, aconselhando-se, por isso, o recurso a pelo menos dois deles no sentido de a potenciar. A escolha dos testes a utilizar depende não só da sua eficácia mas também, perante o meio em questão, da comodidade da sua execução e dos seus custos<sup>78</sup>. Em alguns estudos, métodos de aglutinação directa (DAT e FAST) revelaram níveis de sensibilidade mais altos (89-95%)<sup>79, 80</sup>.

Recentemente, um teste de aglutinação em látex para detecção de antígenos da *Leishmania* na urina (KAtex) revelou-se, em doentes co-infectados, altamente sensível (86-100%) e específico (96%) durante os episódios clínicos de Leishmaniose, em que os níveis de parasitemia são elevados. Além disso, este teste apresentou negatividade em

doentes considerados curados (sem parasitas na medula óssea ou sangue após tratamento) - sugerindo o possível uso como marcador de infecção -, e de forma repetida na sequência de quimioprofilaxia secundária eficaz - sugerindo utilidade para a monitorização da sua eficácia e previsão da probabilidade de recidiva <sup>17, 81, 82</sup>.

**FIGURA 4.** Algoritmo para o diagnóstico de uma situação de LV (Retirado de *The Relationship between leishmaniasis and AIDS: second 10 years*, Alvar et al., 2008 <sup>17</sup>)



O teste cutâneo revela-se quase sempre negativo nos casos de LV activa, independentemente do existir ou não co-infecção pelo VIH, pelo que não deve ser usado para o diagnóstico <sup>10</sup>.

Na Figura 4 explicita-se um algoritmo de diagnóstico proposto por Alvar et al. <sup>17</sup>.

### Profilaxia Primária

Dada a ausência de quimioprofilaxia, a prevenção primária baseia-se, sobretudo, na prevenção da exposição ao parasita. Esta consiste no controlo dos vectores e na tentativa de evitar a sua picada, através, por exemplo, do uso de repelentes ou de redes impregnadas de insecticida e, nas áreas de transmissão zoonótica, no controlo dos reservatórios. Nas áreas onde foi registada transmissão entre UDE, a Leishmaniose representa uma razão mais para a aplicação de medidas gerais que reduzam a transmissão de doenças infecto-contagiosas neste grupo, como a implementação de programas de troca de seringas <sup>10, 14</sup>.

### Tratamento

Apesar da ausência de um número satisfatório de ensaios em indivíduos co-infectados, pode considerar-se que, de um modo geral, estes apresentam maior susceptibilidade à toxicidade farmacológica e pior resposta ao tratamento da Leishmaniose, com uma menor taxa de cura, maior probabilidade e número de recidivas e maior taxa de mortalidade, relativamente aos imunocompetentes <sup>17, 76</sup>. Além do número reduzido, os ensaios realizados apresentam outra potencial limitação, que consiste na extrapolação para o tratamento de infecções por *L. donovani* em África e na Ásia, dos dados obtidos na Europa, onde o estado geral dos doentes é geralmente

melhor e a *L.infantum* parece ser menos virulenta e possuir uma sensibilidade farmacológica diferente <sup>17</sup>.

Os antimoniais pentavalentes (stibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina) injectáveis são ainda, actualmente, os agentes farmacológicos mais utilizados a nível global no tratamento da LV, mantendo uma eficácia elevada, com excepção de pequenas áreas da Índia e do Nepal onde se verifica a existência de resistência <sup>10, 17, 74</sup>. A toxicidade deste grupo farmacológico é, no entanto, bastante frequente, mesmo em indivíduos imunocompetentes, apresentando mais de metade deles pelo menos uma das seguintes reacções: tromboflebite, anorexia, mioartralgias, dor abdominal, elevação enzimática (transaminases, lipase e amilase), alterações electrocardiográficas e pancreatite aguda <sup>10</sup>. Esta última representa a situação que mais frequentemente leva à suspensão da terapêutica ou morte atribuível à mesma. Dado que nos indivíduos co-infectados, com a mesma dosagem, os efeitos adversos graves são ainda mais frequentes <sup>83</sup> e, que os antimoniais mostraram capacidade de estimular *in vitro* a replicação do VIH-1 <sup>84</sup>, estes fármacos não representam a solução ideal para a abordagem de primeira linha no tratamento da co-infecção VIH-LV <sup>17</sup>.

Apesar da grande maioria dos ensaios em indivíduos co-infectados ter sido realizada apenas na Europa, as formulações de anfotericina B lipossomais (ABL) e de complexo lipídico (ABCL), em diferentes regimes, demonstraram semelhante eficácia à dos antimoniais e tolerabilidade consideravelmente superior <sup>85-87</sup>, pelo que são recomendadas como o tratamento de primeira linha para o tratamento da LV, em indivíduos imunocompetentes e, sobretudo, em co-infectados <sup>10, 11, 17</sup>. Deve fazer-se monitorização apertada pela possibilidade de anemia, toxicidade renal e alterações electrolíticas, os quais, no entanto, são menos frequentes do que para a forma convencional de anfotericina B <sup>88</sup>. Infelizmente, o elevado custo destes agentes

farmacológicos constitui o maior obstáculo à sua utilização em países com poucos recursos <sup>11, 17</sup>.

As opções de segunda linha para o tratamento da LV incluem a miltefosina e a paromomicina, uma vez que o uso de pentamidina, bastante frequente no passado, foi abandonado, devido aos graves efeitos adversos (Diabetes Mellitus irreversível) e à redução progressiva da eficácia resultante da emergência de resistências <sup>10, 17</sup>.

A miltefosina oral, com eficácia demonstrada e comparável à da anfotericina B em imunocompetentes, demonstrou, num estudo realizado na Etiópia, possuir uma eficácia inferior aos antimoniais pentavalentes em indivíduos co-infectados, com menor taxa de cura e maior probabilidade de recidiva, mas, por outro lado, uma taxa de mortalidade global substancialmente menor <sup>89</sup>. No entanto, mostrou eficácia (cura parasitológica inicial) em alguns indivíduos resistentes ao tratamento de primeira linha com ABL ou antimoniais pentavalentes <sup>74, 90</sup>. Em geral, a miltefosina é segura, apenas provocando efeitos gastrointestinais moderados, e menos dispendiosa do que a ABL. A principal limitação prende-se com a sua teratogenicidade, que inviabiliza a sua utilização em mulheres grávidas ou em idade reprodutiva que não façam contraceção <sup>10, 11, 17, 74</sup>.

Por seu lado, a paromomicina (via parentérica), o mais barato de todos os fármacos anti-Leishmaniose, revelou eficácia elevada – comparável à da anfotericina B – e excelente tolerabilidade num ensaio com indivíduos imunocompetentes <sup>91</sup>, pelo que o seu uso no tratamento da VL é já recomendado em diversos países. No entanto, os dados sobre o seu perfil de eficácia em co-infectados são ainda escassos <sup>10, 11, 17</sup>.

