

INFECÇÃO BACTERIANA EM PACIENTES PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL

JAQUELINE GUERREIRO, SAMIA RIBEIRO, EDGAR M. CARVALHO,
ROBERTO BADARÓ & HEONIR ROCHA

Uma análise retrospectiva de 63 casos de Leishmaniose Visceral (L.V.) revelou a presença, em 33 deles, de infecção bacteriana associada. Infecções do trato respiratório foram observadas em 13 (39,3%) pacientes, comprometimento de pele em 4 (12%), do trato urinário em 4 (12%), do ouvido em 3 (9%), e de orofaringe em 2 (6%). Sete (21%) pacientes apresentaram infecção concomitante em múltiplos sítios. Documentação bacteriológica através de isolamento do agente etiológico foi obtida em 10, não havendo predominância estatisticamente significativa de bactérias Gram positivas ou negativas. Houve 9 casos de óbito nestes 63 pacientes sendo que em 8 deles a infecção bacteriana fazia parte do quadro clínico final. A análise das taxas de globulinas séricas revelou que infecção esteve presente de modo significativo ($p < 0.05$) em 15/20 (75%) dos pacientes com níveis de globulina sérica $\leq 4,0$ g%. Não houve diferença significativa ($p > 0.05$) com relação ao número de neutrófilos entre os grupos com e sem infecção bacteriana. Concluiu-se, portanto, que infecção bacteriana é um achado freqüente em pacientes com L.V. e se constitui um sinal de mau prognóstico da doença.

Palavras-chave: infecção bacteriana – complicações da leishmaniose visceral
– infecções em leishmaniose visceral – susceptibilidade a
infecções em leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral é uma protozoose onde as alterações do sistema imune já estão bem documentadas. Certas anormalidades, tais como leucopenia (Fernandes & Rocha, 1967; Rezai et al., 1978), ausência de hipersensibilidade de tipo retardado a vários antígenos (Andrade et al., 1982), depressão da resposta linfoproliferativa *in vitro* a antígeno de leishmania e a mitógenos (Carvalho, Teixeira & Johnson, 1981; Carvalho & Bacellar, 1983), são evidências de que a leishmaniose visceral está associada a uma deficiência imunológica adquirida. A mais óbvia consequência das deficiências imunitárias é o aumento da susceptibilidade do hospedeiro às infecções (Masur et al., 1982; Pape et al., 1983; Poon et al., 1983). São poucos, entretanto, os relatos na literatura que analisam a ocorrência da infecção microbiana como uma complicação no curso desta protozoose, embora se tenha mostrado que infecção é uma importante causa de morte na leishmaniose visceral (Rocha et al., 1982).

O presente trabalho se propõe a revisar os casos de leishmaniose visceral internados em três hospitais gerais em nosso meio, verificando a ocorrência de infecção bacteriana, as manifestações clínicas destas infecções, os principais sítios, e o prognóstico de pacientes portadores de leishmaniose visceral quando apresentam infecção bacteriana associada.

MATERIAL E MÉTODOS

Uma análise retrospectiva foi procedida em 63 casos de leishmaniose visceral que estiveram internados de 1972 a 1983 em três hospitais de Salvador, Hospital Prof. Edgard Santos, Hospital Santa Isabel e Hospital Martagão Gesteira. Os principais dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários e, em todos os casos que tiveram evolução fatal, os achados relativos à autópsia foram devidamente catalogados.

Os pacientes apresentavam quadro clínico compatível com o diagnóstico de leishmaniose visceral sendo que, em todos, foi documentada febre e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico de leishmaniose visceral foi feito através da demonstração do parasita em esfregaço de material obtido de medula óssea corado pelo método de Giemsa.

Foram computados 33 casos de infecção bacteriana nestes 63 pacientes, e os critérios utilizados para caracterização de infecção bacteriana foram os seguintes: 1) documentação bacteriológica através de isolamento do agente infectante em cultura (10 casos); 2) documentação radioló-

gica associada a quadro clínico de infecção do trato respiratório, com resposta terapêutica ao uso de antibióticos (5 casos); 3) manifestações clínicas compatíveis com infecção bacteriana, associadas a resposta terapêutica à antibioticoterapia (18 casos). Neste último grupo as seguintes infecções foram documentadas: infecção respiratória (5 casos), otite supurada (5 casos), otite associada a infecção respiratória (4 casos), furunculose (2 casos), faringite (1 caso) e mastite (1 caso).

