

**RODRIGO NASCIMENTO BARBOSA**

**Leishmaniose tegumentar em AIDS:  
manifestações clínicas e evolução**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Hiro Goto

**SÃO PAULO**

**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## **DEDICATÓRIA**

*À minha Família*

## AGRADECIMENTOS

À **Profa. Dra. Hiro Goto**, minha orientadora, pela paciência, incentivo e dedicação na condução deste trabalho, minha eterna gratidão.

Ao **Dr. José Ângelo Lauletta Lindoso**, o professor, pela amizade, incentivo e interesse desde o princípio, abrindo as portas para minha vida acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Valdir Amato**, pelo interesse e ajuda na realização deste trabalho.

A **Dra. Maria Paulina Posada Vergara**, minha sócia e amiga pelo convívio e inestimável contribuição neste estudo.

A **Jorge Luis Oliva Moukarzel**, pelo apoio e ajuda, fundamental na confecção das tabelas.

A **Nely Fantinni**, do Serviço de Arquivo Médico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela sua colaboração essencial na consulta aos prontuários.

A **Rose e Roseli**, da Secretaria da Pós-Graduação, por terem auxiliado na burocracia deste trabalho.

Aos **médicos** do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela ajuda e colaboração sem os quais este trabalho não seria realizado.

Aos **pacientes**, motivo maior do trabalho de quem se dedica ao estudo das leishmanioses e da infecção pelo HIV.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por: Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

## LISTA DE TABELAS

## LISTA DE FIGURAS

## RESUMO

## SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - Epidemiologia.....	1
1.1.1 - Leishmanioses.....	1
1.1.2 - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).....	5
1.1.3 - Co-infecção HIV/leishmânia.....	7
1.2 - Características clínicas da leishmaniose tegumentar em pacientes com HIV/AIDS.....	8
1.3 - Diagnóstico da leishmaniose tegumentar em pacientes portadores de HIV/AIDS.....	9
2 - JUSTIFICATIVA.....	11
3 - OBJETIVOS.....	13
3.1 - Objetivo geral.....	13
3.2 - Objetivos específicos.....	13
4 - MÉTODOS.....	14
4.1 - Sorologia para leishmaniose.....	16
4.1.1 - Detecção de anticorpos anti-leishmânia pela técnica de ELISA....	16
4.1.2 - Detecção de anticorpos IgG anti-leishmânia por teste de imunofluorescência indireta.....	17
4.2 - Biópsias.....	17
4.2.1 - Imunohistoquímica para detecção de antígeno de leishmânia.....	18
5 - RESULTADOS.....	19
5.1 - Diagnóstico.....	33

5.1.1 - Estadiamento da infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e T CD8 <sup>+</sup> .....	33
5.1.2 - Doenças oportunistas e sinais e sintomas.....	38
5.2 - Terapêutica.....	41
5.2.1 - Terapêutica específica para o HIV.....	41
5.2.2 - Terapêutica específica para a leishmaniose.....	41
5.3 - Evolução e Desfecho.....	41
6 - DISCUSSÃO.....	47
6.1 - Forma Clínica.....	50
6.1.1 - Diagnóstico.....	53
6.1.2 - Avaliação da imunidade e classificação da AIDS.....	55
6.1.3 - Doenças oportunistas.....	56
6.2 - Terapêutica.....	57
6.2.1 - Evolução.....	58
7 - CONCLUSÕES.....	61
8 - ANEXOS.....	62
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Origem dos pacientes.....	19
Tabela 2	Sexo, idade e fator de exposição para o HIV.....	20
Tabela 3	Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: lugar de nascimento, procedências remotas e recente e contato com área endêmica para leishmaniose.....	28
Tabela 4	Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: história prévia de leishmaniose, forma clínica no diagnóstico de infecção pelo HIV, tempo desde o último episódio.....	29
Tabela 5	Relação temporal entre o diagnóstico de leishmaniose e infecção pelo HIV.....	30
Tabela 6	Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: descrição das lesões em pele e mucosa e sua localização.....	31
Tabela 7	Testes diagnósticos para leishmaniose tegumentar.....	35
Tabela 8	Resumo dos exames para diagnóstico de leishmaniose.....	36
Tabela 9	Contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e T CD8 <sup>+</sup> em pacientes com HIV e leishmaniose tegumentar.....	37
Tabela 10	Estadiamento da infecção por HIV, status da sorologia para leishmaniose, média e mediana da contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e T CD8 <sup>+</sup> .....	38
Tabela 11	Pacientes X Doenças Oportunistas.....	39
Tabela 12	Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: sinais clínicos.....	40
Tabela 13	Apresentação, tratamento, efeitos adversos e evolução de pacientes co-infectados.....	43
Tabela 14	Ano de diagnóstico da infecção pelo HIV, forma clínica e ano do diagnóstico de leishmaniose, contagem linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e linfócitos T CD8 <sup>+</sup> , terapêutica antirretroviral, doenças oportunistas, recidiva e desfecho.....	45

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Úlcera de cerca de três centímetros em palato.....	23
Figura 2	Lesões infiltradas em face, narina e ulcerada em lábios e palato.....	23
Figura 3	Lesão ulcerada extensa em pênis, escroto e pele circundante.....	24
Figura 4	Pápulas disseminadas em tronco.....	24
Figura 5	Placas infiltradas em membros inferiores.....	25
Figura 6	Placas infiltradas em face.....	25
Figura 7	Placas e nódulos disseminados em tronco e membros superiores.....	26
Figura 8	Úlcera em membro inferior.....	26
Figura 9	Úlcera em mão esquerda com exposição de tecido subcutâneo.....	27

## RESUMO

Barbosa RN. *Leishmaniose tegumentar em AIDS: manifestações clínicas e evolução* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 79p.

