

## REVISÃO

### PARASITÓSES OPORTUNISTAS

Marcelo Simão Ferreira<sup>1</sup> e Aercio Sebastião Borges<sup>2</sup>

---

#### RESUMO

Pacientes imunossuprimidos, principalmente com déficit da imunidade celular, estão sujeitos a uma série de complicações infecciosas por agentes oportunistas, de natureza variável. A maioria destas infecções é causada por patógenos intracelulares, tais como vírus, micobactérias, *Listeria*, fungos e protozoários, e por helmintos. A expansão da epidemia da AIDS, nas últimas décadas, vem agravar esta situação. Abordaremos, sucintamente, os principais parasitas que se comportam como oportunistas, na vigência de imunossupressão: *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, complexo *Leishmânia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis* e o *Strongyloides stercoralis*.

**UNITERMOS:** Imunossupressão. Parasitos oportunistas.

#### INTRODUÇÃO

Desde o início dos anos 60, quando se introduziu a corticoterapia na terapêutica clínica, o número de pacientes portadores de alguma forma de imunossupressão tem crescido de forma substancial. O advento da quimioterapia antineoplásica, da radioterapia e, nos anos 70, dos transplantes de órgãos trouxe às enfermarias uma população de imunossuprimidos altamente susceptível a um grande número de patógenos, incluindo protozoários e helmintos parasitas. A expansão da epidemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), nos anos 80, agravou esta situação, afetando um grande número de pessoas, em diversos países, cujos sistemas imunes estão sendo destruídos de forma progressiva pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), permitindo a reativação de infecções latentes causadas por diferentes microorganismos, habitualmente controlados pela imunidade

---

<sup>1</sup> Professor titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Centro de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia-MG.

<sup>2</sup> Médico assistente do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFU.

Recebido para publicação em 27/12/96.

celular. A maioria destas infecções é causada por patógenos intracelulares, tais como vírus, micobactérias, *Listeria monocytogenes*, fungos e protozoários, e por helmintos, destacando-se o *Strongyloides stercoralis*. Diferentes formas de imunossupressão podem ocorrer nestes pacientes, dependendo do tipo de patologia que apresentam e do tratamento a que são submetidos. A combinação destes dois fatores pode levar ao desenvolvimento de formas severas de depressão imunitária em um mesmo indivíduo. Nas leucemias agudas, por exemplo, a patologia básica é a neutropenia, e nos linfomas, a depressão da imunidade celular. Quando submetido a quimioterapia ou radioterapia, quase todo sistema imune entra em falência. Na AIDS avançada, a imunossupressão é global, atingindo os linfócitos T, os B, os macrófagos e, finalmente, os neutrófilos, que são destruídos por diferentes drogas, utilizadas no tratamento da retrovirose propriamente dita ou de infecções oportunistas e neoplasias que, com frequência, complicam esta afecção. A maior parte dos parasitas oportunistas tende a acometer os pacientes com supressão imunitária, particularmente do setor celular. Portanto, doentes com linfomas do tipo Hodgkin, colagenoses, transplantados em uso de drogas como a ciclosporina, azatioprina e corticóides, bem como doentes com AIDS, são os mais acometidos por estas parasitoses.

Este trabalho pretende, de forma concisa, descrever os principais parasitas que apresentam comportamento oportunista na vigência de imunossupressão. Entre os protozoários, analisaremos o *Toxoplasma gondii*, o *Trypanosoma cruzi*, o complexo *Leishmania* e os protozoários parasitas do intestino, tais como o *Cryptosporidium*, a *Isospora belli*, a microsporídia e a recém-identificada *Cyclospora cayotensis*. Além disso, faremos algumas considerações acerca do papel do *Strongyloides stercoralis* como oportunista. Não abordaremos aqui o *Pneumocystis carinii*, considerado inicialmente um protozoário mas agora reclassificado como fungo.

### *Toxoplasma gondii*

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), outro protozoário oportunista, da família dos coccídios. É um parasita intracelular obrigatório, de distribuição universal, que se multiplica em qualquer célula nucleada do hospedeiro vertebrado. Os felinos são os hospedeiros definitivos, sendo os gatos domésticos os de maior importância. Existe na natureza sob três formas: os taquizoítos, ou formas proliferativas intracelulares, presentes durante a fase aguda da infecção; os cistos teciduais, responsáveis pela infecção latente em múltiplos órgãos; e os oocistos, encontrados somente nos felinos e que são eliminados com suas fezes, sendo fonte de infecção para hospedeiros susceptíveis (29).

A infecção humana ocorre após a ingestão de cistos contidos em carnes cruas ou malpassadas, principalmente de suínos e ovinos, ou de oocistos maduros presentes em alimentos ou água contaminados com fezes de gatos, bem como pela passagem transplacentária do parasita do organismo da mãe, com infecção aguda, para o feto. Ocasionalmente, a infecção se dá por transfusão sanguínea, acidentes de laboratório e transplante de órgãos. Há, também, evidências epidemiológicas de insetos como vetores biológicos do *Toxoplasma* (3).

A toxoplasmose assume grande importância clínica para o homem em duas situações principais: como causa de infecção congênita e como infecção oportunista, de alta letalidade, em hospedeiros imunossuprimidos. Tais hospedeiros, principalmente naqueles com déficit de imunidade celular, estão sob risco de recrudescência da infecção crônica e disseminação desta, provocando doença fulminante (2,19).