Com a finalidade de determinar a existência de correlação entre alguns achados clínicos e laboratoriais e a ocorrência de infecção, os seguintes dados foram comparados: idade, duração da doença, manifestações hemorrágicas, níveis séricos de albumina e globulina, número total de leucócitos e o número absoluto de neutrófilos.

Os dados laboratoriais relatados no presente estudo, dizem respeito àqueles documentados por ocasião do internamento dos pacientes, à exceção apenas dos dados relativos aos leucogramas dos pacientes com infecção. Nestes casos foram considerados os dados mais próximos e anteriores ao período da infecção. Análise estatística foi feita através da comparação entre duas proporções.

RESULTADOS

Os principais sítios de infecção nos 33 casos de leishmaniose visceral estudados, encontram-se indicados na Tabela I. Em 7 pacientes mais de um processo infeccioso foi documentado. O trato respiratório foi o mais comprometido com 18 casos (54,5%), seguido da pele, trato urinário e ouvido, e a associação mais freqüente de infecções foi a combinação de infecção respiratória com otite supurada.

TABELA I

Sítios de infecção em 33 casos de leishmaniose visceral (Diagnóstico clínico e/ou bacteriológico)

Casos	Freqüência	%
I – Isolados		
Pulmão	13	39%
Pele	4	12%
Vias Urinárias	4	12%
Ouvido	3	9%
Orofaringe	2	6%
Total	26	79%
II – Associados		
Pulmão + Outros*	5	15%
Otite + Amigdalite	1	3%
Pele + Infec. Unirária	1	3%
Total	7	21%

* Outros: abscesso dentário, otite, infecção intestinal, abscesso subcutâneo.

A média e o desvio padrão da idade dos 33 casos com infecção associada foi de 11 anos \pm 9.1. Não houve diferença estatisticamente significativa, quando foi comparada a freqüência de infecção em pacientes com idade inferior a 10 anos (60%), com a freqüência observada no grupo com idade superior a 10 anos (40%), $p > 0.05$. Não houve também diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$) quando a variável duração da doença, foi considerada. Dos 41 pacientes com duração da doença inferior a 6 meses, 22 (53,6%) apresentaram infecção, ao passo que dos 20 casos com duração da doença superior a 6 meses 9 (45%) desenvolveram infecção bacteriana. Manifestações hemorrágicas são freqüentes em pacientes com leishmaniose visceral e foram observadas em 35 (55,5%) dos 63 casos. Infecção bacteriana foi verificada em 23 (65,7%) dos 35 indivíduos com sangramento e em 10 (35,7%) dos 28 pacientes sem sangramento, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$).

Dos 63 pacientes estudados, níveis séricos de globulina foram documentados em 61 deles (Tabela II). Destes, 41 tinham níveis séricos superiores a 4,0 g% e em 20 os níveis séricos foram iguais ou inferiores a 4,0 g%. Infecções bacterianas foram observadas em 17 (41,4%) dos 41 pacien-

tes com globulina superior a 4g% e, de igual modo, em 15 (75%) dos 20 casos nos quais os níveis séricos foram inferiores a 4g%. Houve diferença estatisticamente significativa quando foi comparada a frequência de infecção nestes dois grupos ($p < 0.05$).

TABELA II

Correlação entre infecção e níveis de globulina sérica em 61 pacientes com leishmaniose visceral

Infecção	Níveis Globulina Sérica			
	Baixo	(%)	Elevado	(%)
Presente	15	(75)	17	(42)
Ausente	5	(25)	24	(58)
Total	20	(100)	41	(100)

Níveis de globulina baixo $\leq 4,0g\%$; elevado $> 4,0g\%$ e $p = 0.003$

A contagem global dos leucócitos e o número absoluto de neutrófilos no grupo com infecção associada e no grupo sem infecção, são mostrados na Tabela III. Neutropenia e leucopenia foram encontrados com grande frequência nos dois grupos. A média e desvio padrão do número de leucócitos no grupo infectado foi de 2925 ± 2005 , o que não diferiu significativamente ($p > 0.05$) do número de leucócitos do grupo sem infecção (2623 ± 975). Não foi também observada, diferença significativa, com relação ao número de neutrófilos. A média e desvio padrão do grupo com infecção foi de 948 ± 896 , comparado a 889 ± 480 observado no grupo sem infecção ($p > 0.05$).