Em relação à LC e LMC, os dados respeitantes à eficácia do tratamento em casos de co-infecção são quase inexistentes, pelo que neste grupo as recomendações se baseiam naquelas dirigidas a indivíduos imunocompetentes e em alguns casos clínicos



documentados envolvendo co-infectados <sup>10, 17</sup>. Assim, as abordagens de primeira linha incluem a ABL e os antimoniais pentavalentes (IM ou IV), enquanto que a eficácia das alternativas – miltefosina, paromomicina tópica, antimoniais pentavalentes intralesionais e tratamento local com calor – depende da espécie infectante. Nos casos de LMC, LCD e de LCL por *L.braziliensis* por ser a espécie que com maior probabilidade pode originar LMC, deve recorrer-se a um dos tratamentos de primeira linha por via parentérica <sup>10</sup>.

Dado que a resposta clínica ao tratamento não significa necessariamente erradicação parasitológica (ausência de parasitas na medula óssea ou sangue), apenas esta última é indicativa de eficácia terapêutica, embora, ainda assim, não garanta a ausência de futuras recidivas <sup>17</sup>. Em indivíduos imunocompetentes, a eficácia do tratamento é avaliada através da confirmação da erradicação parasitológica em aspirados de medula óssea ou baço, 1 e 6 meses após o final do esquema terapêutico. No entanto, uma vez que esta é muito difícil de atingir em co-infectados, estes doentes teriam que ser submetidos repetidamente a este método invasivo, pelo que, caso se verifique resposta clínica, se recorre preferencialmente à pesquisa do ADN da *Leishmania* por PCR em amostras de sangue periférico ou do seu antígeno na urina, para fazer o *follow-up* do tratamento <sup>17</sup>.

Aos doentes que não respondam ao tratamento inicial ou que apresentem recidivas após o mesmo, recomenda-se a sua repetição ou a utilização de uma das alternativas <sup>10</sup>. Em alguns casos, múltiplas recidivas podem originar ausência de resposta a qualquer uma das alternativas, com o aparecimento de resistências, sobretudo se o tratamento não for prolongado até ser atingida a cura parasitológica e especialmente para aqueles agentes com um tempo de semi-vida longo, como a miltefosina (sensivelmente uma semana) <sup>17</sup>.

De facto, o desenvolvimento de resistências aos agentes terapêuticos é uma das maiores preocupações relativamente ao tratamento da Leishmaniose, sobretudo nos indivíduos co-infectados, em que as taxas de cura parasitológica são mais baixas e as recidivas mais frequentes, levando à selecção de microrganismos resistentes, após a exposição repetida a fármacos isolados, e, conseqüentemente, a casos incuráveis de LV e LCPK, que podem levar à transmissão de parasitas multirresistentes. Neste contexto, urge a realização de ensaios clínicos utilizando combinações de fármacos anti-Leishmaniose, nomeadamente a associação de miltefosina e paromomicina e de miltefosina e anfotericina B, que parecem apresentar sinergismo em alguns estudos *in vivo*, ou de miltefosina e stibogluconato de sódio, com sinergismo *in vitro* <sup>92</sup>. Alguns estudos sugerem fortemente uma maior eficácia da combinação de paromomicina e stibogluconato de sódio relativamente à monoterapia em VIH-negativos <sup>93-95</sup>. Estas combinações, mesmo que não previnam completamente a ocorrência de recidivas em indivíduos co-infectados, poderão preservar a sensibilidade individual aos fármacos <sup>17</sup>.

Nos indivíduos co-infectados, recomenda-se fortemente que o TARGA seja introduzido ou otimizado nos primeiros dias após o início do quadro clínico, uma vez que determina um aumento da sobrevivência e uma redução da mortalidade e da probabilidade de recidiva após o tratamento específico <sup>76,96</sup>. Infelizmente, em diversas regiões com escassos recursos económicos e baixo nível de organização dos planos públicos de saúde, onde a incidência de co-infecção é bastante elevada, o acesso ao TARGA permanece muito restrito <sup>10, 17</sup>. Foram descritos alguns casos de SIRI na sequência do TARGA, tanto sob a forma de LV como de LC e LMC, podendo constituir a manifestação inicial de uma infecção subclínica ou assemelhar-se a uma recidiva após resposta ao tratamento inicial <sup>10, 17</sup>. Não existem recomendações específicas para a

abordagem destas situações, pelo que devem ser seguidas as recomendações gerais para o tratamento inicial ou da recidiva <sup>10</sup>.

A posologia recomendada para cada tratamento pode ser encontrada na Tabela 2 (página 66).

### Profilaxia Secundária

Dado que a erradicação definitiva do parasita depende, também, da acção mediadora dos linfócitos T e que a Leishmaniose potencia a progressão da infecção pelo VIH, as recidivas após o tratamento inicial são características em co-infectados, sobretudo nos casos de LCD e de LV <sup>10, 17</sup>. Na ausência de quimioprofilaxia secundária, o risco de recidiva aos 6 e aos 12 meses em doentes com LV que não recebem ou não respondem ao TARGA, é de cerca de 60% e 90%, respectivamente, com o espaço entre múltiplas recidivas tornando-se progressivamente mais curto <sup>10, 14, 17</sup>. Embora o TARGA se associe ao adiamento da ocorrência de recidivas e a um prolongamento do tempo entre as mesmas, não é suficiente para as prevenir na ausência de profilaxia secundária específica, especialmente enquanto a contagem de linfócitos T CD4+ se mantiver <200 cél/μL <sup>17</sup>. De facto, observou-se uma redução muito significativa desse risco na sequência da administração de um regime de profilaxia secundária associado a um TARGA eficaz, após um tratamento inicial bem sucedido <sup>14, 76</sup>.

Como tal, e sobretudo em indivíduos com VL e uma contagem de linfócitos T CD4+ <200 cél/μL, recomenda-se a realização de profilaxia secundária com um agente farmacológico específico. Embora os dados existentes sejam insuficientes para a recomendação de um regime terapêutico específico, os antimoniais pentavalentes <sup>97</sup> e as formas lipídicas de anfotericina B (ABL e ABCL) <sup>98, 99</sup>, administrados a cada 2-4 semanas, foram associados a uma redução significativa da taxa de recidivas. Apesar da

ausência de ensaios clínicos aleatorizados utilizando miltefosina, cuja eficácia como terapêutica de manutenção em animais imunodeprimidos está demonstrada <sup>14, 16</sup>, alguns dados sugerem também a sua eficácia a este nível no Homem, com a vantagem de a sua administração (oral) não exigir hospitalização <sup>74</sup>. A pentamidina i.v., não recomendada em doses terapêuticas pela sua toxicidade, poderá aqui ser uma alternativa, em administrações mensais <sup>14, 17</sup>. As posologias recomendadas encontram-se na Tabela 1 (página 63).

Com base na experiência de alguns autores, pode considerar-se a suspensão da quimioprofilaxia secundária após uma elevação sustentada (durante mais de 3-6 meses) dos linfócitos T CD4+ para níveis >200-350 cél/ $\mu$ L <sup>100</sup> na sequência do TARGA, embora outros considerem que tal incremento poderá não ser suficiente e que a quimioprofilaxia deve ser mantida indefinidamente <sup>10</sup>. A negatividade, em determinações repetidas, para a presença do parasita ou do seu ADN no sangue ou do seu antígeno na urina, pode constituir um dado de apoio adicional para a suspensão da profilaxia secundária <sup>14, 101</sup>.

