

## EDITORIAL

### A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E AS DOENÇAS ENDÊMICAS NO BRASIL

Nos últimos anos, com o progressivo aumento dos casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) no Brasil, aumentou-se o interesse, por parte dos infectologistas e dos pesquisadores em doenças tropicais, pela interação entre as doenças endêmicas prevalentes em nosso país e a imunossupressão induzida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Embora, o impacto desta interação ainda seja pequeno, acreditamos que, no futuro, um grande número de casos destas endemias poderá estar associado como infecções oportunistas, em pacientes com AIDS.

É preciso, entretanto, chamar a atenção que, para se considerar que uma doença tenha um caráter oportunístico, na vigência de imunossupressão, é necessário que sua epidemiologia e sua história natural estejam alteradas através de manifestações clínicas de maior gravidade ou do aumento de sua frequência e mortalidade entre os imunodeprimidos. Algumas destas doenças comprovadamente não modificam seu curso clínico e evolutivo na vigência da depressão imunitária da AIDS; entre elas, citamos a malária, a amebíase, a esquistossomose mansônica, a neurocisticercose, a leptospirose e as helmintíases intestinais, a exceção da strongiloidíase. Por outro lado, as leishmanioses (tegumentar e visceral), a doença de Chagas, a strongiloidíase, como já referido, a paracoccidiodomicose e a histoplasmose demonstraram substancial modificação no seu quadro clínico-evolutivo e nos índices de mortalidade, quando foram encontradas associadas à infecção pelo HIV.

As leishmanioses continuam a ter elevada prevalência em algumas regiões do Brasil. Poucos casos de associação leishmaniose/HIV têm sido diagnosticados, ao contrário do que se tem observado na Europa (Espanha, França, Itália), onde o número de infecções mistas, particularmente da forma visceral, está aumentando substancialmente. No Brasil, somente cerca de 10 casos de calazar foram documentados associados

### THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME AND ENDEMIC DISEASES IN BRAZIL

In the last years, with the crescent number of cases of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Brazil, the interest of the infectologists and tropical diseases researchers has constantly risen by the interaction between the prevalent endemic diseases in our country and the immunosuppression induced by the human immunodeficiency virus (HIV). Although the impact of this interaction is still low, we believe that in the future, a great number of cases of this endemic diseases will be associated, as opportunistic infection, in AIDS patients.

It's necessary to call attention to the fact that, to be considered an opportunistic disease, once there is an immunosuppression, there must be a change in its epidemiology and natural history through a worst clinical manifestation or a rise in its frequency and mortality among the immunodeficients. Some of these diseases are not changed; among them we list malária, amebiasis, schistosomiasis, neurocysticercosis, leptospirosis and helminthic diseases (except the strongyloidiasis). By the other side, the leishmaniasis (cutaneous and visceral), Chagas' disease, strongyloidiasis, paracoccidiodomycosis and histoplasmosis suffered an important change in its clinical-evolutive picture and in its mortality, when they were described linked to the HIV infection.

The leishmaniasis still has a high prevalence in some regions of Brazil. A few cases of the HIV/leishmaniasis association have been diagnosticated, on the opposite of what has been observed in Europe (Spain, France, Italy), where the number of mixed infections, particularly in its visceral form is significantly rising. In Brazil, only 10 cases of kala-azar/HIV associated were published and only 20 coinfections in its cutaneous presentation were documented. This fact is related to the different distribution between the leishmaniasis, frequent in rural areas, and AIDS, an urban infection. The majority of the cases result, undoubtedly, of reactivations of latent infections by these parasites, that we know to be more frequent than their disease in endemic zones. Clinically, the visceral leishmaniasis in AIDS patients is grave, of rapid evolution and may reach unusual anatomic sites

à AIDS e apenas 20 co-infecções, da forma tegumentar, foram detectadas. Este fato se deve à distribuição diferente entre as leishmanioses, predominantes nas áreas rurais, e a AIDS, infecção própria, ainda, das zonas urbanas. A maioria dos casos resulta, sem dúvida, de reativações de infecções latentes por estes parasitas, que sabemos, hoje, serem mais comuns que os quadros de doença, em zonas endêmicas. Clinicamente, a leishmaniose visceral em pacientes aidéticos é grave, de curso evolutivo rápido, podendo acometer sítios anatômicos usuais, tais como, estômago, intestino delgado e grosso, pulmões, SNC e pele. Alguns casos podem evoluir sem a tradicional hepatoesplenomegalia vista nos casos típicos desta protozoose. As formas tegumentares, podem mostrar, quando da sua ocorrência em aidéticos, lesões cutâneas disseminadas, simulando o eritema polimorfo ou as formas difusas, infiltrativas, anérgicas, similares às causadas pela *Leishmania amazonensis*. As falhas terapêuticas com as drogas usuais, nestas formas, são bastante frequentes.