No Brasil a leishmaniose tegumentar (LT) é altamente endêmica e ocorre em todo o território nacional, inclusive nas grandes cidades. Concomitantemente, a epidemia de HIV/AIDS está se propagando pelo país acometendo as cidades de pequeno e médio porte do interior. Muitos estudos sobre a leishmaniose visceral em portadores de HIV/AIDS foram realizados, principalmente na região do Mediterrâneo onde a doença é considerada oportunista, mas, com relação à LT em portadores HIV/AIDS existem poucos dados na literatura. Como o conhecimento das manifestações clínicas da LT, possivelmente modificadas na vigência da imunossupressão provocada por infecção por HIV, é primordial no diagnóstico da co-infecção, realizou-se o estudo descritivo de casos atendidos em dois centros de doenças infecto-parasitárias na cidade de São Paulo. Foi feita uma busca retrospectiva no período de 1990 a 2001 e uma prospectiva no período de 2002 a 2004. Foram localizados 12 casos de leishmaniose tegumentar (LT) em portadores de HIV/AIDS, com confirmação da leishmaniose pelo encontro do parasita em cultura de amostras de pacientes ou em tecido por imunohistoquímica para leishmânia. Destes, sete eram do levantamento retrospectivo e cinco do prospectivo. Todos tiveram contato prévio com área endêmica para leishmanioses e 50% eram usuários de drogas injetáveis, todos estes da série retrospectiva de 1990 a 2001. Apresentavam média de linfócitos T CD4+ de 77 células/mm<sup>3</sup> e, de acordo com a classificação de HIV segundo o CDC, um era C2 e onze C3. O teste de Montenegro foi positivo em três dos sete pacientes em que foi realizado e 70% dos pacientes tinham a sorologia para leishmaniose positiva. As manifestações clínicas de LT em mucosa e pele eram diversificadas, variando desde lesões polimórficas e disseminadas (máculas, pápulas, placas e nódulos) até úlcera única ou múltipla. Destacamos que quatro pacientes, todos da série prospectiva tiveram comprometimento genital que variou de úlcera em pênis até extensa lesão com destruição e comprometimento de mucosa genital e tecido circunvizinho. Todos receberam tratamento específico para leishmaniose e seis tiveram efeitos colaterais a esta terapêutica. 50% dos pacientes receberam a terapia antirretroviral altamente efetiva, e independentemente deste tratamento, 50% recidivaram e 50% foram a óbito no período.

Descritores: 1.SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA  
2.LEISHMANIOSE CUTÂNEA 3.LEISHMANIOSE CUTÂNEA/epidemiologia  
4.EVOLUÇÃO CLÍNICA 5.INFECCÃO

## SUMMARY

Barbosa RN. *Tegumentary leishmaniasis in AIDS: clinical manifestations and evolution*. [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 79p.

In Brazil, tegumentary leishmaniasis (TL) is highly endemic all over the country even in the big cities. At the same time, HIV/AIDS epidemic is spreading throughout the country reaching medium and small cities. Many studies on visceral leishmaniasis in HIV/AIDS patients are known particularly in the Mediterranean basin where it is considered an opportunistic infection. However, there are few data on TL in HIV/AIDS patients in the international literature. Since the knowledge on clinical manifestations of TL, that are possibly different under immunosuppression due to HIV infection, is essential for the diagnosis of co-infection, this study was carried out in two infectious disease reference centers in the city of São Paulo, Brazil. A retrospective search was performed between 1990 through 2001, and a prospective search from 2002 through 2004. Twelve cases of TL were found in HIV/AIDS patients in which the diagnosis of leishmaniasis was made by detection of parasite directly in and/or in culture of samples from patients or by detection of *Leishmania* antigen by immunohistochemical analysis in tissue samples. Seven of them were from retrospective and five from prospective search. All of them had previous contact with endemic areas for leishmaniasis and 50% of them were endovenous drug users that were all from the retrospective cohort from 1990 through 2001. Presenting mean 77 CD4+ T cell counts/mm<sup>3</sup>, one was classified as C2 and 11 as C3, according to CDC classification of HIV. Leishmanin skin (Montenegro) test was positive in three of seven cases evaluated and 70% of all patients presented serum anti-*Leishmania* antibody. Clinical presentation of TL in the skin and mucosa were diversified, ranging from polymorphic and disseminated lesions (macules, papules, plaques and nodules) to single or multiple ulcers. It is remarkable that four patients, all from prospective cohort presented lesions in genital area, ranging from ulceration in penis to extensive destruction of genital area. All of them were treated with anti-leishmanial drugs and six had adverse effects. In 50% highly active anti-retroviral therapy (HAART) was introduced, but independently of its use 50% presented relapse and 50% died during the follow up period.

Key words: 1.ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME  
2.LEISHMANIASIS CUTANEOUS 3.LEISHMANIASIS  
CUTANEOUS/epidemiology 4.CLINICAL EVOLUTION 5.INFECTION

# **1 - INTRODUÇÃO**

## **1.1 - Epidemiologia**

### **1.1.1 - Leishmanioses**

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero leishmânia, que agrupa um grande número de espécies causadoras de doenças viscerais ou tegumentares (Lainson, Shaw, 1987). Têm sua distribuição mundial ocorrendo basicamente nas zonas tropicais e subtropicais dos cinco continentes (WHO, 2005).

Desjeux (1999) estimou em 350 milhões o número de pessoas expostas ao risco de infecção. Mundialmente, aproximadamente doze milhões de pessoas estariam com leishmaniose e teríamos 1,5 a 2 milhões de casos novos de leishmaniose tegumentar (LT) ao ano (Desjeux, Alvar, 2003). Esses números condizem com a posição de segunda parasitose em importância, após a malária, segundo a Organização Mundial da Saúde.

O Brasil, juntamente com Bolívia e Peru, responde por 90% dos casos de leishmaniose muco-cutânea (LMC) e, juntamente com Síria, Irã, Arábia Saudita, Peru e Afeganistão, por 90% dos casos de leishmaniose cutânea (LC) (WHO, 2000). No país, ocorre leishmaniose em toda sua extensão territorial. As regiões Norte e Nordeste vêm contribuindo com o maior número de casos, que são encontrados numa vasta área do Amazonas à Bahia (SVS, 2005). Observa-se que a LT já é encontrada em todos os estados e seu coeficiente de detecção vem aumentando gradativamente.

Em 1994 foram registrados casos em 1.861 municípios do país e em 2002 se expandiu para 2.302 municípios (CVE, 2005). Em São Paulo o número de casos notificados vem aumentando, chegando a duplicar o número de notificações ao ano no período de 1998 a 2003; entre 1990 e 2004 foram notificados 8.919 casos de LT no estado (CVE, 2005).

O perfil epidemiológico da doença está se modificando. O crescimento da população brasileira, sua urbanização crescente, as alterações no meio ambiente com a presença do homem em áreas antes inabitadas e as migrações contribuem para que, nos últimos anos, se observe o aumento de indivíduos em contato com o parasita e o número crescente de casos em regiões urbanas e periurbanas, inclusive com aumento de número de casos em capitais como Natal, Belo Horizonte e Rio de Janeiro (Kawa, Sabroza, 2002; SVS, 2005).