É necessário ter em conta que os dados relativos à profilaxia secundária têm origem na Europa Mediterrânica, onde a organização dos cuidados de saúde permite um acompanhamento adequado e onde a LV é uma zoonose causada pela *L.infantum*, pelo que o seu uso noutras regiões, com recursos de saúde que não permitem a adequada monitorização e onde a Leishmaniose é essencialmente antroponótica e causada pela *L.donovani*, levanta algumas questões, nomeadamente em relação ao risco de indução resistências <sup>17</sup>.

### 3.5. Doença de Chagas

#### Epidemiologia e História Natural

A Doença de Chagas ou Tripanosomíase americana é uma antropozoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado endêmico no continente americano, desde o sul dos EUA até ao sul da Argentina e Chile, onde se estima que afecte cerca de 10 milhões de pessoas <sup>10, 14, 16</sup>. Embora seja uma doença associada sobretudo aos meios rurais e com poucos recursos, observa-se cada vez mais frequentemente em áreas urbanas e não endémicas, acompanhando as tendências de migração populacional <sup>16</sup>. O parasita é transmitido por insectos hematófagos da Família *Reduviidae* (dos quais o mais conhecido é o “barbeiro”), ao ser depositado com as fezes que estes emitem imediatamente após a refeição, infectando o Homem e outros mamíferos geralmente por inoculação através das mucosas ou de aberturas na pele. Esta via de transmissão está essencialmente associada a áreas rurais, onde habitações degradadas ou mal construídas, com defeitos nas paredes e/ou tecto constituem habitats de excelência para estes insectos <sup>16</sup>. Transfusões sanguíneas, transplantação de órgãos e partilha de seringas contaminadas (por exemplo, entre UDE) são formas de transmissão associadas exclusivamente a áreas urbanas. A transmissão materno-fetal e a ingestão de alimentos ou bebidas contaminados, constituem outras formas possíveis de transmissão, podendo ocorrer igualmente nas áreas urbanas e rurais <sup>10, 14, 16</sup>.

Sem tratamento, a infecção aguda, que se acompanha de níveis altos a moderados de parasitémia, é seguida, no espaço de várias semanas, por uma infecção crónica permanente, caracterizada por parasitémia intermitente de baixa intensidade, potencialmente transmissível <sup>10, 16</sup>. Se durante esta fase um indivíduo se torna

imunodeprimido, os níveis de parasitemia geralmente elevam-se, através de mecanismos imunológicos ainda pouco esclarecidos <sup>102</sup>.

Nos indivíduos infectados pelo VIH, a Doença de Chagas surge sobretudo como uma reactivação sintomática da infecção crónica despoletada pela imunossupressão avançada, verificando-se geralmente em contagens de linfócitos T CD4 <200 cél/μL e associando-se com frequência, mas nem sempre, a níveis muito altos de parasitemia <sup>10</sup>, <sup>11</sup>, <sup>103</sup>. No entanto pode também verificar-se a infecção primária aguda, quando um indivíduo previamente infectado pelo VIH, contacta pela primeira vez com o parasita <sup>16</sup>. A reactivação da infecção pode também verificar-se em doentes imunodeprimidos por outras causas <sup>10</sup>.

Por outro lado, e à imagem do que acontece com outras IO, a reactivação da infecção pelo *T.cruzi* em indivíduos co-infectados está também associada a um incremento da carga de ARN viral <sup>104</sup>, o que por sua vez pode levar a uma mais rápida progressão da imunossupressão e a uma maior transmissibilidade do VIH, concretizando a bidireccionalidade da interacção entre as infecções <sup>16</sup>. Recentemente foi demonstrado *in vitro* que, a nível celular (macrófagos), a infecção por *T.cruzi* interfere negativamente com a replicação do VIH em diversas etapas do seu ciclo, embora não se saiba qual o significado destas observações na progressão da co-infecção *in vivo* <sup>105</sup>.

### Manifestações Clínicas e Diagnóstico

A fase aguda, normalmente observada em crianças de áreas endémicas, tem início no espaço de poucos dias após a infecção e dura 1-2 meses, sendo frequentemente assintomática, embora febre, mal-estar, anorexia, endurecimento em torno do local de inoculação (chagoma) ou edema periocular (sinal de Romaña) possam ser observados <sup>10</sup>.

Linfadenopatia generalizada, esplenomegália, insuficiência cardíaca e meningoencefalite são manifestações pouco comuns em imunocompetentes <sup>10</sup>.

Quando entra na fase crónica latente, a infecção pode permanecer assintomática para toda a vida ou, em 10-30% dos casos, provocar patologia cardíaca, gastrointestinal ou genitourinária ao fim de duas décadas <sup>10, 16</sup>. No primeiro caso, esta consiste na inflamação crónica do miocárdio, presumivelmente secundária à activação crónica do sistema imunitário, que origina perturbações da condução eléctrica e anomalias estruturais, podendo assim levar a arritmias, insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita. A nível gastrointestinal e genitourinário, pode determinar a destruição progressiva do sistema de enervação autónomo local, conduzindo desse modo a possíveis situações de megacólon, megaesófago ou megaureter <sup>16</sup>.

A reactivação da infecção em indivíduos VIH-positivos manifesta-se, em 75-80% dos casos, por um envolvimento neurológico agudo, sob a forma de uma lesão ocupante de espaço com quadro de encefalite ou meningoencefalite, clinicamente indistinguível da Toxoplasmose Cerebral. O aparelho cardiovascular é o segundo mais frequentemente envolvido (documentado em 10-55% dos casos), sob a forma de uma miocardite, mas só raramente esta constitui a manifestação clínica primária de uma reactivação, dado que com frequência é camuflada pela afecção do SNC e, como tal, apenas detectável na autópsia <sup>10, 16, 103</sup>. Podem também verificar-se reactivações assintomáticas, apenas detectáveis através de níveis muito altos de parasitémia <sup>103, 104</sup>.

A Doença de Chagas deve ser considerada (e, portanto, investigada) no diagnóstico diferencial de qualquer quadro neurológico focal devido a lesão ocupante de espaço ou de patologia cardíaca, em indivíduos infectados pelo VIH e com factores de risco epidemiológico para a infecção por *T. cruzi* – estadia, em algum período da vida, numa área endémica ou história de transfusão sanguínea ou utilização de drogas por via

endovenosa (Figura 3, página 18). A nível imagiológico (TAC ou RM), as lesões são muito semelhantes às da Toxoplasmose Cerebral, embora tenham tendência a ter maiores dimensões e a envolver a substância branca <sup>21</sup>. Dada a discrepância entre a frequência relativa de ambas as doenças, é possível que, perante uma lesão sugestiva a nível imagiológico e contexto serológico compatível com infecção por *T.gondii*, seja iniciado empiricamente o tratamento para a Toxoplasmose Cerebral sem investigações adicionais, mesmo na presença de contexto epidemiológico que as justificasse. Nestes casos, se não se verificar resposta adequada à terapêutica anti-toxoplasma, deve ser fortemente considerada a hipótese de infecção por *T.cruzi* <sup>16</sup>.