A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* é uma das mais importantes endemias brasileiras. Nos últimos anos, observou-se no Brasil e em vários países da América Latina, um aumento do número de chagásicos nas populações urbanas, resultante das migrações maciças das zonas rurais para as grandes cidades, onde são maiores as possibilidades de aquisição do HIV (em geral pela via sexual), por estes indivíduos. A reativação da infecção pode ocorrer em chagásicos crônicos HIV positivos, sob a forma de uma meningoencefalite, severa, multifocal, necrohemorrágica (90% dos casos) ou sob a forma de uma miocardite grave, que evolui com insuficiência cardíaca e/ou arritmias (30% dos casos). Em ambas as formas, o parasita é encontrado abundantemente nos tecidos e nos fluidos orgânicos (sangue, líquido, líquido pericárdico, etc). Cerca de 50 casos destas reativações da tripanosomíase americana em aidéticos já foram descritos na literatura, sendo mais da metade deles no Brasil (dez casos de nossa experiência pessoal). A terapêutica nestes pacientes com drogas tripanosomicidas (benzonidazol, nifurtimox), tem mostrado resultados animadores. Tal como ocorre nas leishmanioses, a infecção pelo *T. cruzi* costuma reativar em aidéticos, quando o número de linfócitos T CD4 cai abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, de forma similar, também, ao que acontece com outras infecções oportunistas na AIDS.

like stomach, large and small intestines, lungs, central nervous system and skin. Some cases may evolve without the traditional hepatoesplenomegaly seen in typical cases of this protozoosis. The cutaneous forms may show, when occurring in AIDS persons, disseminated skin lesions, simulating the polymorphic erythema or the diffuse, anergic and infiltrative forms, similar to that caused by the *Leishmania amazonensis*. The therapeutic failures with the usual drugs in these forms, are too frequent.

The infection caused by the *Trypanosoma cruzi* is one of the most important brazilian endemics. In the last years, it has been observed, in Brazil and in various Latin American countries, a great number of chagasics in urban population, coming from rural zone migration to the big cities where the possibilities of acquiring the HIV (by sexual transmission as a rule) are greater. The reactivation of this infection may occur in the patients who present in the indeterminate latent stage of Chagas' disease, as a severe multifocal and necrohemorrhagic meningoencephalitis (90% of the cases) or as a severe myocarditis which can lead to congestive heart failure and/or arrhythmias (30% of the cases). In both, the protozoa is richly found at tissues and organic fluids (blood, cerebrospinal fluid, pericardial fluid, etc). Approximately 50 cases of these reactivations in AIDS patients were already described in literature, more than a half in Brazil (ten cases of our personal experience). The therapy in these patients with trypanosomicide drugs (benzonidazole, nifurtimox) has shown promising results. Like in leishmaniasis, the infection by the *T. cruzi* usually reactivates when the CD4 T lymphocyte count is under 200 cells/mm<sup>3</sup>, similarly to other opportunistic infections in AIDS.

*Strongyloides stercoralis* is an intestinal parasite that can cause serious infections under conditions of severe immunosuppression. In our studies, 10% of the HIV patients showed *S. stercoralis* in the stools (16/160) and until the final 1994, only 14 cases of disseminated strongyloidiasis in AIDS had been published, although there are series of communications in scientific meetings, symposiums and journals. This systemic form of parasitosis, although infrequent, is a potentially fatal complication in the terminal stage of AIDS. The severe gastrointestinal symptoms (vomiting, diarrhea, abdominal distention) joined with respiratory symptomatology (dyspnea and cough) in a HIV