A principal forma de transmissão da doença é pela picada de inseto, os flebotomíneos (vetor), que no Brasil são do subgênero *Lutzomyia*, que ao picar hospedeiros parasitados como cães, eqüinos, marsupiais, roedores e raposas (que variam na dependência da espécie da leishmânia envolvida) transmitem o parasito ao homem, caracterizando o ciclo antrozoonótico (Lewis, Ward, 1987). Porém outras formas de transmissão são descritas, tal como a transmissão congênita, a transfusional sangüínea (Pearson, Sousa, 1996) e a transmissão por seringa contaminada descrita na região do Mediterrâneo entre usuários de drogas endovenosas na população de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); neste último exemplo o homem funcionaria como reservatório, caracterizando o ciclo antroponótico da doença (Paredes *et al.*, 1997).

Entre as 11 espécies de *Leishmania spp.* consideradas patogênicas ao homem, as mais prevalentes que causam a doença tegumentar no país são *Leishmania (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* (Lainson, Shaw, 1987).

As formas clínicas da leishmaniose tegumentar americana são as mais variadas. Na leishmaniose cutânea (LC), na sua fase aguda, geralmente o quadro se inicia com pápula nos locais da picada do inseto que, basicamente, acometem áreas descobertas do corpo. Em uma ou duas semanas as lesões podem se resolver ou se tornar nódulos, ulcerar e, eventualmente, cicatrizar num período de seis meses a três anos. A úlcera, que pode ser única, geralmente tem bordas elevadas, fundo granuloso e geralmente indolor e pode atingir de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro. Observam-se também outros tipos de lesão como úlcero-crostosa, impetigóide, ectimatóide, úlcero-vegetante e verrucosa crostosa, tuberosa, linquenóide e outras, o que levaria à confundir com outras enfermidades. Nódulos subcutâneos e linfadenopatia podem acompanhar o processo (Gontijo, Carvalho, 2003; Falqueto *et al.*, 2003; Falqueto, Sessa, 2005).

Outra forma cutânea de acometimento é a leishmaniose cutâneo difusa que apresenta um comprometimento dérmico extenso e anergia ao teste intradérmico de Montenegro. Caracteriza-se por nódulos, máculas, pápulas e placas infiltradas em todo o corpo que geralmente não ulceram, não têm acometimento visceral. Inicialmente localizadas, em período variável, de meses a anos, ocorre a disseminação hematogênica do parasito com aparecimento de outras lesões em várias partes do corpo (Puig, Pradinaud, 2003; Falqueto, Sessa, 2005). Tem uma baixa resposta ao tratamento e sua recidiva é freqüente. Sua patogenia está baseada na deficiência imunológica do hospedeiro, isto talvez explique sua alta prevalência em

pacientes com AIDS, e a imunodepressão induzida por determinadas espécies de leishmânia como a *L. amazonensis* (Falqueto, Sessa, 2005; Puig, Pradinaud, 2003).

Na leishmaniose mucosa (LM), a lesão atinge de preferência as vias aéreas superiores. Estima-se que indivíduos que tiveram acometimento de pele prévio têm risco aumentado para a doença, mas muitas vezes não se detecta esta lesão, suspeitando-se de uma infecção subclínica. Posteriormente, evolui para lesão ulcerada com comprometimento da mucosa de nasofaringe, cavidade oral e laringe. Caracteriza-se por comprometimento ora ulcerativo e mutilante ora com aumento de volume das partes moles e hiperemia, mas sem destruição importante, a *L. braziliensis* quase sempre está envolvida. As queixas mais comuns no acometimento nasal são obstrução, epistaxes, rinorréia e crostas; da faringe, odinofagia; da laringe, rouquidão e tosse; da cavidade oral, ferida na boca (Choi, Lerner, 2001; Falqueto, Sessa, 2005).

O comprometimento mucoso contíguo ou concomitante com lesões múltiplas de pele em diferentes estágios de evolução que sugere a disseminação hematogênica do parasita caracteriza a leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM). Apesar da resposta ao teste de Montenegro ser negativa inicialmente e se reverter após a terapêutica em 30% dos pacientes, aparentemente estes não têm qualquer imunossupressão, diferenciando da forma difusa causada pela *L. amazonensis* (Falqueto, Sessa, 2005; Falqueto *et al.*, 2003).

Os dados na literatura relacionados ao comportamento da LT em imunossuprimidos geralmente são associados a relatos de casos. O uso crônico de medicações como corticóides e quimioterápicos associados a doenças como diabetes, neoplasias e transplantados, levaria a supressão do sistema imune do hospedeiro

facilitando a multiplicação do parasito e sua disseminação. Como a evolução da doença está relacionada a resposta imune do hospedeiro, a depressão da resposta celular levaria a disseminação e apresentação atípica das lesões além da falta de resposta ao teste de Montenegro. São descritos casos como os de pacientes transplantados renais com leishmaniose cutânea disseminada (Venencie *et al.*, 1993), leishmaniose dérmica pós Kalazar (Post-kala-azar dermal leishmaniasis-PKDL) (Roustan *et al.*, 1998) e o acometimento visceral e cutâneo concomitante (Gontijo *et al.*, 2002). Em pacientes não transplantados pode-se citar casos como o descrito por Vardy *et al.* (1999), da recidiva de leishmaniose cutânea com um quadro semelhante a esporotricose em um paciente com artrite reumatóide em uso de metotrexato e corticóide.

### **1.1.2 - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)**

Até o ano de 2005 as estimativas são de 40,3 milhões de pessoas convivendo com HIV/AIDS, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS). Ao longo desse mesmo ano, em torno de cinco milhões de pessoas se infectaram e 3,1 milhões morreram devido à infecção apesar da terapia antirretroviral altamente ativa (“Highly Active Antiretroviral Therapy” = HAART) estar disponível nos países de melhor situação econômica. Desde o início da epidemia, o número de mortes atribuídas ao HIV está estimado em mais de 25 milhões. A África e o sudeste asiático são os grandes desafios com taxas crescentes de incidência e prevalência (UNAIDS/WHO, 2005).

O primeiro caso de AIDS conhecido no Brasil foi notificado em São Paulo em 1980. Provavelmente o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi introduzido no

país no final da década de 70, na região sudeste e, posteriormente, se disseminou para as outras regiões. Desde então, até junho de 2005, foram notificados 371.827 casos, concentrados, em sua maioria, nas regiões sul e sudeste. Sua incidência anual teve um acréscimo nos últimos anos de 12,1 em 1994 para 17,2 por 100.000 habitantes em 2004, porém no estado de São Paulo houve um decréscimo de 26,6 para 22,2 por 100.000 habitantes no mesmo período. Com a introdução da HAART em 1996, notou-se uma diminuição na taxa de mortalidade e na prevalência das principais doenças oportunistas, na ordem de 50% em ambos os casos ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), 2005).