A detecção de anticorpos específicos através de testes serológicos, apesar de permitir o diagnóstico de infecção recente ou crónica, não é suficiente para confirmar uma reactivação como causa da sintomatologia <sup>16</sup>. No entanto, assume particular utilidade para fazer o rastreio da doença em potenciais dadores de sangue e para estudos seroepidemiológicos, uma vez que o parasita só muito dificilmente será encontrado no sangue durante a fase crónica. Dada a existência de falsos-positivos, são necessários dois testes positivos realizados por diferentes técnicas para realizar o diagnóstico <sup>10</sup>. Por outro lado, também se verificam falsos-negativos, pelo que não se deve excluir o diagnóstico com base na serologia, se o doente apresentar contexto epidemiológico e manifestações clínicas compatíveis com Doença de Chagas <sup>10, 16</sup>.

Assim, o diagnóstico definitivo exige a biopsia cerebral ou a identificação do parasita no sangue, no LCR ou mesmo noutros tecidos (gânglios linfáticos, medula óssea, pele e fluido pericárdico), através da observação directa ao microscópio. Por uma questão de menor invasividade, recorre-se, em primeira instância, a esfregaços de sangue periférico, submetido a técnicas de concentração para aumentar a sensibilidade, ou de LCR, idealmente após centrifugação. Este último revelará uma pleocitose



moderada, com predomínio linfocitário, elevação das proteínas e a presença de tripomastigotas de *T.cruzi*<sup>10, 16, 103</sup>. A gravidade da reactivação nem sempre está directamente relacionada com o grau de parasitémia, uma vez que por vezes um quadro clínico grave cursa sem parasitémia detectável<sup>106</sup>. Por fim, a biopsia mostrará a presença da forma amastigota do parasita nas células da glia e, menos frequentemente, em neurónios<sup>10</sup>.

A detecção do ADN do parasita no LCR, mas não no sangue onde geralmente é positivo, através de PCR, pode ser também um método útil para o diagnóstico da reactivação com envolvimento neurológico<sup>10</sup>.

### Profilaxia Primária

No sentido de evitar o contacto com o parasita, qualquer indivíduo, mas sobretudo o infectado pelo VIH, deve evitar pernoitar ao relento ou em instalações degradadas ou de má qualidade em zonas rurais de áreas endémicas, uma vez que o insecto vector tem tendência a alimentar-se durante a noite. Além disso, nestas áreas, é recomendado dormir sob a protecção de redes impregnadas de insecticida e utilizar repelente durante o dia<sup>10, 14</sup>. A nível urbano, os esforços devem incidir no rastreio sistemático, nos doadores de órgãos para transplante e nas amostras de sangue doadas, da presença de anticorpos específicos contra o *T.cruzi*, além de medidas gerais para evitar a transmissão de doenças entre os UDE, como programas de troca de seringas<sup>14, 16</sup>.

Todos os indivíduos infectados pelo VIH, com factores de risco epidemiológico para a Doença de Chagas devem ser submetidos a testes serológicos para detectar uma eventual infecção latente. Naqueles que revelem co-infecção, alguns autores pensam que o tratamento preventivo com benznidazol (ou nifurtimox), eventualmente prolongado até 120 dias (Tabela 1, página 64), poderá ser benéfico nos casos

assintomáticos, que não foram tratados previamente e nos quais se suspeite que a infecção tenha no máximo duas décadas de evolução <sup>10, 14, 16, 107</sup>. No entanto, esta questão não reúne consenso, não só pela ausência de ensaios controlados em co-infectados, mas também porque estes indivíduos respondem, em geral, pior ao tratamento, não existem métodos fiáveis para avaliar a resposta e os agentes disponíveis não demonstraram eficácia inequívoca na infecção crónica <sup>14, 108</sup>. O tratamento preventivo está também indicado, de uma forma geral, em doentes VIH-negativos nas mesmas condições, com o intuito de evitar as complicações tardias e, se possível, atingir a seroreversão <sup>14, 107, 109</sup>.

Existem também autores que sugerem que se deve considerar a adopção de um regime de quimioprofilaxia primária em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ <200 cél/μL, sobretudo se apresentarem uma parasitémia elevada (>50%) determinada por xenodiagnóstico, isto é, a identificação do parasita no conteúdo intestinal de insectos de laboratório alimentados com sangue do doente. Benznidazol, itraconazol, fluconazol, cetoconazol e alopurinol poderiam ser os agentes a considerar <sup>16</sup>.

A introdução ou optimização do TARGA, evitando que se atinjam níveis avançados de imunossupressão, será, todavia, o aspecto mais importante para a prevenção da reactivação, uma vez que a grande maioria dos casos foi documentada em doentes que não o recebiam <sup>10</sup>.

### Tratamento

O tratamento de primeira linha com benznidazol ou, em alternativa, com nifurtimox revelou eficácia na redução da parasitémia e na prevenção das manifestações clínicas na doença congénita, fase aguda e fase crónica precoce (até 10 anos), situações em que se obtêm também as melhores taxas de cura (definida pela observação da

seroreversão), pelo que está recomendado <sup>10, 11, 108, 110</sup>. Nas reactivações clínicas em indivíduos co-infectados os mesmos agentes revelaram, apesar de eficácia semelhante relativamente à parasitémia e sintomatologia, capacidade limitada de proporcionar a cura parasitológica <sup>108</sup>, pelo que, na ausência de TARGA o prognóstico de uma reactivação é bastante sombrio, com uma sobrevida média que não ultrapassa os 10 dias e uma taxa de mortalidade de quase 100% aos 6-8 meses <sup>10, 16, 103</sup>. Alguns dados sugerem que o reconhecimento precoce e consequente tratamento das reactivações pode melhorar o prognóstico, ao evitar que se instalem danos irreversíveis <sup>10, 11</sup>. Perante ausência de resposta ao tratamento ou recidiva, recomenda-se a repetição do regime inicial <sup>10</sup>. A posologia e a duração dos respectivos regimes terapêuticos em doentes co-infectados não estão definidas de forma exacta (Tabela 2, página 66).

O TARGA deve ser introduzido ou optimizado assim que o doente esteja clinicamente estável, uma vez que melhora significativamente o prognóstico. Com o seu uso, existem diversos casos documentados de sobrevivência aos 3 anos e pelo menos um aos 5 anos <sup>10, 11, 16</sup>. Além da potencial sobreposição da toxicidade, não existem dados que demonstrem a interacção do benznidazol com os anti-retrovíricos, embora estudos com ratos sugiram uma eventual inibição do citocromo P-450 <sup>11</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns do tratamento com benznidazol, para os quais os doentes devem ser monitorizados de forma apertada, são a neuropatia periférica, a granulocitopenia e a púrpura trombocitopénica <sup>10, 11, 108</sup>.

Alopurinol, cetoconazol, itraconazol e fluconazol foram usados em alguns casos de reactivação e em ensaios clínicos envolvendo doentes na fase crónica da doença, embora os resultados não sejam conclusivos <sup>108</sup>.