*Strongyloides stercoralis* é um parasita intestinal que, em pacientes com imunossupressão severa, pode ocasionar infecções graves. Em nosso material, 10% dos pacientes HIV<sup>+</sup> apresentaram *S. stercoralis* nas fezes (16/160) e até o final de 1994, apenas 14 casos de strongiloidíase disseminada em aidséticos, haviam sido publicados, embora haja várias comunicações de casos em congressos, simpósios e jornadas. Esta forma sistêmica da parasitose, apesar de infreqüente, é uma complicação potencialmente fatal no estágio terminal da AIDS. A presença de sintomas gastrointestinais severos (vômitos, diarreia, distensão abdominal) combinados com sintomatologia respiratória (dispnéia, tosse) em paciente HIV<sup>+</sup> com baixo número de linfócitos T CD4 (< 200/mm<sup>3</sup>) deve levantar a suspeita da doença. O parasita pode ser achado nas fezes e no escarro com relativa facilidade. Em nossa casuística de 25 pacientes aidséticos com strongiloidíase, 17 (64%) apresentavam diarreia severa e em quatro deles pode-se documentar quadro de hiperinfecção, dois dos quais comprovados necroscopicamente. A terapêutica prolongada com tiabendazol ou cambendazol pode ser salvadora, mas falências do tratamento, com recidivas posteriores, são comuns.

Era esperado, à semelhança do que ocorreu com a histoplasmose, que um grande número de casos de paracoccidiodomicose disseminada ocorresse em pacientes aidséticos. O largo uso da combinação sulfametoxazol-trimetoprin e dos derivados azólicos por estes pacientes, pode explicar a escassez de casos desta patologia diagnosticados em associação com a AIDS. Em uma casuística de cerca de 400 casos de AIDS, vistos na Universidade Federal de Uberlândia, apenas 1 era portador desta micose. Na literatura, pouco mais de 40 casos foram descritos, a maioria no Brasil. Clinicamente, a doença manifesta-se sob forma disseminada, com envolvimento de múltiplos órgãos e elevada mortalidade (30%), à semelhança do que ocorre na forma juvenil da moléstia, destacando-se, entretanto, a elevada freqüência do envolvimento pulmonar nos aidséticos, ao contrário do que é observado nos pacientes com a forma juvenil HIV negativos, portadores da micose.

Em anos anteriores à AIDS, praticamente todos os casos de histoplasmose e criptococose que eram diagnosticados, em nosso meio, em imunocompetentes ou em portadores de doenças imunossupressoras outras, eram publicados ou apresentados em congressos, como verdadeiras

positive patient with CD4 lymphocyte counts below 200/mm<sup>3</sup>, must rise the suspicious of the disease. This nematode can be found in the stools and sputum, with relative easy. In our casuistic of 25 patients with strongyloidiasis, 17 (64%) had severe diarrhea and in four of them we could document the hyperinfection, two of them, proved by necropsy. The long therapy with thiabendazole or cambendazole can save the life of these patients, but failure of this treatment with posterior recidives are common.

It was expected that a great number of disseminated paracoccidiodomycosis could occur in AIDS patients similarly to what happened to the histoplasmosis. The large use of sulfametoxazole-trimetoprin and the antifungals azoles by these patients may explain the few cases of this pathology linked to AIDS. In a casuistic of about 400 cases of AIDS seen at the Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brazil, only 1 has the disease. In the literature, a few more than 40 cases were described, the majority in Brazil. Clinically, the paracoccidiodomycosis in these patients compromises multiple organs, with high mortality (30%) in the disseminated form, like occurs in the juvenile type of the disease, but emphasizing the high frequency of pulmonary involvement in HIV-positive, unlike what is observed in the juvenile form in HIV negative patients.

In the earlier years before AIDS, almost all cases of histoplasmosis and cryptococosis that were diagnosed in our place in immunocompetent or in any immunosuppressive disease were published or showed in scientific reunions as truly medical curiosities for their rarity. Today, these mycosis are too common in our hospitals and we have diagnosed surprisingly more cases in immunocompetent, may be because we are more attent to their occurrence.