O perfil da ocorrência da infecção pelo HIV/AIDS no país mudou na última década. Houve o aumento do número de casos entre os heterossexuais, superando o número de homossexuais e bissexuais a partir de 1994. Outro ponto digno de nota é o aumento substancial do número de mulheres infectadas com uma queda na relação homem/mulher de 23/1 em 1984 para 2/1 em 2000. Vale ressaltar ainda o aumento do número de casos na faixa da população menos escolarizada e, conseqüentemente, o empobrecimento do perfil sócio econômico do portador de HIV/AIDS ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), 2005).

Em São Paulo foram notificados 135.312 casos no período de 1980 a 2004, com uma taxa de incidência de 22,2 por 100.000 habitantes em 2004. A mudança do perfil epidemiológico é retratada no estado com o aumento no número de casos em mulheres e em áreas rurais de cidades do interior (CVE, 2005).

### 1.1.3 - Co-infecção HIV/leishmânia

A co-infecção HIV/leishmânia é descrita em 35 países. Com aproximadamente 2000 casos notificados, 1911 ocorreram na região do Mediterrâneo, principalmente na Espanha, França, Itália e Portugal, onde a leishmaniose visceral (LV) é considerada uma doença emergente que acomete, principalmente, os usuários de drogas endovenosas (UDEV) e de alta prioridade para a OMS (Desjeux, Alvar, 2003). Nessa região, mais de 70% dos casos em adultos de LV estão relacionados a HIV/AIDS e mais de 9% dos casos de AIDS apresentaram co-infecção com leishmânia. A prevalência da LV em pacientes infectados pelo HIV no Mediterrâneo é de 2 a 9%, cerca de 500 vezes maior que nos pacientes não infectados pelo HIV (Gradoni *et al.*, 1993).

Desde 1998, 28 instituições de diversos países, incluindo a região do Mediterrâneo, África e Índia entre outros, estabeleceram uma rede de vigilância que notifica casos novos de co-infecção à OMS numa estratégia de monitoramento, padronização, melhoria nos recursos diagnósticos e manejo dos pacientes. Esta política se iniciou em 1994 quando a OMS instituiu um grupo então com 13 instituições européias na tentativa de monitorar o impacto do agravo (Desjeux, Alvar, 2003).

Rabello *et al.* (2003) analisaram 91 casos no Brasil até 2003, provenientes, em sua maioria, de relatos de casos em congressos. Desses 7% eram UDEV, 91% do sexo masculino e quando a forma clínica foi avaliada, 63% apresentavam a forma tegumentar (20% cutâneo e 43% mucosa ou cutâneo mucosa) e 37% formas viscerais da doença.

Paralelo ao aumento da epidemia do HIV nas pequenas cidades e na zona rural do país, nota-se o aumento da leishmaniose nos grandes conglomerados urbanos (Luz *et al.*, 2001). Assim, presume-se que o número de co-infectados vem aumentando, mas há aparentemente uma sub notificação, pois este aumento não se reflete nos dados publicados. Com isso o Ministério da Saúde e a Coordenação Nacional de DST-AIDS instituíram um grupo de especialistas na tentativa de avaliar e uniformizar a epidemiologia, a definição, o diagnóstico e a terapêutica dos casos de co-infecção HIV/leishmânia no Brasil. Desse grupo resultou a publicação do Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção leishmânia-HIV (Ministério da Saúde, 2003). Este seria o passo inicial na organização de uma rede nacional de vigilância da co-infecção no país.

### **1.2 - Características clínicas da leishmaniose tegumentar em pacientes com HIV/AIDS**

Não há um estudo sistemático em relação a leishmaniose tegumentar em pacientes com HIV/AIDS, uma vez que na região do Mediterrâneo, que é a origem da maioria dos casos notificados e das publicações, a forma visceral é a mais prevalente. Além disso, na literatura são encontradas séries de casos, mas aspectos da epidemiologia, fisiopatogenia e imunologia não são aprofundados.

As manifestações clínicas são muito diversas variando de nódulos que evoluem para lesões ulceradas acompanhadas ou não de linfadenopatias nas formas agudas da leishmaniose cutânea a lesões verrucóides, vegetantes com destruição de mucosas na leishmaniose muco-cutânea. Essas formas são geralmente associadas às espécies do Novo Mundo. As lesões que persistem na forma de nódulos e placas, geralmente não

ulceradas e que podem ter polimorfismo são conhecidas na infecção pela *L. tropica*, espécie do Velho Mundo. Já a forma disseminada com profusão de nódulos, máculas e placas, que raramente ulceram, está associada à *L. amazonensis* e raramente à *L. aethiopica*. Pápulas eritematosas e máculas e nódulos subcutâneos, às vezes violáceos semelhantes aos encontrados na leishmaniose dérmica pós Kalazar (PKDL), encontrada na Índia e África, foram descritas em pacientes com leishmaniose visceral (LV) e disseminação cutânea (Puig, Pradinaud, 2003).

Num estudo de caso controle com nove pacientes com co-infecção HIV/leishmaniose tegumentar na Guiana Francesa, Couppie *et al.* (2004) apresentaram pacientes portadores de leishmaniose cutânea em sua maioria, com maior taxa de recorrência e re-infecção e menor taxa de cura, após terapêutica com pentamidina, em relação aos 27 pacientes não infectados pelo HIV.

### **1.3 - Diagnóstico da leishmaniose tegumentar em pacientes portadores de HIV/AIDS**

Não sendo freqüente na Europa, são escassos os dados na literatura mundial sobre o diagnóstico da leishmaniose tegumentar no paciente infectado pelo HIV/AIDS. Os testes sorológicos e o teste de Montenegro, não têm sua sensibilidade e especificidade consistentemente avaliadas, tanto dentro quanto fora do Brasil.

Mantém-se como imprescindível o estudo anátomo-patológico das lesões tegumentares na tentativa de detectar o parasito, tanto na pesquisa direta quanto na detecção de antígenos por técnica imunohistoquímica, uma vez que já foram encontradas amastigotas em lesões atípicas ou semelhantes a sarcoma de Kaposi, herpes zoster, angiomatose bacilar e dermatofibromas (Puig, Pradinaud, 2003). A

identificação da espécie também tem sido negligenciada, atestada pelo fato de somente em 12 casos dos 91 apresentados por Rabello *et al.* (2003) houve a identificação da leishmânia até o nível de subgênero.

## 2 - JUSTIFICATIVA

Em sua grande maioria, os casos de co-infecção leishmânia e HIV relatados ocorrem no sudoeste europeu, especificamente na França, Portugal, Itália e Espanha. Nessa região a forma de maior acometimento é a visceral e o usuário de drogas ilícitas injetáveis é o seu principal foco (Desjeux P, Alvar, 1997).