Perante as limitações dos agentes terapêuticos específicos actualmente disponíveis, a procura de alternativas mais eficazes tem-se intensificado, sobretudo a nível

experimental. Alguns agentes revelaram-se promissores, sobretudo inibidores específicos de determinados processos metabólicos fundamentais para a sobrevivência do parasita, como os inibidores da biossíntese do ergosterol, que poderão ser utilizados em ensaios clínicos a curto prazo <sup>111</sup>.

### Profilaxia Secundária

Apesar da falta de informação, pensa-se que, dado que a infecção crónica se reactiva intermitentemente, dada a gravidade da tradução clínica das reactivações e dado o carácter apenas supressivo dos fármacos na fase crónica tardia, um regime profilático secundário com benznidazol, três vezes por semana (Tabela 1, página 64), possa ser benéfico, sobretudo perante impossibilidade de acesso ao TARGA <sup>10, 14, 16</sup>. Não existem ensaios clínicos sobre a duração ideal ou possibilidade de suspensão da profilaxia secundária. No entanto, por extrapolação a partir de outras IO, poder-se-á considerar a suspensão perante contagens de linfócitos T CD4+ >200-350 cél/ $\mu$ L e virémia indectável, de forma sustentada durante mais de 6 meses <sup>14, 16</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO / PERSPECTIVAS

Apesar da redução drástica na taxa de incidência de IO após a introdução do TARGA, estas continuam a ser um determinante muito significativo de mortalidade e morbidade em indivíduos infectados pelo VIH. Em primeiro lugar, as IO continuam a ocorrer essencialmente nos indivíduos que desconhecem a sua seropositividade para o VIH, como primeira manifestação da doença, e naqueles pertencentes a grupos populacionais (nomeadamente em países com poucos recursos económicos) sem possibilidade de acesso ao TARGA, embora neste aspecto se tenha verificado um progresso notável nos últimos anos, com um aumento substancial da cobertura a nível global. Por outro lado, a ausência de um agente específico com eficácia inequívoca para o tratamento e profilaxia de algumas das parasitoses oportunistas (PO) abordadas (Criptosporidiose, Microsporidiose intestinal por *E.bieneusi*) e a pior resposta ao tratamento específico por parte de indivíduos infectados pelo VIH e conseqüente maior probabilidade de recidivas de outras (Leishmaniose, Doença de Chagas), determinam um elevado índice de mortalidade associado à ocorrência de PO.

Para reduzir a incidência de IO é fundamental, assim, além da permanente prevenção da transmissão do VIH, que programas abrangentes sejam implementados visando o diagnóstico tão precoce quanto possível da infecção, especialmente para os indivíduos pertencentes a grupos de alto risco, no sentido de identificar e seguir (instituição de TARGA, prevenção da exposição e eventual introdução de quimioprofilaxia específica quando recomendada perante determinada contagem de linfócitos T CD4+) aqueles infectados, evitando a ocorrência de IO. Por outro lado, é necessário continuar a investir na identificação de métodos de diagnóstico e *follow-up* cada vez mais simples, mais rápidos, menos invasivos e pouco dispendiosos para

diversas PO, com o maior grau de sensibilidade e especificidade possíveis. Para diminuir a mortalidade associada às PO, o desenvolvimento de fármacos direccionados a alvos específicos dos parasitas (cuja biologia é conhecida cada vez com mais pormenor) e a realização de ensaios clínicos avaliando a eficácia e segurança de novos agentes terapêuticos reveste-se de particular importância, em especial para aquelas PO em que nenhum regime específico se revelou minimamente satisfatório na ausência de TARGA (não acessível em todos os meios), como a Criptosporidiose, a Microsporidiose e as reactivações da Doença de Chagas. Mesmo para outras PO, como a Leishmaniose e a TC, para as quais os fármacos existentes exibam eficácia e tolerabilidade satisfatória, é importante esclarecer a eficácia relativa de agentes pouco dispendiosos que estejam amplamente disponíveis em países com poucos recursos económicos. Por fim, associações de agentes terapêuticos de eficácia reconhecida devem também ser testadas, com o intuito de evitar a emergência de microrganismos multirresistentes, facto especialmente relevante na Leishmaniose.

Um outro aspecto a considerar em futuros ensaios clínicos são as potenciais interacções, não só a nível farmacocinético como farmacodinâmico, entre os agentes terapêuticos/profilácticos específicos para cada parasitose, sobretudo aqueles que envolvam longos períodos de administração, e o TARGA, que poderão eventualmente condicionar sinergismos positivos ou negativos nas duas infecções.

# TABELAS

**TABELA 1.** Posologia recomendada dos fármacos de 1ª linha e alternativas para a quimioprofilaxia primária e secundária de algumas parasitoses oportunistas em adultos/adolescentes infectados pelo VIH (Adaptada de *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (...)*, Kaplan et al., 2009 <sup>10</sup>)

Parasita	Profilaxia Primária	Profilaxia Secundária
<i>T. gondii</i>	<p><u>1ª Linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cotrimoxazol, 1 comp. “forte” (160/800), 3x/semana</li> <li>• Cotrimoxazol, 1 comp. “forte” (160/800), diariamente <sup>a</sup></li> </ul> <p><u>Alternativas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cotrimoxazol, 1 comp. normal (80/400), diariamente</li> <li>• Dapsona 50mg, diariamente + Pirimetamina 50mg, 1x/semana + Ác folínico, 25mg, 1x/semana</li> <li>• [Dapsona 200mg + Pirimetamina 75mg + Ác folínico, 25 mg], 1x/semana</li> <li>• [Atovaquona 1500mg ± (Pirimetamina 25mg + Ác folínico 10-15mg)], diariamente</li> </ul>	<p><u>1ª Linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [Sulfadiazina 2-4g (em 2 a 4 doses) + Pirimetamina 25-50mg + Ác. folínico 15-25mg], diariamente</li> </ul> <p><u>Alternativas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Clindamicina 600mg 8/8h + Pirimetamina 25mg + Ác folínico 15-25mg), diariamente</li> <li>• Atovaquona 750mg a cada 6-12h ± [(Pirimetamina 25mg + Ác folínico 10-15mg) OU Sulfadiazina 2-4g] diariamente</li> <li>• Cotrimoxazol, 2 comp. “fortes” diariamente</li> <li>• (Azitromicina 500-1000mg + Pirimetamina 25 mg + Ác folínico 15-25mg), diariamente</li> </ul>
<i>Leishmania</i>	Não aplicável	<p><u>1ª Linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABL, 4 mg/kg IV, cada 2-4 semanas</li> <li>• ABCL, 3-4 mg/kg IV, cada 2-4 semanas</li> <li>• Antimonial pentavalente, 850mg ou 20mg/kg IV ou IM, mensal</li> </ul> <p><u>Alternativas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miltefosina oral, 50mg 3 vezes/semana</li> <li>• Pentamidina, 300mg IV, mensal</li> </ul>



**TABELA 1 (continuação).** Posologia recomendada dos fármacos de 1ª linha e alternativas para a quimioprofilaxia primária e secundária de algumas parasitoses oportunistas em adultos/adolescentes infectados pelo VIH (Adaptada de *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (...)*, Kaplan et al., 2009 <sup>10</sup>)

Parasita	Profilaxia Primária	Profilaxia secundária
<i>T. cruzi</i>	<p><b>Tratamento preventivo</b></p> <p><u>1ª Linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benznidazol, 5 mg/kg oral, diariamente (em 2 doses), 60-90 dias (até 120 dias)</li> </ul> <p><u>Alternativa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nifurtimox, 8 mg/kg oral, diariamente (em 2-3 doses), 60-90 dias</li> </ul>	<p>Benznidazol, 5 mg/kg oral, 3 vezes/semana (em 2 doses diárias)</p>

<sup>a</sup> Em indivíduos com imunossupressão grave, nos que estão simultaneamente medicados com fármacos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de cotrimoxazol (rifampicina, por exemplo) e naqueles que apresentem títulos de anticorpos IgG anti-toxoplasma muito elevados.