A predileção do *T. gondii* pelo Sistema Nervoso Central (SNC), como ambiente propício a sua reativação, tem sido bem demonstrada clinicamente e experimentalmente. Este fato se deve, provavelmente, à baixa imunidade local, bem como à presença da barreira hematoencefálica, dificultando o fluxo de substâncias como anticorpos e interferon, os quais inibem a multiplicação do parasito. Em seguida, o coração e os pulmões são os órgãos mais frequentemente acometidos (2, 26).

Após o surgimento da AIDS, a toxoplasmose tornou-se a causa mais comum de encefalite nos EUA. Até então, ocorria esporadicamente em pacientes com neoplasias, doenças do colágeno ou transplantados, recebendo terapia imunossupressora. Atualmente é reconhecida como a causa mais comum de infecção oportunista do SNC e de lesões focais intracerebrais no indivíduo com AIDS. A apresentação clínica é variável, manifestando-se como encefalite difusa, meningoencefalite ou, na maioria das vezes, como lesão tumoral, com efeito de massa. Síndrome motora, distúrbios da consciência, convulsões e sinais focais são sintomas comuns (20).

Um aspecto importante a ser considerado diz respeito aos métodos rotineiramente disponíveis para o diagnóstico da neurotoxoplasmose. A doença frequentemente se apresenta como uma síndrome encefálica, indistinguível clinicamente de outras infecções, também comuns, nestes pacientes. A detecção de anticorpos circulantes (anti-Toxoplasma), empregada para o diagnóstico desta infecção em situações usuais, oferece limitações nestes pacientes devido à má resposta imune que apresentam, com baixos títulos de anticorpos específicos no soro, e pelo fato de que a reativação desta infecção, habitualmente, não se acompanha da presença de anticorpos da classe IgM. Com relação à pesquisa de anticorpos no líquido, embora pareça um indicador específico para o diagnóstico, aproximadamente 50% destes indivíduos não têm anticorpos detectáveis ou evidências de produção local. A pesquisa de antígenos e a detecção do DNA pela técnica do PCR, embora usadas com sucesso, não são rotineiras nos laboratórios. Na grande maioria dos

casos, portanto, o diagnóstico é presuntivo, baseado no quadro clínico e em estudos de imagens, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, onde são visualizadas lesões tumorais, habitualmente múltiplas, com captação anelar do contraste. Diante desta apresentação, a prova terapêutica deverá ser instituída, podendo confirmar o diagnóstico. A não resposta em sete a dez dias implica a avaliação de outros diagnósticos diferenciais, tais como a meningoencefalite chagásica e os linfomas primários do SNC (25, 31).

O tratamento de escolha é a associação de sulfadiazina, na dose de 4g a 6g ao dia, divididas em quatro tomadas, e pirimetamina, à base de 50mg ao dia, durante seis semanas. Após este período, recomenda-se a manutenção de ambas as drogas, com metade da dose, por toda a vida. Ácido folínico deverá ser associado ao esquema, evitando, assim, o efeito supressor, sobre a medula óssea, deste esquema. A clindamicina, na dose diária de 2700mg, associada à pirimetamina, é a opção terapêutica para os pacientes alérgicos à sulfá. Os novos macrolídeos – claritromicina, roxitromicina e azitromicina – são ativos contra o *T. gondii* e podem tornar-se opções terapêuticas válidas no tratamento da toxoplasmose. A atôvaquona, uma hidroxinafquinona não disponível para o comércio no nosso meio, tem sido usada com bons resultados, tendo a vantagem de ser ativa, até sobre os cistos, que não são atingidos por outras drogas (14, 28).

### *Trypanosoma cruzi*

A doença de Chagas constitui uma das mais importantes doenças endêmicas do Brasil. Em nosso país, calcula-se que existam cerca de cinco milhões de infectados, embora esse número, no momento, possa ser menor, devido à interrupção da transmissão vetorial em extensas áreas do país (38). Desde os anos 60, algumas publicações têm demonstrado que o *T. cruzi* pode comportar-se como um patógeno oportunista em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, em transplantados renais, cardíacos ou de medula óssea e, mais recentemente, em doentes com AIDS. A maioria destes pacientes apresentava infecção crônica, em geral na forma indeterminada, e na vigência de imunossupressão, quase sempre da imunidade celular, ocorria reativação da infecção (33) Em poucos casos descritos na literatura, a protozoose havia sido adquirida por ocasião do diagnóstico da doença da base, em geral por via transfusional. Nas últimas décadas, observou-se no Brasil e em outros países latino-americanos um crescente aumento de portadores da doença de Chagas nos centros urbanos, fato resultante das migrações das áreas rurais para as cidades, onde são maiores as chances de aquisição do HIV.

Em portadores de leucemias agudas ou linfomas, a reativação manifesta-se sob a forma de meningoencefalite e/ou miocardite severas, freqüentemente fatais quando não tratadas (27). Em transplantados renais, a infecção chagásica pode ser

adquirida pelo receptor, ao receber um rim de doador infectado, manifestando-se, semanas ou meses após, um quadro agudo da parasitose, com febre, hepatoesplenomegalia e presença do *T. cruzi* no sangue periférico. Chagásicos crônicos que se submetem ao transplante renal podem reativar a protozoose, induzida pela imunossupressão, podendo manifestar-se, inclusive, sob a forma de meningoencefalite (11, 39). Portadores de cardiopatia chagásica, submetidos ao transplante cardíaco, reativam a doença, em mais de dois terços dos casos. Nesta situação, a miocardite e as lesões de pele do tipo paniculite são as manifestações clínicas freqüentemente observadas. Curiosamente, não se encontra o parasita no sangue periférico. O uso de um tripanosomicida no período anterior ou posterior ao transplante não evita a reativação, devendo-se, portanto, evitá-lo (47).