Sua incidência vem aumentando em regiões como África, Índia e em outras áreas do globo onde os dois agravos se sobrepõem. Por outro lado, graças ao uso da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), espera-se uma diminuição da incidência da co-infecção no sudoeste europeu (Desjeux, Alvar, 2003).

Na literatura mundial existem poucos dados acerca da leishmaniose tegumentar no paciente infectado pelo HIV, há poucos artigos em sua maioria relatos de casos. Além disso, as séries incluem um número reduzido de casos evidenciando a lacuna no conhecimento, com informações escassas relativas às características e particularidades da co-infecção (Couppie *et al.*, 2004).

O Brasil é altamente endêmico para a leishmaniose tegumentar a qual está presente em todo o território, inclusive em zonas urbanas e suburbanas. Aliado a esse processo, a infecção pelo HIV está cada vez mais presente nas pequenas cidades e zonas rurais ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)). O estudo da co-infecção leishmânia/HIV no país acontece de forma errática em publicações científicas ou de forma informal em comunicados e apresentações em congressos. Apenas recentemente foi reunida uma série de 91 casos onde se tentou sintetizar as características da doença em nosso país. Nessa série o comprometimento tegumentar respondeu por 63% dos casos (Rabello

*et al.*, 2003). Isso contrasta com a maior parte dos dados da literatura mundial, onde o comprometimento visceral é o mais preponderante. Porém a avaliação da LT nos pacientes portadores de HIV/AIDS, inclusive com a descrição do comprometimento, sua forma e abrangência não ocorre, gerando uma lacuna no conhecimento do acometimento tegumentar da leishmânia no paciente portador de HIV/AIDS no país. Na tentativa de contribuir na análise do acometimento tegumentar na co-infecção leishmânia/HIV, neste estudo, propõe-se analisar aspectos clínicos e epidemiológicos de uma série de casos do nosso meio.

### **3 - OBJETIVOS**

#### **3.1 - Objetivo geral**

- Descrever os aspectos epidemiológicos e as manifestações clínicas da leishmaniose tegumentar em pacientes infectados pelo HIV.

#### **3.2 - Objetivos específicos**

- Identificar por critérios clínicos e parasitológicos os pacientes infectados pelo HIV com leishmaniose tegumentar.
- Descrever aspectos epidemiológicos, clínicos, da imunidade, do diagnóstico e a resposta terapêutica dos pacientes infectados pelo HIV com leishmaniose tegumentar.

## 4 - MÉTODOS

Fizeram parte deste estudo pacientes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e do Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias (DMIP) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) no período de 1990 a 2004.

Duas formas distintas de busca foram realizadas:

- No IIER foi realizada busca no Serviço de Arquivo Médico (SAME) e na base de dados da Empresa de Processamento de Dados do Estado de São Paulo (PRODESP) por casos de co-infecção ocorridos entre janeiro de 1990 a dezembro de 2001.
- No período de janeiro de 2002 a fevereiro de 2004 foi realizada busca ativa de casos de co-infecção nas várias unidades do serviço e busca passiva no Ambulatório de Leishmanioses do HC.

Todos os pacientes tinham diagnóstico sorológico de infecção pelo HIV por dois testes ELISA distintos e confirmado por Western-Blot em acordo com as determinações da Coordenação Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde. Os pacientes foram classificados segundo critérios do “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) para AIDS. As contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> foram realizados por citometria de fluxo assim como a determinação de carga viral de HIV

pela reação em cadeia da polimerase quantitativo<sup>1</sup> dentro da rotina de avaliação laboratorial dos pacientes com HIV.

Foi considerado caso de co-infecção HIV/leishmaniose tegumentar aquele em que foi encontrada *Leishmania spp* na pesquisa direta no material da lesão e/ou detecção de antígeno de leishmânia por método de imunohistoquímica em amostra de paciente com infecção pelo HIV.

A população alvo para a busca ativa de casos de co-infecção foi a de pacientes maiores de 18 anos de idade procedentes de área endêmica para leishmaniose que apresentassem ou não um dos seguintes sinais ou sintomas: lesão mucosa e/ou cutânea sugestiva de leishmaniose, pancitopenia (hemoglobina < 9 mg/dl, leucócitos < 5.000 células/ $\mu$ l e plaquetas < 150.000/ $\mu$ l) ou presença de adenomegalia (duas cadeias ou mais comprometidas), ou presença de dois ou mais dos seguintes achados quais sejam: febre (> 37,8°C) com duração maior que 15 dias, hepatomegalia, esplenomegalia e ou bicitopenia (diminuição de duas séries celulares). Nesta busca, tanto pacientes com leishmaniose visceral como tegumentar foram identificados, dos quais incluímos os cinco que apresentavam a forma tegumentar.

A participação dos pacientes no estudo foi voluntária e foram incluídos após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Informado (Anexo 1).

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições envolvidas.

Os dados obtidos foram organizados em questionário padrão para todos os casos com informações acerca de dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (Anexo 2).

---

<sup>1</sup> Roche

## 4.1 - Sorologia para leishmaniose

### 4.1.1 - Detecção de anticorpos anti-leishmânia pela técnica de ELISA

Microplacas de poliestireno<sup>2</sup> foram sensibilizadas com antígeno total de *leishmania major-like* diluídos em tampão carbonato-bicarbonato 0,06M, pH 9,6 por 18 horas em câmara úmida a 4°C. A seguir foram lavadas duas vezes por 10 minutos com a solução salina tamponada com fosfato (“phosphate buffered saline” = PBS) 0,01M, pH 7,2, contendo 0,05% de “tween-20” (PBS-T 20) e bloqueadas com leite desnatado 5% em PBS por duas horas em câmara úmida a 37°C. Após novo ciclo de lavagens, foram adicionados 50 µl dos soros diluídos a 1/50 em solução de leite a 1% PBS-T 20. Após incubação por 60 minutos a 37°C em câmara úmida, as placas foram lavadas com PBS-T 20 e adicionados 50 µl/poço de conjugado peroxidase anti-IgG humano<sup>3</sup> na diluição 1:750 em solução de leite 1% em PBS e feita incubação em estufa a 37°C por 60 minutos em câmara úmida. Após lavagem com PBS-T 20 foram adicionados 50 µl/poço de solução de 0,005% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e 0,08 g% de ácido 5 aminosalicílico<sup>4</sup>. Após incubação por 60 minutos em câmara úmida, à temperatura ambiente, protegida da luz, a reação enzimática foi interrompida pela adição de 25 µl/poço de NaOH 1M e as placas foram lidas na absorbância de 450 nm<sup>5</sup>. Todos os soros foram diluídos em duplicata, sendo calculada a média aritmética de cada observação dos soros positivos e controles negativos. O limiar de reatividade

---

<sup>2</sup> Costar, EUA

<sup>3</sup> Biolab Diagnóstica S.A, Brasil

<sup>4</sup> Aldrich Chemical Company, NC, EUA

<sup>5</sup> Titertek Multiskan, EUA

de cada soro positivo foi calculado levando-se em consideração a média aritmética obtida na diluição de 1:50 dos soros controles negativos mais dois desvios padrão.