**TABELA 2.** Posologia recomendada dos fármacos de 1ª linha e alternativas para o tratamento de algumas parasitoses oportunistas em adultos/adolescentes infectados pelo VIH (Adaptada de *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (...)*, Kaplan et al., 2009 <sup>10</sup>)

	<b>Tratamento de 1ª linha</b>	<b>Alternativas</b>
<b><i>T. gondii</i></b>	<p>Sulfadiazina 1g (&lt;60kg) a 1,5g (&gt;60kg), 6/6h + Pirimetamina, dose inicial única de 200mg seguida de 50mg (&lt;60kg) ou 75mg (&gt;60kg) diários + Ác folínico, 10-25mg diários</p> <p>Terapêutica durante 6-8 semanas (possível redução a 3-4 semanas se evolução clínica e radiológica positivas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamicina<sup>a</sup> 600mg 6/6h, oral ou IV (casos mais graves) + Pirimetamina<sup>b</sup> + Ác folínico<sup>b</sup></li> <li>• Cotrimoxazol (5 mg/kg trimetoprim + 25 mg/kg sulfametoxazol), 12/12h oral ou IV (casos mais graves ou via oral indisponível)</li> <li>• Atovaquona 1,5g 12/12h ± (Pirimetamina<sup>b</sup> + Ác folínico<sup>b</sup>) OU Sulfadiazina<sup>b</sup></li> <li>• Azitromicina 900-1200mg diários + Pirimetamina<sup>b</sup> + Ác folínico<sup>b</sup></li> </ul>
<b><i>Cryptosporidium</i></b>	<p><b>Não existe agente farmacológico específico.</b></p> <p>TARGA (iniciar ou otimizar imediatamente) + hidratação e reposição electrolítica intensas (por via oral ou parentérica)</p>	<p>Associar Nitazoxanida, 500-1000mg, 12/12h, via oral, durante 14 dias</p>
<b><i>Microsporidia</i></b>	<p>TARGA (iniciar ou otimizar imediatamente) + hidratação intensa</p> <p><u>Infecção GI por <i>E.bieneusi</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumagilina oral, 20mg 8/8h, 14 dias</li> </ul> <p><u>Infecção GI ou disseminada por espécies diferentes de <i>E.bieneusi</i> e <i>V.corneae</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albendazol oral 400mg 12/12h até CD4+ &gt;200 cél/μL (≥ 6 meses)</li> </ul> <p><u>Infecção ocular<sup>c</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumagilina tópica 70 μg/mL (solução de biciclohexilamónio de fumagilina a 3 mg/mL) em colírio, 2 gotas, de 2/2h durante 4 dias e depois de 6/6h + Albendazol oral 400mg 12/12h</li> </ul>	<p><u>Infecção GI por <i>E.bieneusi</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitazoxanida, 1g 12/12h, via oral, durante 60 dias</li> </ul>

**TABELA 2 (continuação).** Posologia recomendada dos fármacos de 1ª linha e alternativas para o tratamento de algumas parasitoses oportunistas em adultos/adolescentes infectados pelo VIH (Adaptada de *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (...)*, Kaplan et al., 2009 <sup>10)</sup>)

	Tratamento de 1ª linha	Alternativas
<i>Leishmania</i>	<p><u>LV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABL ou ABCL, IV, 2-4 mg/kg/dia, durante 5 dias consecutivos, ou 10 dias de forma consecutiva ou intermitente (até dose total de 20-60 mg/kg)</li> </ul> <p><u>LC e LMC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABL, IV <sup>d</sup></li> <li>• Stibogliconato de sódio, IV ou IM 20 mg/kg/dia, durante 3-4 semanas</li> </ul>	<p><u>LV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimoniais pentavalentes (stibogliconato de sódio), IV ou IM, 20 mg/kg/dia, durante 3-4 semanas</li> <li>• Anfotericina B convencional, IV, 0,5-1 mg/kg/dia, até à dose total de 1,5-2 g/kg</li> <li>• Miltefosina oral, 100mg diários, durante 4 semanas</li> <li>• Paromomicina IV <sup>e</sup></li> </ul> <p><u>LC e LMC:</u> Escolha depende da espécie em questão. Opções: miltefosina oral, paromomicina tópica, antimonial pentavalente intra-lesional, tratamento local com calor.</p>
<i>T. cruzi</i>	<p><u>Na doença congénita, aguda, crónica precoce e nas reactivações:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benznidazol oral, 5-8 mg/kg/dia (em 2 doses) durante 30-60 dias (até 90 dias) <sup>f</sup></li> </ul>	<p>Nifurtimox oral, 8-10 mg/kg/dia (em 2 ou 3 doses) durante 60-120 dias <sup>f</sup></p>

<sup>a</sup> Eficácia e tolerabilidade semelhantes ao regime de 1ª linha para o tratamento da TC.

<sup>b</sup> Doses iguais às referidas no “Tratamento de 1ª linha”.

<sup>c</sup> Tratamento a realizar durante toda a vida.

<sup>d</sup> Posologia igual à recomendada para a LV.

<sup>e</sup> Eficácia comprovada em VIH-negativos, sendo já recomendada em diversos países. Não existem dados em VIH-positivos.

<sup>f</sup> Duração do tratamento ainda não estudada em VIH-positivos.