Em chagásicos crônicos HIV positivos, a reativação da infecção chagásica pode ocorrer sob a forma de meningoencefalite necro-hemorrágica, uni ou multifocal, que acomete cerca de 90% dos casos e/ou sob a forma de miocardite grave, que evolui com arritmias ou insuficiência cardíaca congestiva. Tal manifestação ocorre em 30-40% dos casos, embora não haja estudos necroscópicos sistematizados que confirmem esta freqüência. Em ambas as formas clínicas, o parasito é facilmente encontrado no sangue periférico ou no líquor. A tomografia computadorizada do crânio mostra a presença de lesões hipodensas únicas ou múltiplas, em geral localizadas na substância branca justa-cortical. À semelhança da toxoplasmose, pode haver reforço anelar após injeção de contraste, embora, nesta, as lesões sejam mais comuns no tálamo e nos núcleos da base. Aproximadamente cinquenta casos desta coinfeção, HIV - *T. cruzi* já foram descritos na literatura, sendo mais da metade no Brasil. Dez destes são de nossa experiência pessoal. De forma similar ao que ocorre com outras infecções nestes pacientes, a infecção chagásica costuma reativar quando o número de linfócitos T CD4 cai abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

A terapêutica com benzonidazol (5mg/kg/dia) ou nifurtimox (10mg/kg/dia) por cerca de sessenta dias são opções terapêuticas válidas no tratamento das reativações. A grande maioria dos doentes tratados precocemente apresenta boa resposta, com remissão clínica e desaparecimento do parasita do sangue periférico e líquor. Após tratamento bem-sucedido, doses baixas de benzonidazol diárias ou três vezes por semana são recomendadas, como profilaxia secundária (35).

### Complexo *Leishmania*

Os protozoários do gênero *Leishmania* podem se comportar como oportunistas em diversas condições imunossupressoras. Casos de leishmaniose visceral têm sido descritos em pacientes com linfomas, transplantados renais, doentes que utilizam corticóides e/ou imunossupressores e, nos últimos anos, pacientes com

AIDS. Nos países europeus, que se encontram às margens do Mar Mediterrâneo, a coinfeção HIV/*Leishmania* tem sido frequentemente diagnosticada, podendo ocorrer em 2% a 5% de todos os pacientes com AIDS (1). Espanha, França e Itália são os países que notificaram maior número de casos. No Brasil, pouco mais de dez casos de calazar associados à AIDS foram descritos. Este fato se deve, provavelmente, à diferença na distribuição entre a leishmaniose, predominante nas zonas rurais, e a AIDS, ainda restrita às áreas urbanas. Casos de leishmaniose tegumentar em imunodeprimidos são raros, inclusive em pacientes infectados pelo HIV (cerca de vinte comunicações no Brasil).

A maioria das coinfeções HIV/*Leishmania* resulta, sem dúvida, de reativações de infecções latentes por estes protozoários que, como sabemos, parecem ser mais comuns do que os quadros de doença clínica em áreas endêmicas. A reativação, em geral, ocorre quando a contagem de CD4 atinge níveis inferiores a  $200/\text{mm}^3$  (1). Estes pacientes podem, eventualmente, adquirir esta parasitose quando passam a habitar ou viajam para zonas endêmicas. Com relação ao quadro clínico, a leishmaniose visceral em pacientes com AIDS é grave, com rápido curso evolutivo, podendo os parasitas ser encontrados em sítios anatômicos usuais, tais como boca, esôfago, estômago, intestinos, pulmões, miocárdio, adrenais, sistema nervoso central e pele. Alguns doentes podem não apresentar a clássica hepatoesplenomegalia vista nos casos típicos desta epidemia. O diagnóstico, em geral, é realizado mediante a pesquisa dos parasitas no aspirado de medula óssea, mas em biópsias de vários locais do tubo digestivo, da pele e mesmo do líquido os protozoários podem ser encontrados. A sorologia, utilizando técnicas imunoenzimáticas (ELISA) ou imunofluorescência indireta, só revela anticorpos específicos em aproximadamente 50% dos casos.

As formas tegumentares, em pacientes com AIDS, podem mostrar lesões cutâneas disseminadas que simulam as formas difusas, alérgicas, produzidas pela *Leishmania amazonensis*.

Várias drogas estão sendo utilizadas no tratamento desta afecção, sendo as falhas terapêuticas bastante comuns. Os antimoniais pentavalentes devem ser preferidos inicialmente, embora a remissão clínica só seja alcançada em metade dos casos tratados. A dose utilizada é de 20mg/kg/dia, do antimônio base, por via endovenosa, durante trinta dias. Os resultados obtidos com a Anfotericina B parecem mais promissores e, em alguns estudos, a remissão foi completa em 100% dos casos, com uma dose total acumulada de 1,5 a 2g. As novas formulações da Anfotericina B – lipossomal ou de dispersão coloidal – têm sido empregadas, com resultados preliminares promissores. A utilização de outras drogas, tais como sulfato de aminosidina, alopurinol, pentamidina, itraconazol e metronidazol, isoladas ou em associação, tem sido relatada, mas o sucesso terapêutico obtido em casos esporádicos necessita de confirmação com estudos controlados, em um maior número de doentes. Terapêutica supressiva crônica, com pentamidina endovenosa, mensalmente tem sido