#### **4.1.2 - Detecção de anticorpos IgG anti-leishmânia por teste de imunofluorescência indireta**

A detecção de anticorpos IgG anti-leishmânia no soro foi realizado utilizando lâminas com promastigotas de *leishmania major-like* fixadas. Foi adicionado soro diluído em salina tamponada com fosfato 0,01 M, pH 7,2 (“phosphate-buffered saline” = PBS) a partir de 1/40, incubado por 60 minutos a 37°C, posteriormente foi adicionado anticorpo de carneiro anti-IgG humana conjugado com fluoresceína (Fluoline G da bioMérieux Brasil S.A.) diluído a 1:200 em azul de Evans a 4mg% e incubado por 60 minutos. A cada etapa foram feitas lavagens por 10 minutos com PBS. As lâminas foram montadas com glicerina tamponada com carbonato-bicarbonato, pH 8,5 e a leitura efetuada em microscópio de fluorescência (Zeiss, Alemanha).

#### **4.2 - Biópsias**

As biópsias das lesões tegumentares foram realizadas nos locais onde era suspeito o acometimento por leishmânia. O exame histopatológico de rotina foi realizado nos laboratórios patologia do IIER e HC com o uso das colorações de Hematoxilina-eosina, Grocott, Giemsa e Ziehl Nilseen. Além das colorações, foi realizada a pesquisa de antígeno de leishmânia pela técnica de imunohistoquímica.

#### 4.2.1 - Imunohistoquímica para detecção de antígeno de leishmânia

As lâminas foram tratadas em forno de microondas, potência máxima, em solução Tris-HCl, pH 1,0, sucessivamente por 10 e 5 minutos. Após lavagem com solução de PBS, a seguir foram utilizados reagentes do “Blocking Kit” segundo o protocolo do fabricante, seguidos de lavagem em PBS. O bloqueio de reações inespecíficas para detecção de antígeno de leishmânia foi realizado com soro de cabra (1:20). Em seguida as lâminas foram incubadas em atmosfera úmida “overnight”, a 4°C com o anticorpo primário (anticorpo de camundongo anti-*Leishmania (V.) amazonensis* 1:1600). Seqüencialmente foram realizadas as etapas de amplificação da reação utilizando o sistema “Catalyzed Signal Amplification” (CSA), peroxidase. O anticorpo de ligação desse sistema foi substituído pelo anticorpo de cabra anticamundongo biotilado (1:1600). As amostras foram incubadas em atmosfera úmida a 37°C intercaladas por lavagens em PBS e a revelação foi feita com 0,3 mg/ml de 3,3'-diaminobenzidina em PBS com 0,06% de peróxido de hidrogênio e contracoloração com hematoxilina de Harrys.

## 5 - RESULTADOS

Foram encontrados 12 casos de pacientes portadores de HIV/AIDS com acometimento tegumentar pela leishmaniose. No estudo retrospectivo em que pacientes, de janeiro de 1990 a dezembro de 2001, foram arrolados na base de dados do Serviço de Arquivo Médico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, observaram-se sete casos de co-infecção. No estudo prospectivo, foi realizada busca ativa no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e busca passiva no Ambulatório de Leishmanioses do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, encontraram-se cinco casos de co-infecção (Tabela 1).

**Tabela 1 - Origem dos pacientes**

INSTITUIÇÃO	NÚMERO
Instituto de Infectologia Emílio Ribas	
SAME <sup>(1)</sup> (1990-2001)	7
Outros setores (2002-2004)	4
Hospital das Clínicas	
Ambulatório de Leishmanioses (2002-2004)	1
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>

(1) SAME: Serviço de Arquivo Médico

Em relação às características demográficas dos pacientes, observa-se que do total de 12 pacientes, 75% eram do sexo masculino, tinham em média 38 anos e mediana de 36 anos. O usuário de drogas injetáveis ilícitas correspondeu a 50% dos casos conforme a Tabela 2. Vale ressaltar que todos os usuários de drogas injetáveis ilícitas foram identificados no período de 1990 a 2001, no estudo retrospectivo (Tabela 2).

**Tabela 2 - Sexo, idade e fator de exposição para o HIV**

PACIENTES	SEXO	IDADE <sup>(1)</sup>	FATOR DE EXPOSIÇÃO PARA O HIV
1	Fem	26	UDEV <sup>(2)</sup>
2	Masc	25	UDEV
3	Masc	31	UDEV/Bissexual
4	Masc	36	Bissexual
5	Fem	26	UDEV
6	Masc	32	UDEV
7	Masc	36	Bissexual/UDEV/Transf <sup>(3)</sup>
8	Masc	49	Bissexual
9	Masc	46	Bissexual
10	Masc	51	Heterossexual
11	Masc	30	Heterossexual
12	Fem	64	Heterossexual

(1) Idade em anos no diagnóstico da co-infecção

(2) UDEV: Usuário de Drogas Endovenosas

(3) Transf: Transfusão sanguínea

Quando observa-se a epidemiologia para leishmaniose, verifica-se que todos os pacientes estiveram em áreas onde ocorre a transmissão da doença, o tempo de permanência nessa área variou de três dias a 36 anos com uma mediana de três anos. Chama a atenção o oitavo paciente que permaneceu apenas 15 dias na região do Vale do Ribeira e em Praia Grande. Seis pacientes eram naturais de outros estados e apenas dois nasceram na cidade de São Paulo. A cidade de São Paulo foi a procedência recente de 58% dos pacientes e os demais se encontravam em cidades do interior do estado (Tabela 3).

Cinco pacientes tiveram antecedentes de leishmaniose tegumentar. Conforme a Tabela 4, o paciente número um teve um episódio de LC outro de LCM, o paciente número dois teve dois episódios de LCM e os paciente número 11 e 12 tiveram um episódio de LC e LM, respectivamente. A relação temporal entre o diagnóstico de infecção pelo HIV e o diagnóstico de leishmaniose tegumentar estão na Tabela 5. Observa-se uma variação no momento do diagnóstico da leishmaniose que variou de seis anos a dois meses após e de um ano a 10 meses antes do diagnóstico de infecção pelo HIV.