The tuberculosis may be the greater repercussive endemic disease after AIDS, since there were significantly rise in the number of cases of the disease in our country in the last years (mean of 85.000/year). The number of diagnosed patients with the extra-pulmonary forms in the last months has caused us a great impression, particularly meningitis and miliary forms that we have observed not only in AIDS, but in patients HIV negative. The World Health Organization estimates that in this decade the tuberculosis will be responsible for the 30 millions of deaths all over the world; until year 2.000, cerca de 500.000 new cases of the disease

curiosidades médicas, dada a sua raridade. Hoje, estas micoses são comuns em nossas enfermarias, e temos diagnosticado, surpreendentemente, mais casos também em imunocompetentes, talvez por estarmos mais alertas quanto à sua ocorrência.

A tuberculose, talvez seja a endemia que obteve maior repercussão após o advento da AIDS, uma vez que houve substancial aumento do número de casos da doença, em nosso país, nos últimos anos (média de 85.000/ano). Causou-nos impressão o grande número de pacientes diagnosticados nos últimos meses com formas extrapulmonares, particularmente meningite e formas miliares, que temos observado não somente em aidséticos, mas também em indivíduos não infectados pelo HIV. A Organização Mundial da Saúde calcula que apenas, nesta década, a tuberculose provavelmente será responsável por cerca de 30 milhões de mortes em todo o mundo; até o ano 2000, cerca de 500.000 novos casos da doença ocorrerão anualmente em pacientes HIV positivos em cada uma das 3 regiões hiperendêmicas do mundo: América Latina, África e Sudeste da Ásia. No Brasil, aproximadamente 20% dos pacientes HIV<sup>+</sup> desenvolvem tuberculose, mas há grandes probabilidades de que este percentual aumente até o ano 2000, se novas medidas estratégicas não forem adotadas pelos nossos serviços de saúde pública. O elevado grau de resistência do *M. tuberculosis* às drogas de primeira linha, observado nos Estados Unidos da América e em outros países, já se torna emergente em várias regiões do Brasil.

Outras doenças endêmicas, em nosso país, tais como, a filariose linfática e a hanseníase, não mostraram até o momento, alterações substanciais na sua história natural, quando associadas à síndrome da imunodeficiência adquirida, embora dados disponíveis acerca destas associações sejam escassos. Na África, tem sido observado, que o sarampo se torna uma doença mais grave e com elevada mortalidade em crianças HIV<sup>+</sup>, fato ainda não comprovado em nosso meio, onde esta virose está se tornando cada vez menos freqüente, graças às campanhas de vacinação realizadas.

Espera-se, nos próximos anos, que casos de associação da AIDS com as doenças endêmicas prevalentes no Brasil, se tornem ainda mais comuns, uma vez que estamos assistindo o caminhar desta retrovírose, antes restrita às zonas urbanas, para as pequenas localidades do

will occur annually in patients HIV positive in each one of the 3 hyperendemic areas of the world: Latin America, Africa e Southeast Asia. In Brazil, near 20% of the HIV positive patients developed tuberculosis, but there are big chances that this percentual rises until year 2.000 if new strategic health plans don't be adopted. The high resistance rate of the *M. tuberculosis* to the first line drugs observed in the United States of America and in other countries has already reached various areas of Brazil.

Another endemic diseases in our country like lymphatic filariasis and leprosy didn't show, at the moment, substantial changes in their natural history when linked to acquired immunodeficiency syndrome, although there are few disposable data of these associations. In Africa, measles has been reported as having a worst course and with higher mortality in HIV positive than in HIV negative children, fact not proved yet in our country where this disease is becoming less frequent by the vaccination plans practiced.

It is expected that in these coming years, the cases of the prevalent endemic diseases in Brazil associated to AIDS be more common, once we watch the expanding of this disease to the small places in the interior of Brazil, including the rural zones, where the endemic infections are more prevalent. The great rural exodus in the last years to the big cities will undoubtedly facilitate through sexual contacts, the acquisition of the HIV by carriers of subclinical forms of many of ours tropical diseases.

interior do Brasil, incluindo para as zonas rurais, onde as endemias são mais prevalentes. O grande êxodo rural, dos últimos anos, para as grandes cidades, irá, sem dúvida, facilitar, principalmente, através de contatos sexuais, a aquisição do HIV, por indivíduos portadores de formas subclínicas de muitas de nossas doenças tropicais.

*Marcelo Simão Ferreira*

Professor Titular de Doenças Infecciosas e  
Parasitárias do Centro de Ciências Biomédicas  
da Universidade Federal de Uberlândia,  
Uberlândia, MG