preconizada para evitar recidivas (15). Recentemente, observamos em nossa enfermaria de doenças infecciosas e parasitárias, na Universidade Federal de Uberlândia, um caso de associação de leishmaniose visceral e AIDS. Tratava-se de um paciente de 28 anos, usuário de drogas endovenosas, HIV positivo quatro meses antes de apresentar sintomas. Procedia de Caico-RJ, mas havia estado também no Mato Grosso do Sul, ambos locais endêmicos para leishmaniose visceral. Clinicamente, apresentava-se com febre, queda do estado geral e perda de peso, e seu exame físico revelava volumosa hepatoesplenomegalia. O hemograma revelou pancitopenia e o diagnóstico pôde ser confirmado pela presença do parasita na medula óssea. Recebeu, inicialmente, antimonio de N- metilglucamina, na dose de 20mg/kg/dia, porém no décimo dia de tratamento desenvolveu dor abdominal e hiperamilasemia, sendo a droga substituída pela Anfotericina B, com boa resposta. Apresentou, ainda, hepatite crônica pelo vírus C e, durante o tratamento do calazar, desenvolveu derrame pleural devido à tuberculose.

É preciso chamar a atenção para que a leishmaniose visceral seja incluída no diagnóstico diferencial de hepatoesplenomegalias febris em pacientes com AIDS.

### *Cryptosporidium*

O *Cryptosporidium* é protozoário, do filo Apicomplexa, parasita intracelular de várias espécies de mamíferos, répteis e aves que até 1982 não era considerado um patógeno de grande importância clínica para o homem. Com o advento da AIDS, tornou-se um dos mais frequentes agentes oportunistas causadores de diarreia nesses doentes. Infecta células dos aparelhos respiratório e digestivo, sendo o *Cryptosporidium parvum* a espécie de maior significado clínico (21).

Sobrevive por longos períodos em lugares úmidos e frios e a infecção humana se dá por ingestão de oocistos maduros contidos na água ou alimentos contaminados. Por ser capaz de desenvolver-se em um único hospedeiro, pode ocorrer auto-infecção, causando doença prolongada em indivíduos imunossuprimidos. Outra fonte provável de infecção é a via inalatória (48). A forma de transmissão de maior importância epidemiológica é a inter-humana, mas pode ser transmitido de animais para o homem e deste para os animais (24).

Após um período de incubação variável – entre cinco e 28 dias – surgem os sintomas, cuja gravidade varia de acordo com o estado imunológico do hospedeiro, sendo a diarreia a manifestação mais comum (18).

Em hospedeiros imunocompetentes, a doença é autolimitada e os tratamentos biliar e intestinal podem servir de reservatórios para o *Cryptosporidium* em portadores assintomáticos. Em pacientes imunossuprimidos, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, transplantados em uso de terapia imunossupressora, bem como diabéticos insulino-dependentes e, principalmente, pacientes com

AIDS, a doença tende a ser persistente, com diarreia crônica, volumosa, de natureza secretória e disabsortiva. Febre, vômito e sintomatologia geral podem acompanhar o quadro (48).

Complicações hepatobiliares podem estar presentes em 10% dos pacientes com AIDS e criptosporidiose, manifestando-se, nestes, como colecistite acalculosa, colangite esclerosante e hepatite. Complicações como pancreatite e envolvimento do aparelho respiratório também podem ocorrer (8).

Em um estudo de quinze autópsias de pacientes com AIDS e criptosporidiose, Godwin constatou que os sítios anatômicos mais freqüentemente envolvidos foram: intestino delgado, vias biliares extra-hepáticas, vias biliares intra-hepáticas, intestino grosso, pâncreas, estômago, esôfago, vesícula biliar e trato respiratório (21).

O diagnóstico é realizado com base na presença de oocistos de *Cryptosporidium* em tecidos, corados pela hematoxilina-eosina, ou em fluidos orgânicos como fezes e bile, corados pelo Giemsa, Ziehl-Nielsen modificado, prata metenamina, verde malaquita ou colorações fluorescentes. De maior sensibilidade é o emprego de anticorpos monoclonais contra a parede dos oocistos vistos na Imunofluorescência Direta.

Não há tratamento efetivo contra o *Cryptosporidium*. O sulfato de amíniocidina (paramomicina), um aminoglicosídeo não absorvido por via oral, na dose de 2g/dia por quatro semanas, tem demonstrado melhores resultados, com resposta clínica de até 91,7%, porém as recidivas são freqüentes após a suspensão da terapia, sugerindo a necessidade de sua manutenção (4, 6). A espiramicina, do grupo dos macrolídeos, na dose de 3g/dia, também poderá ser usada no tratamento desta parasitose, porém estudos controlados demonstram baixa atividade da mesma. Mais recentemente, o emprego da azitromicina, na dose de 900 a 1.200 mg/dia, tem demonstrado boa resposta clínica e parasitológica (41).

### Microsporidia

*Microsporidia*, do filo Microspora, são protozoários com parasitismo intracelular obrigatório, que acometem várias espécies de vertebrados e invertebrados (22, 48). Existem cinco gêneros de importância clínica para o homem: *Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Septata*, *Pleistophora* e *Nosema*. A fisiopatologia, bem como a epidemiologia da infecção humana, não estão bem estabelecidas (22, 40). Evidências sorológicas e o achado de portadores assintomáticos sugerem a possibilidade de infecção humana latente (45).