## BIBLIOGRAFIA / REFERÊNCIAS

1. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update December 2009 UNAIDS/WHO. Available at: [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009\\_epidemic\\_update\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_en.pdf).
2. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2008. European-CDC/WHO-Regional-Office-for-Europe. Available at: <http://www.euro.who.int/document/e93034.pdf>.
3. A Infecção VIH/SIDA doc.140 - A situação em Portugal, 31 Dezembro 2008. INSRJ- Departamento de Doenças Infecciosas URVE. Available at: <http://www.sida.pt/aaaDefault.aspx?f=1&js=0&codigono=56265720611461986200AAAA>.
4. Hoffman C, Rockstroh J, Kamps B (2007) HIV Medicine 2007 Paris - Cagliari - Wuppertal: Flying Publisher.
5. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. (2002) Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 16, 1119-1129.
6. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. (2001) Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 134, 25-29.
7. Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. (1998) Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 26, 323-329.
8. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. (1989) Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 299, 154-157.
9. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. (1995) Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 122, 573-579.
10. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H (2009) Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine

- Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58, 1-207; quiz CE201-204.
11. GESIDA (2008) [Treatment of opportunistic infections in adolescent and adult patients infected with the human immunodeficiency virus during the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan Expert Committee]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 26, 356-379.
  12. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, et al. (2008) Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS* 22, 1345-1354.
  13. Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H (2009) HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 48, 609-611.
  14. GESIDA (2008) [2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 26, 437-464.
  15. Caro-Murillo AM, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro JM, Podzamczer D, Rubio R, et al. (2007) [Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 25, 23-31.
  16. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C (2009) Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 9, 324-330.
  17. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Canavate C, Dedet JP, et al. (2008) The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 21, 334-359, table of contents.
  18. Bentwich Z (2003) Concurrent infections that rise the HIV viral load. *J HIV Ther* 8, 72-75.
  19. Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, Wolf E, Rosenkranz T, Plettenberg A, et al. (2007) Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 13, 510-515.

20. Ho YC, Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC (2008) Clinical presentation and outcome of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Microbiol Immunol Infect* 41, 386-392.
21. Lazo JE, Meneses AC, Rocha A, Frenkel JK, Marquez JO, Chapadeiro E, et al. (1998) [Toxoplasmic and chagasic meningoencephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: anatomopathologic and tomographic differential diagnosis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 31, 163-171.
22. Alfonso Y, Fraga J, Fonseca C, Jimenez N, Pinillos T, Dorta-Contreras AJ, et al. (2009) Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. *Cerebrospinal Fluid Res* 6, 2.
23. Podzameczer D, Salazar A, Jimenez J, Consiglio E, Santin M, Casanova A, et al. (1995) Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 122, 755-761.
24. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. (1992) Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 117, 106-111.
25. Derouin F, Leport C, Pueyo S, Morlat P, Letrillart B, Chene G, et al. (1996) Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS* 10, 1521-1527.
26. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, Olivares R, Saimot AG, Jelazko P, et al. (1993) Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii pneumonia* and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. *N Engl J Med* 328, 1514-1520.
27. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N (1996) Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 22, 268-275.
28. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. (1992) Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing

- pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 116, 33-43.
29. Dedicoat M, Livesley N (2008) Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults--a review. *S Afr Med J* 98, 31-32.
  30. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. (1998) Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 42, 1346-1349.
  31. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, Abel S, Liautaud B, Smadja D, et al. (2009) Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 80, 583-587.
  32. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M, et al. (1997) Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis* 24, 422-429.
  33. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. (2002) Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis* 34, 1243-1250.
  34. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, Farthing C, Holden-Wiltse J, Bosler EM, et al. (2001) Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 15, 583-589.
  35. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4, e5575.
  36. Podzamecz D, Miro JM, Ferrer E, Gatell JM, Ramon JM, Ribera E, et al. (2000) Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19, 89-95.

37. Duval X, Pajot O, Le Moing V, Longuet P, Ecobichon JL, Mentre F, et al. (2004) Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18, 1342-1344.
38. Fernandes RC, Vasconcellos VP, Araujo LC, Medina-Acosta E (2009) Vertical transmission of HIV and toxoplasma by reactivation in a chronically infected woman. *Braz J Infect Dis* 13, 70-71.
39. Cruz ML, Cardoso CA, Saavedra MC, Santos ED, Melino T (2007) Congenital toxoplasmosis infection in an infant born to an HIV-1-infected mother. *Braz J Infect Dis* 11, 610-611.
40. Dunn D, Newell M, Gilbert R (1996) Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 68, 93-96.
41. Lago EG, Conrado GS, Piccoli CS, Carvalho RL, Bender AL (2009) Toxoplasma gondii antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28, 345-351.
42. Del Coco VF, Cordoba MA, Basualdo JA (2009) [Cryptosporidiosis: an emerging zoonosis]. *Rev Argent Microbiol* 41, 185-196.
43. Arora DR, Arora B (2009) AIDS-associated parasitic diarrhoea. *Indian J Med Microbiol* 27, 185-190.
44. Flanigan T, Whalen C, Turner J, Soave R, Toerner J, Havlir D, et al. (1992) Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 116, 840-842.
45. Dwivedi KK, Prasad G, Saini S, Mahajan S, Lal S, Baveja UK (2007) Enteric opportunistic parasites among HIV infected individuals: associated risk factors and immune status. *Jpn J Infect Dis* 60, 76-81.
46. Saksirisampant W, Prownebon J, Saksirisampant P, Mungthin M, Siripatanapipong S, Leelayoova S (2009) Intestinal parasitic infections: prevalences in HIV/AIDS patients in a Thai AIDS-care centre. *Ann Trop Med Parasitol* 103, 573-581.
47. Corti M, Villafane MF, Muzzio E, Bava J, Abuin JC, Palmieri OJ (2008) [Pulmonary cryptosporidiosis in AIDS patients]. *Rev Argent Microbiol* 40, 106-108.



48. Kaushik K, Khurana S, Wanchu A, Malla N (2008) Evaluation of staining techniques, antigen detection and nested PCR for the diagnosis of cryptosporidiosis in HIV seropositive and seronegative patients. *Acta Trop* 107, 1-7.
49. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, Palella FJ, Loveless MO, Ward DJ, et al. (1998) Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA* 279, 384-386.
50. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, Benson C, Griffiths JK (2000) Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS* 14, 2889-2893.
51. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, Ellis DS, Muller A, Counihan HM, et al. (2000) Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 25, 124-129.
52. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, Serio G, Brandonisio O, Angarano G, et al. (2000) Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19, 213-217.
53. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA (1998) Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 351, 256-261.
54. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR (2007) Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 63, 387-393.
55. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, Higuera F, Gomez WH, Romero JL, et al. (1998) A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92, 663-666.
56. Rossignol JF (2006) Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 24, 887-894.
57. Viriyavejakul P, Nintasen R, Punsawad C, Chaisri U, Punpoowong B, Riganti M (2009) High prevalence of *Microsporidium* infection in HIV-infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 40, 223-228.

58. Chabchoub N, Abdelmalek R, Issa S, Kanoun F, Ben Chaabene T, Bouratbine A, et al. (2009) Apport de la PCR dans la recherche et l'identification des microsporidies intestinales chez les sujets infectés par le VIH. *Pathol Biol (Paris)* doi:10.1016/j.patbio.2009.07.034.
59. Molina JM, Chastang C, Goguel J, Michiels JF, Sarfati C, Desportes-Livage I, et al. (1998) Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis* 177, 1373-1377.
60. Fournier S, Liguory O, Sarfati C, David-Ouaknine F, Derouin F, Decazes JM, et al. (2000) Disseminated infection due to *Encephalitozoon cuniculi* in a patient with AIDS: case report and review. *HIV Med* 1, 155-161.
61. Dieterich DT, Lew EA, Kotler DP, Poles MA, Orenstein JM (1994) Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. *J Infect Dis* 169, 178-183.
62. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, et al. (2002) Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 346, 1963-1969.
63. Molina JM, Goguel J, Sarfati C, Michiels JF, Desportes-Livage I, Balkan S, et al. (2000) Trial of oral fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis in patients with HIV infection. ANRS 054 Study Group. *Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS* 14, 1341-1348.
64. Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A (2000) Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 44, 167-168.
65. Didier PJ, Phillips JN, Kuebler DJ, Nasr M, Brindley PJ, Stovall ME, et al. (2006) Antimicrosporidial activities of fumagillin, TNP-470, ovalicin, and ovalicin derivatives in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 2146-2155.
66. Coyle C, Kent M, Tanowitz HB, Wittner M, Weiss LM (1998) TNP-470 is an effective antimicrosporidial agent. *J Infect Dis* 177, 515-518.
67. Contreas CN, Berlin OG, Ash LR, Pruthi JS (2000) Therapy for human gastrointestinal microsporidiosis. *Am J Trop Med Hyg* 63, 121-127.