TABELA III

Correlação entre o número de leucócitos e de neutrófilos e ocorrência de infecção em pacientes com leishmaniose visceral

	Infecção	
	Presente	Ausente
Nº Total de Leucócitos	2925 ± 2005 (9700 - 600)	2623 ± 975 (5400 - 1100)
Nº Total de Neutrófilos*	948 ± 896 (4268-0)	889 ± 480 (2052 - 165)

* Dados representam o número de células por mm^3

Hipoalbuminemia foi um achado freqüente no presente estudo, tendo sido documentados níveis de albumina inferiores a 3g% em 39 (63,9%) dos 61 pacientes que tiveram a dosagem de albumina realizada. No grupo com albumina abaixo de 3g%, 19 (48,7%) dos 39 pacientes apresentaram infecção ao passo que nos 22 casos com albumina acima de 3g%, 14 (63,6%) desenvolveram infecção. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0.05$).

Comprovação bacteriológica não foi obtida na maioria dos casos. Os germes isolados de 10 dos 33 pacientes infectados encontram-se na Tabela IV. Ressaltamos o isolamento de *P. aeruginosa* em um caso de abscesso subcutâneo, e nos 5 pacientes que desenvolveram infecção urinária, em um foi isolado *Proteus sp.*, em outro *Enterobacter sp.* e nos 3 restantes *E. coli*. Em um paciente a autópsia revelou candidíase e no outro, bacilos álcool ácido resistentes.

TABELA IV

Bactérias isoladas de infecções variadas em 10 pacientes com leishmaniose visceral

Bactérias Isoladas	Tipo Infecção	Número Pacientes	Óbito
<i>Streptococcus sp</i>	Abcesso Subcutâneo	1	Sim
<i>Staphylococcus sp</i> (coagulase positiva)	Abcesso Subcutâneo	1	Não
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Abcesso Subcutâneo	1	Sim
<i>Escherichia coli</i>	Infecção Urinária	3	Não
<i>Proteus sp</i>	Infecção Urinária	1	Não
<i>Enterobacter sp</i>	Infecção Urinária	1	Não
<i>Salmonella sp</i>	Infecção Intestinal	1	Sim
<i>Staphylococcus sp</i> (coagulase negativa)	Broncopneumonia	1	Sim

Dos 63 casos 9 faleceram, sendo que em 8 destes a infecção bacteriana não só fez parte do quadro clínico final, como foi documentada à autópsia, demonstrando uma participação importante da infecção bacteriana como *causa mortis* em pacientes com leishmaniose visceral.

DISCUSSÃO

O presente trabalho comprova que infecções são complicações freqüentes no curso da leishmaniose visceral, sendo clinicamente documentadas em mais da metade dos pacientes internados em hospitais gerais. Esta complicação ocorreu em indivíduos de todas as idades, independeu da duração da doença e se associou a um curso fatal da enfermidade. Os níveis séricos de globulinas foram significativamente mais baixos no grupo com infecção, e não houve diferença estatisticamente significativa quando o número de leucócitos e neutrófilos dos pacientes com infecções foi comparado com o grupo sem infecção.

O aumento da susceptibilidade a infecções em pacientes com leishmaniose visceral já era esperado. Comumente estes pacientes são desnutridos (Veres et al., 1977), a leucopenia faz parte quase que invariável do quadro da leishmaniose visceral, e diversas alterações da imunidade celular têm sido documentadas nestes pacientes (Andrade et al., 1982; Carvalho, Teixeira & Johnson, 1981). Não se sabe, entretanto, quais destes fatores é realmente o responsável pela maior susceptibilidade à ocorrência da infecção bacteriana nestes casos.

Embora as maiores alterações imunológicas na leishmaniose visceral estejam relacionadas com a imunidade celular, parece que estas alterações não se constituem o principal fator que induz o aumento da susceptibilidade a infecções. Deficiência da imunidade celular está habitualmente associada com infecções causadas por germes intracelulares, tais como vírus, micobactérias atípicas, toxoplasma, fungos e protozoários (Masur et al., 1982; Pape et al., 1983). Infecções causadas por estes agentes não têm sido relatadas em pacientes com leishmaniose visceral e, no presente estudo, em somente dois casos foram documentadas infecções que podiam ser relacionadas com uma deficiência da imunidade celular. Em ambos a documentação dos agentes infectantes (*M. tuberculosis* e *C. albicans*) foi feita no exame *post mortem*.