Desde o surgimento da AIDS, um número crescente de casos vem sendo descrito na literatura, chamando a atenção pela freqüência com que os gêneros *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon* e *Septata* vêm sendo associados a pacientes

infectados pelo HIV. Dentre as espécies envolvidas, a *Enterocytozoon bienersi* (*E. bienersi*) é a mais freqüentemente encontrada. A infecção habitualmente está localizada no trato gastrointestinal, acometendo os intestinos delgado e grosso, porém infecção disseminada, com comprometimento do trato urinário, fígado, vias biliares, trato respiratório, seios paranasais, peritônio, musculatura estriada, rins e sistema nervoso central tem sido relatada em pacientes com AIDS (16). Gunnarsson e cols. descreveram cinco casos de infecção disseminada em pacientes HIV positivos e revisaram outros 34 casos da literatura, sendo a *E. bienersi* a espécie mais comumente identificada (32,5% dos casos), seguida da *Septata intestinalis* (*S. intestinalis*), reclassificada recentemente como *Encephalitozoon intestinalis* (20% dos casos); *Encephalitozoon hellem*, 17,5%; *Encephalitozoon cuniculi*, 5%; *Nosema connori*, 2,5% e, em igual percentual dos casos, a espécie não foi identificada (23). Infecção simultânea com duas espécies diferentes foi descrita por Blanshard e cols (7).

A apresentação clínica varia de acordo com a espécie envolvida e os órgãos acometidos. Infecção assintomática e quadros clínicos com comprometimento de múltiplos órgãos são descritos, porém diarreia crônica com má absorção e emagrecimento são as manifestações mais comuns.

O diagnóstico desta parasitose depende da demonstração do *Microsporidia* em amostras de tecidos ou fluidos orgânicos, pela microscopia eletrônica e, mais recentemente, pela microscopia óptica fluorescente ou convencional de tecidos embebidos em parafina ou plástico, corados pelo Giemsa, hematoxilina-eosina, Warthin-Starry, Gram, PAS, prata metenamina, Ziehl-Nielsen ou pela técnica do cromotrópio de Weber (50). O fluidos corporais nos quais tem-se demonstrado a presença de microsporídios incluem aspirado duodenal, urina, bile, lavado broncoalveolar, escarro, fezes e swabs de mucosa sinusal, conjuntival e da córnea.

O albendazol, na dose de 400mg duas vezes ao dia, durante quatro semanas, é o tratamento de escolha, demonstrando cura clínica e parasitológica na maioria dos casos. Em algumas situações, entretanto, observa-se resposta clínica sem cura parasitológica, com persistência do parasita nas fezes ou em amostras em tecidos, obtidas por biópsias. Nestes casos, recidivas após a suspensão do tratamento não são incomuns, sendo recomendado tratamento de manutenção. O metronidazol é uma opção terapêutica, porém com maior índice de insucesso (16, 30).

### *Cyclospora cayetanensis*

Identificado em 1986 como um novo patógeno intestinal do homem e, posteriormente, reconhecido como um protozoário coccídeo, a *Cyclospora*

*cayetanensis* tem sido associada a quadros diarreicos, na maioria das vezes profusos, de curso agudo ou crônico, que podem acometer indivíduos com ou sem déficit imunológico (44).

A infecção em hospedeiros imunocompetentes, que acomete principalmente crianças e adultos que viajam para áreas endêmicas, tem evolução mais benigna, tendo sido descritos, inclusive, casos de portadores assintomáticos deste parasita. Em indivíduos imunossuprimidos, a doença é mais arrastada, com diarreia crônica e perda de peso acentuada, cuja gravidade também depende do grau de imunossupressão (44).

Evidências de infecção extra-intestinal, com comprometimento do trato biliar, causando colecistite acalculosa, sugere a possibilidade de disseminação ascendente para a árvore biliar (37).

O mecanismo pelo qual a *Cyclospora* causa diarreia não está bem estabelecido. Sabe-se, entretanto, que esta infecção está associada à inflamação, com atrofia e fusão do epitélio intestinal, sendo este um mecanismo provável de diarreia e má absorção, nesta parasitose. Este microorganismo pode ser evidenciado através da microscopia eletrônica, em aspirado ou biópsia duodenais.

Além destes, podem ser utilizados os mesmos métodos empregados na visualização do *Cryptosporidium*, sendo os cistos da *Cyclospora* de maior tamanho.

O tratamento com co-trimoxazol tem sido o indicado, com bons resultados (43).

### *Isospora belli*

Os coccídios do gênero *Isospora* são parasitas monoxenos, que acometem várias espécies animais, incluindo o homem. Seu ciclo evolutivo processa-se no intestino delgado de mamíferos e consta de duas fases: uma assexuada inicial (esquizogonia) e outra sexuada (esporogonia), com formação de oocistos, que são eliminados com as fezes do hospedeiro definitivo. *Isospora belli* é a espécie que parasita o homem, sendo seu oocisto constituído de dois esporocistos que contêm, cada um, quadro esporozoítos. Os oocistos constituem a forma infectante do parasita e o homem, ao ingerir água ou alimentos contaminados, adquire a infecção. A prevalência desta infecção em nosso meio é baixa, particularmente em indivíduos imunocompetentes. Em raras ocasiões, surtos agudos da parasitose foram descritos (12).