68. Diesenhouse MC, Wilson LA, Corrent GF, Visvesvara GS, Grossniklaus HE, Bryan RT (1993) Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. *Am J Ophthalmol* 115, 293-298.
69. Werneck GL, Rodrigues L, Santos MV, Araujo IB, Moura LS, Lima SS, et al. (2002) The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop* 83, 13-18.
70. Moral L, Rubio EM, Moya M (2002) A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacanti region (Spain): implications for the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in southern Europe. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96, 129-132.
71. Marty P, Le Fichoux Y, Giordana D, Brugnetti A (1992) Leishmanin reaction in the human population of a highly endemic focus of canine leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86, 249-250.
72. Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodriguez A, Alvar J (2002) *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet* 359, 1124-1125.
73. Chicharro C, Morales MA, Serra T, Ares M, Salas A, Alvar J (2002) Molecular epidemiology of *Leishmania infantum* on the island of Majorca: a comparison of phenotypic and genotypic tools. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96 Suppl 1, S93-99.
74. Marques N, Sa R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva Da Cunha J, Melico-Silvestre A (2008) Miltefosine for visceral leishmaniasis relapse treatment and secondary prophylaxis in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 40, 523-526.
75. Saraiva-da-Cunha, Sá R, Pombo V, Coelho F, Oliveira J, Ramos I, et al. (2008) Leishmaniose. In: *Doenças Infecciosas - O desafio da Clínica* (Meliço-Silvestre, Saraiva-da-Cunha (eds)), pp. 123-127. Coimbra: Clínica-Universitária-de-Doenças-Infecciosas-da-FMUC
76. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E (2001) Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 80, 54-73.

77. Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, Pradier C, Ceppi C, Gastaut JA, et al. (2000) HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. *Clin Infect Dis* 31, 1093-1095.
78. Deniau M, Canavate C, Faraut-Gambarelli F, Marty P (2003) The biological diagnosis of leishmaniasis in HIV-infected patients. *Ann Trop Med Parasitol* 97 Suppl 1, 115-133.
79. Oskam L, Nieuwenhuijs JL, Hailu A (1999) Evaluation of the direct agglutination test (DAT) using freeze-dried antigen for the detection of anti-Leishmania antibodies in stored sera from various patient groups in Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93, 275-277.
80. Hailu A, Berhe N (2002) The performance of direct agglutination tests (DAT) in the diagnosis of visceral leishmaniasis among Ethiopian patients with HIV co-infection. *Ann Trop Med Parasitol* 96, 25-30.
81. Vilaplana C, Blanco S, Dominguez J, Gimenez M, Ausina V, C TU, et al. (2004) Noninvasive method for diagnosis of visceral leishmaniasis by a latex agglutination test for detection of antigens in urine samples. *J Clin Microbiol* 42, 1853-1854.
82. Riera C, Fisa R, Lopez P, Ribera E, Carrio J, Falco V, et al. (2004) Evaluation of a latex agglutination test (KAtex) for detection of Leishmania antigen in urine of patients with HIV-Leishmania coinfection: value in diagnosis and post-treatment follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23, 899-904.
83. Delgado J, Macias J, Pineda JA, Corzo JE, Gonzalez-Moreno MP, de la Rosa R, et al. (1999) High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 61, 766-769.
84. Barat C, Zhao C, Ouellette M, Tremblay MJ (2007) HIV-1 replication is stimulated by sodium stibogluconate, the therapeutic mainstay in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Dis* 195, 236-245.
85. Rosenthal E, Delaunay P, Jeandel PY, Haas H, Pomares-Estran C, Marty P (2009) [Liposomal amphotericin B as treatment for visceral leishmaniasis in Europe, 2009]. *Med Mal Infect* 39, 741-744.
86. Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E, et al. (2003) Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral

- leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother* 52, 464-468.
87. Russo R, Nigro LC, Minniti S, Montineri A, Gradoni L, Caldeira L, et al. (1996) Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Infect* 32, 133-137.
  88. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 362, 504-512.
  89. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, Hundie TB, Mesure J, Boots G, et al. (2006) A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 43, 357-364.
  90. Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W (2004) Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 39, 1520-1523.
  91. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK (2007) Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 356, 2571-2581.
  92. Seifert K, Croft SL (2006) In vitro and in vivo interactions between miltefosine and other antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 73-79.
  93. Thakur CP, Kanyok TP, Pandey AK, Sinha GP, Zaniewski AE, Houlihan HH, et al. (2000) A prospective randomized, comparative, open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94, 429-431.
  94. Melaku Y, Collin SM, Keus K, Gatluak F, Ritmeijer K, Davidson RN (2007) Treatment of kala-azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am J Trop Med Hyg* 77, 89-94.
  95. Chungu CN, Owate J, Pamba HO, Donno L (1990) Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84, 221-225.

96. Tortajada C, Perez-Cuevas B, Moreno A, Martinez E, Mallolas J, Garcia F, et al. (2002) Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30, 364-366.
97. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A (1996) Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 100, 496-501.
98. Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. (2007) Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 60, 837-842.
99. Lopez-Velez R, Videla S, Marquez M, Boix V, Jimenez-Mejias ME, Gorgolas M, et al. (2004) Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 53, 540-543.
100. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, Lopez JC, Padilla B (2000) Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14, 2946-2948.
101. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P (2008) Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48, 13-19.
102. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, Braz LM, Caiaffa-Filho HH, Oliveira Oda C, Jr., et al. (2002) *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 186, 872-875.
103. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC, Jr., Gakiya E, et al. (2007) Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol* 101, 31-50.
104. Sartori AM, Caiaffa-Filho HH, Bezerra RC, do SGC, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA (2002) Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 67, 521-523.
105. Andreani G, Celentano AM, Solana ME, Cazorla SI, Malchiodi EL, Martinez Peralta LA, et al. (2009) Inhibition of HIV-1 replication in human monocyte-derived macrophages by parasite *Trypanosoma cruzi*. *PLoS One* 4, e8246.

106. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, Caramelli B, di Pietro A, Nunes EV, et al. (1998) Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 59, 784-786.
107. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Jr., Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. (2007) Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 298, 2171-2181.
108. Rodrigues Coura J, de Castro SL (2002) A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97, 3-24.
109. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. (2006) Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 144, 724-734.
110. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. (1996) Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 348, 1407-1413.
111. Urbina JA (2009) Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop* doi:10.1016/j.actatropica.2009.10.023.