A diminuição do número de leucócitos está associada à infecção bacteriana tanto por germes Gram positivos como Gram negativos (Druz & Milli, 1980) e a leucopenia é um achado freqüente na leishmaniose visceral (Fernandes & Rocha, 1967; Lazzarin, Esposito & Almaviva,

1981). A demonstração, no presente estudo, de que o número de leucócitos e neutrófilos não diferiu significativamente nos grupos infectado e não infectado, não oferece suporte à idéia de que a alteração quantitativa dos polimorfonucleares seja o principal fator propiciador da infecção. Diminuição da quimiotaxia (Fernandes & Rocha, 1967) e diminuição da capacidade fagocítica e da função bactericida (Lazzarin, Esposito & Almaviva, 1981), já foram documentados em pacientes com leishmaniose visceral e é possível que, além da diminuição quantitativa, uma alteração da função dos neutrófilos desempenhe um papel importante no aumento da susceptibilidade à infecção em pacientes com leishmaniose visceral.

Outro mecanismo de defesa do hospedeiro é representado pelos anticorpos que podem não só lesar os agentes infectantes através da ativação do sistema complemento, como podem opsonizar bactérias facilitando a fagocitose. Anticorpos são encontrados, habitualmente em títulos elevados, em pacientes com leishmaniose visceral, mas pouco se sabe da especificidade destas imunoglobulinas e de seu papel protetor. Linfócitos de hamsters infectados com *L. donovani* sofrem ativação policlonal (Campos-Neto & Bunn-Moreno, 1982) e esta tem sido também a característica dos anticorpos produzidos na leishmaniose visceral (Galvão-Castro et al., 1984). Neste contexto, níveis elevados de imunoglobulinas necessariamente não significam capacidade de produzir anticorpos contra um novo antígeno. Um exemplo típico desta situação pode ser observado em indivíduos desnutridos que, a despeito de possuírem níveis elevados de imunoglobulinas, apresentam deficiência da produção de anticorpos quando estimulados com um novo antígeno (Keusch, Wilson & Waksal, 1983). Ainda em relação aos anticorpos, pode-se dizer que a única associação significativa encontrada entre aspectos clínico-laboratoriais e ocorrência de infecção foi a demonstração de que 75% de pacientes com níveis baixos de imunoglobulina desenvolveram infecção. Desde que os folículos linfóides no baço de pacientes com leishmaniose visceral podem ser hipertróficos ou atróficos (Carvalho, D'Oliveira & Queiroz, 1985) é admissível imaginar que os pacientes com níveis mais baixos de imunoglobulinas sejam os que apresentam atrofia folicular e, portanto, tenham ainda menor capacidade de produzir anticorpos quando estimulados.

Infecções bacterianas por germes Gram positivos e Gram negativos foram documentadas no presente estudo. Como o mecanismo de defesa contra estes agentes é variável (Drutz & Milli, 1980) e como nenhuma anormalidade imunológica, isoladamente, pode explicar a predisposição para o desenvolvimento de infecções bacterianas como as documentadas nestes casos, é provável que a susceptibilidade aumentada para desenvolver infecções bacterianas em pacientes com leishmaniose visceral, esteja relacionada com anormalidades diversas da resposta imune, tais como diminuição da função — e não apenas do número — de leucócitos, depressão da resposta imune mediada por células, e anormalidades relativas à síntese de anticorpos. Como a frequência das anormalidades nos mecanismos de defesa dos pacientes com leishmaniose visceral é elevada, e como a infecção se associa com alto índice de mortalidade, deve-se assumir que: 1) todo paciente com leishmaniose visceral é susceptível a desenvolver infecção bacteriana; 2) esforços devem ser feitos no sentido de isolar os agentes infectantes para que seja empregada a terapêutica apropriada.

SUMMARY

In an analysis of 63 hospitalized cases with visceral leishmaniasis, the clinical or *post-mortem* diagnosis of bacterial infection was performed in 33; 13 (39.3%) patients had respiratory infection, 4 (12.1%) had skin infection, 4 had urinary tract infection, 3 (9.0%) showed ear infection and 2 (6.6%) had infection of the oral cavity. It is worth mentioning that in 7 (21%) cases there was infection in multiple sites. Gram positive and/or Gram negative organisms were isolated from 10 patients. In only two (autopsied) cases, infection with less common organisms was recorded, one with disseminated candidiasis and another with disseminated tuberculosis. Death occurred in 9 of the 63 cases, and in 8 of these, concomitant bacterial infection of importance was documented. Patients who had serum globulins lower than 4 g% had significantly more infection ($p < 0,05$) than patients with globulin levels higher than 4 g%; there was no significant difference when the number of leucocytes and neutrophils in patients with associated infection was compared with those in patients without bacterial infection. The present study demonstrates that bacterial infection frequently occurs in patients with visceral leishmaniasis, and indicates an unfavourable prognosis. Even though the mechanism of increased susceptibility to infection in this condition was unclear, the widespread range of infections and of infective agents, suggests a multifactorial process.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, T.M.; TEIXEIRA, R.; ANDRADE, J.A.F.; PEREIRA, C. & CARVALHO, E.M., 1982. Hipersensibilidade do tipo retardado na leishmaniose visceral. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 24 :298-302.