A isoporíase pode causar enterite crônica, com diarreia e má absorção (9). Em pacientes com AIDS, a prevalência da infecção também é baixa, variando com a área geográfica e atingindo maiores cifras no Haiti. Em nosso material, oocistos de *I. belli* foram encontrados nas fezes em apenas três de 108 (2,8%) pacientes com

AIDS. Nestes, o quadro clínico cursou com diarreia prolongada, má absorção, perda de peso e anorexia. Não observamos eosinofilia periférica. Os métodos utilizados para o diagnóstico desta infecção consistem na demonstração dos oocistos, à microscopia das fezes, pelo exame do esfregaço corado pelo lugol ou pelo método de Kinyoun. A biópsia do intestino delgado também pode demonstrar a presença dos parasitas, intracelularmente.

O tratamento indicado é a associação de sulfametoxazol e trimetoprim, na dose de 800mg de sulfa/160mg de trimetoprim, quatro vezes ao dia, por dez dias. A pirimetamina, na dose de 75mg/dia, por quatro semanas também, demonstra resultados satisfatórios, particularmente em pacientes com AIDS. A roxitromicina, na dose de 300 mg duas vezes ao dia, por quinze dias, também poderá ser usada, com bons resultados (34).

### *Strongyloides stercoralis*

Este helminto intestinal infecta milhões de seres humanos ao redor do mundo. Ele causa infecção crônica, na maior parte das vezes, assintomática ou oligossintomática e a aquisição deste parasita se faz com a penetração das larvas filarióides pela pele ou mucosas. Uma particularidade de seu ciclo é a auto-infecção interna, que permite a este nematódio sobreviver durante décadas dentro do hospedeiro. Em imunossuprimidos, pode ocorrer aceleração da auto-endoinfecção com as larvas penetrando maciçamente a mucosa intestinal, podendo ser encontradas nos pulmões, fígado, coração, pele, SNC, além de todo o trato gastrointestinal. Esta forma sistêmica da parasitose tem sido observada em pacientes com neoplasias hematológicas, transplantados renais, portadores de doença do colágeno em uso de altas doses de corticosteróides (acima de 30mg/dia) e, mais recentemente, em casos de AIDS (13, 46). Esperava-se que, com o advento desta síndrome, ocorresse um aumento substancial dos casos sistêmicos de estrogiloidíase, particularmente nas áreas de maior endemicidade da parasitose. Entretanto, isto não ocorreu e esta condição clínica só tem sido esporadicamente descrita na literatura. Celedon e cols. descreveram, em 1994, três casos de estrogiloidíase sistêmica em pacientes com AIDS e encontraram, em revisão da literatura, até aquele data, apenas doze outros casos (10). Descrições isoladas de casos disseminados têm surgido na literatura nos últimos anos. A maioria dos pacientes que demonstram sinais de hiperinfecção apresenta menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup> no sangue periférico. Clinicamente, a estrogiloidíase disseminada manifesta-se com sinais e sintomas relacionados basicamente ao trato gastrointestinal, ao sistema respiratório e, ocasionalmente, ao SNC. Dor abdominal, diarreia, ileo paráltico, tosse, taquidispnéia e queda do estado geral têm sido descritos com maior frequência. Bacteremia e meningite, causadas por enterobactérias, têm sido encontradas em associação ao quadro em até 50% dos

casos. O diagnóstico é difícil, podendo as larvas ser encontradas nas fezes, aspirado duodenal, escarro, lavado broncoalveolar e líquido. A não-realização de técnicas adequadas nos exames parasitológicos de fezes (métodos de Baerman ou Rugai) pode levar a resultados falsos negativos, aumentando a dificuldade diagnóstica. É importante frisar que a caracterização da forma sistêmica da estrogiloidíase só pode ser realizada se larvas do helminto forem encontradas em sítios extra-intestinais (17).

Em nosso material, 10% dos pacientes portadores do HIV apresentaram *Strongyloides stercoralis* nas fezes (16/160) e, em 25 pacientes com AIDS nos quais esta helmintíase estava associada, cerca de 70% (17 casos) tinham diarreia severa e em quatro deles pôde-se documentar um quadro de hiperinfecção, sendo dois comprovados por necrópsia (Ferreira et al., dados não publicados).

Com relação à terapêutica, o tiabendazol (50mg/kg/dia) ou o cambendazol (5mg/kg/dia), por tempo prolongado (mínimo de dez dias), são eficazes para produzir remissão, embora as recidivas sejam frequentes. O albendazol produz resultados insatisfatórios e não deve ser utilizado. Ensaio com a ivermectina, na dose de 200mcg, por dois dias, repetindo-se o esquema duas semanas após, têm demonstrado cura parasitológica sustentada em pacientes com AIDS e estrogiloidíase. Profilaxia secundária tem sido preconizada em aidéticos, podendo ser realizada através de tratamentos mensais com tiabendazol, por dois a três dias (10).

### CONCLUSÃO

Como se pode observar pelo exposto acima, numerosos agentes parasitários podem causar infecções em indivíduos imunossuprimidos, algumas delas com manifestações clínicas indistinguíveis. É necessário, portanto, que o médico esteja atento para a possibilidade de um destes patógenos ser o agente causador de determinados processos mórbidos que acometem este tipo de paciente. Indivíduos HIV positivos, procedentes de áreas endêmicas de tripanosomíase ou leishmaniose, devem ser investigados para estas doenças quando apresentarem quadros de meningoencefalites, miocardites ou febre prolongada, acompanhada de esplenomegalia. É preciso, também, incluir as doenças parasitárias aqui descritas na lista de agentes infecciosos que constituem, hoje, indicadores da presença de AIDS ou de outras doenças imunossupressoras.