A forma clínica de leishmaniose tegumentar mais freqüente foi a leishmaniose cutâneo-mucosa com 50% dos casos seguida da leishmaniose mucosa com 33% e a leishmaniose cutânea com 17%. Os pacientes com acometimento de mucosa apresentaram úlcera em mucosa nasal em sete casos (67%) sendo que em quatro destes havia o comprometimento de septo nasal com a perfuração, em seguida a ulceração em palato geralmente única com intenso infiltrado em seis pacientes (Figura 1), as ulcerações múltiplas em lábio e em orofaringe ocorreram em dois casos (Figura 2).

Um aspecto que nos chamou a atenção foi que quatro pacientes, todos da série de 2002 a 2004, apresentaram comprometimento genital, que não é achado usual no quadro clínico da LT, três tiveram ulceração em pênis, um associado a três úlceras com bordos elevados em escroto, outro associado a nódulo arroxeadado em pênis e úlcera escrotal e o terceiro com extensa úlcera acometendo escroto e pele circunvizinha com fundo sujo e secreção fétida (Figura 3), a paciente do sexo feminino com acometimento genital apresentou uma úlcera única superficial em grandes lábios.

Quando avaliamos o comprometimento cutâneo, encontramos um grande polimorfismo das lesões, três pacientes apresentaram pápulas disseminadas em todo o corpo que variaram de coloração (eritematosas, acastanhadas e arroxeadas) (Figura 4), placas eritematosas infiltradas disseminadas acompanharam dois destes casos (Figura 5), inclusive com acometimento de face (Figura 6), três pacientes apresentaram nódulos subcutâneos, em dois deles disseminados (Figura 7) e no terceiro limitados ao membro superior esquerdo. Apenas um paciente da série retrospectiva apresentou lesões ulceradas difusas, um outro paciente também desta série apresentou duas lesões em maléolo esquerdo e supra orbital esquerdo. Três outros pacientes, da série prospectiva, apresentaram úlceras únicas, um em membro inferior direito (tornozelo) (Figura 8), outro em braço direito de aproximadamente oito centímetros com pequenas ulcerações puntiformes ao redor, o terceiro apresentou extensa úlcera em dorso de mão esquerda de bordos bem delimitados de cerca de 10 centímetros de diâmetro (Figura 9). Vale a pena ressaltar que houve a concomitância das lesões, com exceção do paciente número três que apresentou lesão ulcerada única em lábio, o sétimo paciente que apresentou lesão ulcerada única em

narina e o décimo primeiro paciente que apresentou lesão ulcerada única em braço direito (Tabela 6).

**Figura 1 - Úlcera de cerca de três centímetros em palato**



**Figura 2 - Lesões infiltradas em face, narina e ulcerada em lábios e palato**



**Figura 3 - Lesão ulcerada extensa em pênis, escroto e pele circundante**



**Figura 4 - Pápulas disseminadas em tronco**



**Figura 5 - Placas infiltradas em membros inferiores**



**Figura 6 - Placas infiltradas em face**



**Figura 7 - Placas e nódulos disseminados em tronco e membros superiores**



**Figura 8 - Úlcera em membro inferior**



**Figura 9 - Úlcera em mão esquerda com exposição de tecido subcutâneo**



**Tabela 3 - Pacientes Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: lugar de nascimento, procedências remotas e recente e contato com área endêmica para leishmaniose**

PACIENTES	LUGAR DE NASCIMENTO		ÁREAS VISITADAS POR MAIS DE 8 DIAS		PROCEDÊNCIA RECENTE		TEMPO APROXIMADO DE PERMANÊNCIA EM	TEMPO FORA DE ÁREA ENDÊMICA <sup>(2)</sup>
	Cidade	UF	Local	UF	Cidade	UF	ÁREAS ENDÊMICAS <sup>(1)</sup>	
1	DND	AL	Pontes Lacerda	MT, AL	São Paulo	SP	14	16
2	Urânia	SP	Votuporanga Goiânia	SP GO	Votuporanga	SP	3 23	-
3	São Paulo	SP	Londrina	PR	São Paulo	SP	1	31
4	Rio de Janeiro	RJ	DND	DND	São Paulo	SP	DND	1
5	DND	RO	Vários locais esporadicamente	RO RR	Suzano	SP	24	5
6	Guarujá	SP	Guarujá	SP	Guarujá	SP	26	-
7	São Paulo	SP	Cuiabá Mongaguá	MS SP	São Paulo	SP	3 <sup>(3)</sup> 3	40
8	São Paulo	SP	Vale do Ribeira Praia Grande	PR SP	São Paulo	SP	15 <sup>(3)</sup>	2
9	São Miguel dos Campos	AL	Pouso Alegre Araçatuba, Botucatu	MG SP	São Paulo Franco da Rocha	SP	15	1
10	Jacareí	SP	Paulínia, Bom Jesus	SP	São Paulo	SP	2,5	1,5
11	Pinheiro	MA	Redenção, Tucumã	PA	São Paulo	SP	25	3
12	Interior	MG	Vários locais esporadicamente	MG	Suzano	SP	14	50

(1) Tempo em anos; (2) Tempo em meses; (3) Tempo em dias; DND: Dados Não Disponíveis

**Tabela 4 - Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: história prévia de leishmaniose, forma clínica no diagnóstico de infecção pelo HIV, tempo desde o último episódio**

<b>PACIENTE</b>	<b>Nº DE EPISÓDIOS DE LEISHMANIOSE PREGRESSA</b>	<b>FORMA CLÍNICA NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV</b>	<b>TEMPO DESDE O ÚLTIMO EPISÓDIO<sup>(1)</sup></b>
1	1LC 1LCM	LM	1
2	2LCM	LCM	3
3	-	LCM	-
4	-	LC	-
5	-	LM	-
6	-	LM	-
7	-	LM	-
8	-	LCM	-
9	-	LCM	-
10	-	LCM	-
11	LC	LC	9 <sup>(2)</sup>
12	LM	LCM	1

(1) em anos

(2) em meses

LC: Leishmaniose Cutânea

LCM: Leishmaniose Cutânea e Mucosa

LM: Leishmaniose Mucosa

**Tabela 5 - Relação temporal entre o diagnóstico de leishmaniose e infecção pelo HIV**

PACIENTE	ANTECEDENTE DE LEISHMANIOSE (Nº DE EPISÓDIOS)	MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE EM RELAÇÃO AO DO HIV (EM ANOS)		
		Antes	Concomitante	Depois
1	1LC 1LCM	-	x	-
2	2LCM	1	-	-
3	-	-	x	-
4	-	-	-	6
5	-	-	-	5
6	-	-	x	-
7	-	-	-	3
8	-	-	x	-
9	-	-	-	2 <sup>(1)</sup>
10	-	-	-	3 <sup>(1)</sup>
11	LC	-	x	-
12	LM	10 <sup>(1)</sup>	-	-