- CAMPOS-NETO, A. & BUNN-MORENO, M.M., 1982. Polyclonal B cell activation in hamsters infected with parasites and the Genus leishmania. *Infect. Immun.*, 38 :871-876.
- CARVALHO, E.M.; TEIXEIRA, R.S. & JOHNSON JR., W.D., 1981. Cell-mediated immunity in American visceral leishmaniasis: reversible immunosuppression during acute infection. *Infect. Immun.*, 33 :498-502.
- CARVALHO, E.M. & BACELLAR, O.A., 1983. Lymphocyte reactivity to mitogens in American visceral leishmaniasis. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 16 :35-41.
- CARVALHO, E.M.; D'OLIVEIRA JR., A. & QUEIROZ, A.C., 1985. Imunopatologia do baço na leishmaniose visceral. *Rev. Soc. Med. Trop.* In press.
- DRUTZ, D.J. & MILLI, J., 1980. Imunidade e infecção. In: *Imunologia Básica e Clínica*. Ed. Fudengerg, H.L. et al. Lange Publications, New York pp. 214.
- FERNANDES, D.L. & ROCHA, H., 1967. Características da reação inflamatória em pacientes com forma hepatoesplênica de esquistossomose mansônica e calazar. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 9 :129-134.
- GALVÃO-CASTRO, B.; FERREIRA-SÁ, J.A.; MARZOCHI, F.K.; MARZOCHI, M.C.; COUTINHO, S.G. & LAMBERT, P.H., 1984. Polyclonal B cell activation, circulating immunocomplex and autoimmunity in human visceral leishmaniasis. *Clin. Exp. Immunol.*, 56 :725-733.
- KEUSCH, G.T.; WILSON, C.S. & WAKSAL, S.P., 1983. Advances in host defense mechanisms. Galhin, J. & Fauci, A. Raven Press, New York.
- LAZZARIN, A.; ESPOSITO, R. & ALMAVIVA, M., 1981. Modifications of leucocyte function in visceral leishmaniasis. *Boll. Inst. Sieroter. Millan*, 60 :222-224.
- MASUR, H.; MICHELIS, M.A.; WORMSER, G.P.; LEWIN, D.; GOLD, J.; TAPPER, M.L.; GIRON, J.; LERNER, C.W.; ARMSTRONG, D.; LETIA, V.; LENDER, J.A.; LIEBKEN, R.S.; NICHOLAS, P.; ARLEN, Z.; MAYAN, S.; ERNST, J.A.; SIEGAL, F.P. & CUNNINGHAM-RUNDLES, S., 1982. Opportunistic infection in previously healthy women. *Ann. Intern. Med.*, 97 :533-539.
- PAPE, J.W.; LIAUTAND, B.; THOMAS, F.; MATHURIN, J.; AMAND, M.A.; BONCU, M.; PEAN, V.; PAMPHILE, M.; LAROCHE, A.C. & JOHNSON, W.D., 1983. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDs) in Haiti. *The New England Journal of Medicine*, 309 :945-950.
- POON, M.; LANDALY, A.; PRASTHOGER, F. & STAGNE, S., 1983. Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium* - Intracellular infection in previously health patient with classic hemophilia. *Ann. Inst. Med.*, 98 :287-290.
- REZAI, H.R.; ARDEHAL, S.M.; AMIRHAKIMI & KHARAZMI, A., 1978. Immunological features of kala-azar. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 27 (6) :1079-1083.
- ROCHA, H.; TEIXEIRA, R.; CARVALHO, E.M.; BADARÓ, R.; LOURENÇO, R.; LISBOA, A.C. & JONES, T.C., 1982. Clinical and therapeutic features of visceral leishmaniasis. Proc. W.H.O. Conference, Nairobi, Kenia.
- VERES, S.B.; OMER, A.; SATIR, A.A. & ALHASSAN, A.M., 1977. Morphology of the spleen and lymphonodes in fatal visceral leishmaniasis. *Immunology*, 33 :605-610.