### SUMMARY

#### Opportunistic parasitic infections

Immunosuppressed patients, mainly with cellular immunity defects are prone to several infectious complications by opportunistic agents, of different nature. The majority of these infections are caused by intracellular pathogens, as viruses, *Mycobacterium*, *Listeria*, fungus and protozoan, and by helminths. This situation has been worse after the expansion of AIDS epidemics in the last decades. We will refer briefly the main parasites that behave as opportunistic when immunosuppression is present: *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* complex, *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis* and *Strongyloides stercoralis*.

**KEYWORDS:** Parasitic infections. Immunosuppression. AIDS. Opportunistic infections.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Alvar, J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the spanish example. *Parasitol. Today*, 4: 160-163, 1994.
02. Ambrose-Thomas, P., Pelloux, A. Toxoplasmosis-congenital and in immunocompromised patients: a parallel. *Parasitol. Today*, 9: 61-63, 1993.
03. Amendoeira, M. R.R. Mecanismos de transmissão da toxoplasmose. *Anais da Academia Nacional de Medicina*, 155: 313-323, 1993.
04. Armitage, K., Flaunigan, T., Carey, J., Frank, I., MacGregor, R., Ross, P., Goodgame, R., Turner, J. Treatment of Cryptosporidiosis with paramomycin. A report of five cases. *Arch. Intern. Med.*, 152: 2497-2499, 1992.
05. Asmuth, D. M. *Microsporidia* and diarrhea in AIDS patients. *Clin. Microb. Newsletter*, 16: 179-186, 1994.
06. Bissuel, F., Cotte, L., Rabodonirina, M., Rougier, P., Piens, M-A., Trepo, C. Paramomycin: an effective treatment for cryptosporidial diarrhea in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 18: 447-449, 1994.
07. Blanshard, C., Hollister, W. S., Peacock, C.S., Tovey, D.G., Ellis, D. S., Conning, E. U., Gazzard, B. G. Simultaneous infection with two types of intestinal *Microsporidia* in a patient with AIDS. *Gut*, 33: 418-420, 1992.
08. Bonancini, M. Hepatobiliary complications in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *Am. J. Med.*, 92: 404-411, 1992.
09. Brandborg, L.L. Human coccidiosis: a possible cause of malabsorption. *N. Eng. J. Med.*, 238: 1306-1313, 1970.
10. Celedón, J.P., Mathur-Wagh, U., Fox, J., Garcia, R., Wiest, P.M. Systemic strongyloidiasis in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus: a report of three cases and review of the literature. *Medicine*, 73: 256-263, 1994.

11. Chocair, P.R., Sabbaga, E., Amato Neto, V., Shiroma, M., Góes, G. M. Transplante de rim: nova modalidade de transmissão da doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 23: 280-282, 1981.
12. Correa, M. O. A., Correia, L.L. Considerações sobre a forma aguda da isosporose humana. Apresentação de três casos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz (S. Paulo)*, 39: 179-186, 1979.
13. Cruz, T., Rebouças, G., Rocha, H. Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. *N. Eng. J. Med.*, 275: 1093-1096, 1966.
14. Dannemann, B., Allen McCutchan, J., Israelski, D., Antoniski, D., Lepot, C., Luft, B., Nussbaum, J., Clumeck, N., et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann. Intern. Med.*, 116: 33-43, 1992.
15. Davdson, R. N., Croft, S. L. Recent advances in the treatment of visceral Leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 130-131, 1993.
16. Dore, G. J., Marriott, D. J., Hing, M. C., Harkness, J. L., Field, A.S. Disseminated Microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in nine patients infected with the Human Immunodeficiency Virus, response to therapy with albendazole. *Clin. Infect. Dis.*, 21: 70-76, 1995.
17. Ferreira, M. S. Estrongiloidiase. In: Veronesi, R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 8ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991.
18. Flaningan, T., Whallen, C., Turner, J., Soave, R., Toerner, J., Haylir, D., Kotler, D. *Cryptosporidium* infection and CD4 counts. *Ann. int. med.*, 116: 840-842, 1992.
19. Frenkel, J. K. Toxoplasma in and around us. *Bio Science*, 23: 343-352, 1973.
20. Frenkel, J. K., Hassenem, R.S., Brown, E., Thulliez, P., Quintero-Nunez, R. Transmission of *Toxoplasma gondii* in Panama city, Panama: a five year prospective cohort study of children, cats, rodents, birds and soil. *Am. J. Trop. Hyg.*, 53: 458-468, 1995.
21. Godwin, T. A. Cryptosporidiosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: a study of 15 autopsy cases. *Hum Pathol*, 22: 1215-1224, 1991.
22. Gross, T.L., Wheat, J., Bartlett, M., O Connor, K. W. AIDS and multiple system involvement with *Cryptosporidium*. *Am. J. Gastroen.*, 81: 456-458, 1986.
23. Gunnarson, G., Hurlbut, D., Degirolami, P.C., Federman, M., Wanke, C. Multiorgan Microsporidiosis: report of five cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, 21: 37-44, 1995.
24. Hojlyng, N., Halten-Anderson, W., Jepsen, S. Cryptosporidiosis: a case of airborne transmission. *Lancet*, 2: 271-272, 1988.
25. Israelski, D.M., Remington, J.S. AIDS – Associated toxoplasmosis. In: *The medical management of AIDS*, Sande, M. A., Nolberding, P. A., Eds, 3rd ed, Philadelphia: Saunders, P. 319-345, 1992.
26. Jautzke, G., Sell, M., Thal Mann, V., Janitschke, K., Gottscha, L.K., Schurmann, D., Ruf, B. Extracerebral toxoplasmosis in AIDS: histological and immunohistological findings bases on 80 autopsy cases. *Pathol. Resear. Pract.*, 189: 428-436, 1993.
27. Kohl, S., Pickering, L.K., Frankel, L.S., Yaeger, R.G. Reactivation of Chagas disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*, 50: 827-828, 1982.
28. Kovacs, J.A., And The Niaid-Clinical Center Intramural AIDS Program. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet*, 340: 637-638, 1992.
29. Krick, J.A., Remington, J.S. Toxoplasmosis in adult-an overview. *N. Engl J. Med.*, 298: 550-553, 1978.
30. Lecruit, M., Oksenhendler, E., Sarfoti, C. Use of albendazole for disseminated microsporidium infection in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 19: 322-323, 1994.
31. Luft, B. J., Remington, J. S. Toxoplasmosis encephalitis. *J. Infec. Dis.*, 157: 16, 1988.
32. Mannheiner, S. B., Soave, R. Protozoological infections in patients with AIDS. *Inf. Dis. Clin. N. Amer.*, 8: 483-498, 1994.
33. Monteverde, D. A., Taratuto, A. L., Lucatelli, N. Meningoencefalitis chagásica aguda en pacientes inmunosuprimidos. *Rev. Neurol. Argentina*, 2: 260-266, 1976.

34. Musey, K. L. Effectiveness of roxithromycin for treatment of *Isospora belli* infection. *J. Infect. Dis.*, 158: 646, 1988.
35. Nishioka, S. A., Ferreira, M. S., Rocha, A., et al. Reactivation of Chagas disease successfully treated with benzonidazole in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 88: 493-496, 1993.
36. Orenstein, J.M., Tenner, M., Calil, A., Kotler, D. P. A microsporidian previously undescribed in humans, infecting enterocytes and macrophages, and associated with diarrhea in an Acquired Immunodeficiency Syndrome patient. *Hum. Pathol.*, 23: 722-728, 1992.
37. Pape, W. J., Verdier, R. I., Boney, M. et al. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment and prophylaxis. *Ann. Intern. Med.*, 121: 654-657, 1994.
38. Pan American Health Organization. *Health conditions in the Americas*. Scientific Publication 524, vol. 1. Washington, DC: Pan American Health Organization, 1990, p. 160.
39. Pizzi, T. P., Acosta De Croizet, V., Smok, G., Diaz, M. A. Enfermedad de Chagas en un paciente con tranplante renal y tratamiento inmunosupresor. *Rev. Med. Chil.*, 110: 1207-1211, 1982.
40. Rabeneck, L., Genta, R.M., Gyorkey, F., Clarridge, J. E., Gyorkey, P., Foote, L. W. Observations on pathological spectrum and clinical course of microsporidiosis in men with the Human Immunodeficiency Virus: follow-up study. *Clin. Inf. Dis.*, 20: 1229-1235, 1995.
41. Rehg, J. E. Activity of azithromycin against cryptosporidia in immunosuppressed rats. *J. Infect. Dis.*, 63: 1293-1296, 1991.
42. Ruskim, J., Remington, J. S. Toxoplasmosis in a compromised host. *Ann. Int. Med.*, 84: 193-199, 1976.
43. Sears, S. L. *Cyclospora* species. In: Mandel, G. L., Douglas, Jr., R. G. Bennet J. E. (eds). *Principles and practice of infectious diseases*, 4ª ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, p. 2512.
44. Sifuentes-Osornio, J., Porras-Cortés, G., Bendall, R. P., Morales-Villarreal, F., Reyes-Teran, G., Ruiz-Palacios, G. M. *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clin. Infect. Dis.*, 21: 1092-1097, 1995.
45. Schwartz, D. A., Bryan, R.T., Hewan-Lowe, K. O., Visvevara, G.S., Weber, R., Calil, A., Angritt, C. P. Disseminated microsporidiosis (*Encephalitozoon hellem*) and Acquired Immunodeficiency Syndrome. Autopsy evidence for respiratory acquisition. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 116: 660-668, 1992.
46. Scawden, E. B., Schafener, W., Stone, W. J. Overwhelming strongyloidiasis. An unappreciated opportunistic infection. *Medicine*, 57: 527-544, 1978.
47. Stolf, N. A. G., Higuchi, L., Boucchi, E., Belloti, G., Auler, J. O. C., Uip, D.E., Amstoneto, V. Pileggi, F., Jatene, A. D. Heart transplantation in patients with Chagas disease cardiomyopathy. *J. Heart transpl.*, 6: 307-312, 1987.
48. Ungar, B. L. P. *Cryptosporidium*. In: Mandel, G. L., Douglas Jr., R. G. Bennet J. E. (eds). *Principles and practice of infectious diseases*, 4ª ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, p. 2500-2509.
49. Weber, R., Bryan, R. T., Owen, R. L., Wilcox, C. M., Gorelkin, L., Visvevara, G. S. and The Opportunistic Infections Working Group. Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. *N. Engl. J. Med.*, 326: 161-166, 1992.
50. Witner, M., Tanowitz, H. B., Weiss, L. M. Parasitic infections in AIDS patients. Cryptosporidiosis, isosporiasis, microsporidiosis and cyclosporiasis. *Inf. Dis. Clin. N. Amer.*, 7: 569-586, 1993.