(1) tempo em meses

LC: Leishmaniose Cutânea

LCM: Leishmaniose Cutânea e Mucosa

LM: Leishmaniose Mucosa

**Tabela 6 - Pacientes co-infectados por HIV e leishmania: descrição das lesões em pele e mucosa e sua localização**

PACIENTES	ANO DE DIAGNÓSTICO DE HIV E LEISHMANIOSE	FORMA DE LEISHMANIOSE	LESÃO CUTÂNEA	LESÃO MUCOSA	LESÃO GENITAL
1	1992	LM	-	lesão ulcerada em palato duro e narina	-
2	1992	LCM	lesões ulceradas difusas	úlceras nas narinas	-
3	1993	LCM	-	lesão ulcerada em lábio	-
4	1996	LC	úlceras em maléolo esquerdo, supra orbital esquerdo	-	-
5	1995	LM	-	lesão ulcerada em palato	-
6	1995	LM	-	lesão ulcerada em palato e narina	-
7	1996	LM	-	úlceras nas narinas	-
8	2003	LCM	úlceras amplas em superfície de mão esquerda e em região suprapúbica comprometendo TCSC, lesões nodulares em braço e antebraço esquerdo	úlceras em septo nasal e palato duro	extensa úlcera em pênis e escroto

*continua*

*conclusão*

PACIENTES	ANO DE DIAGNÓSTICO DE HIV E LEISHMANIOSE	FORMA DE LEISHMANIOSE	LESÃO CUTÂNEA	LESÃO MUCOSA	LESÃO GENITAL
9	2002	LCM	lesões polimórficas disseminadas em todo o corpo, consistentes em pápulas, nódulos e placas. Úlcera única em MID	úlceras em orofaringe, palato e septo nasal	três úlceras de bordos elevados em escroto, úlcera única em pênis
10	2002	LCM	lesões polimórficas disseminadas em todo o corpo, predominando em tronco e membros superiores, consistentes em nódulos e pápulas eritematosas e acastanhadas. Placas eritematosas em rosto	úlceras em orofaringe, palato e septo nasal	úlcera e nódulo arroxeados em pênis, úlcera escrotal
11	2002	LC	úlcera única em braço direito com duas lesões satélites perilesionais	-	-
12	2002	LCM	infiltração de aspecto violáceo perinasal e perioral com edema, pápulas arroxeadas em tórax	úlcera em septo nasal e lábio superior	úlcera superficial em grandes lábios

MID: Membro Inferior Direito

TCSC: Tecido Celular Subcutâneo

LC: Leishmaniose Cutânea

LCM: Leishmaniose Cutânea e Mucosa

LM: Leishmaniose Mucosa

## 5.1 - Diagnóstico

Dos 12 pacientes com co-infecção, sete realizaram a reação de Montenegro sendo que esta foi positiva em 42% dos casos. Devido ao resultado do teste (12, 15 e 17mm) foram considerados fortes reatores.

Todos os pacientes foram submetidos ao exame histopatológico das lesões tegumentares juntamente com a pesquisa direta de amastigotas. A detecção de parasitos foi positiva em 83%, inclusive em uma biópsia de lesão genital. Naqueles em que não foi encontrado o parasito via pesquisa direta, que ocorreu em dois casos, a detecção de antígenos de leishmânia por reação imunohistoquímica definiu o diagnóstico. Em outros três pacientes também foi realizada a reação, totalizando cinco com uma positividade de 100%. Foi realizada reação de polimerase em cadeia (“polimerase chain reaction” = PCR) para detecção de produto de leishmânia e a cultura de leishmânia em dois casos com uma positividade de 100% e 50% respectivamente. No caso em que foi positiva a cultura, posteriormente foi identificado o parasita como *L. braziliensis*. A sorologia para leishmaniose foi realizada em dez casos com uma positividade de 70% com títulos que variaram de 1/16 a 1/640. Os dados relativos aos testes diagnósticos para leishmaniose estão na Tabela 7 e resumidos na Tabela 8.

### 5.1.1 - Estadiamento da infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>

No que diz respeito ao estadiamento da infecção pelo HIV, seguindo os critérios do CDC, 11 pacientes foram classificados na categoria C3 e um na categoria C2.

Todos os pacientes apresentaram doenças oportunistas definidoras de AIDS. A contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, no momento do diagnóstico da leishmaniose, teve uma média de 77 cel/mm<sup>3</sup> e mediana de 63 cel/mm<sup>3</sup> e linfócitos T CD8<sup>+</sup> uma média de 519 cel/mm<sup>3</sup> e mediana de 526 cel/mm<sup>3</sup>. A contagem individual de cada paciente está na Tabela 9.

Não observamos correlação entre a positividade da sorologia para leishmaniose e as médias ou medianas da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ou T CD8<sup>+</sup> (Tabela 10).

**Tabela 7 - Testes diagnósticos para leishmaniose tegumentar**

LEISHMANIOSE	FORMA CLÍNICA	CASOS											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		LM	LCM	LM	LC	LM	LM	LM	LCM	LCM	LCM	LC	LCM
Testes para leishmaniose	Sorologia - IFI / ELISA	1/64	1/128	-	NR	1/64	NR	16	-	1/640	1/320	-	1/320
	Reação de Montenegro (mm)	-	NR	-	NR	-	-	NR	NR	15	17	NR	12
	Local	pele	pele	pele	pele	mucosa palato	pele	pele	pele genitais	pele	pele	pele	pele mucosa
Biópsia	Pesquisa Direta	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	Imunohistoquímica	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	+	+	+	+	NR
	PCR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	+
	Cultura	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	+	NR	NR	NR

LM: Leishmaniose Mucosa; LC: Leishmaniose Cutânea; LCM: Leishmaniose Cutânea e Mucosa; PD: Pesquisa Direta  
 +: presente/positivo; -: ausente/negativo; NR: Não Realizado

**Tabela 8 - Resumo dos exames para diagnóstico de leishmaniose**

<b>EXAMES</b>	<b>NÃO REALIZADO</b>	<b>POSITIVO</b>	<b>NEGATIVO</b>
Testes para leishmaniose			
Sorologia - IFI / ELISA	2	7	3
Reação de Montenegro	5	3	4
Biópsia			
Pesquisa Direta	-	10	2
Imunohistoquímica	7	5	-
PCR	10	2	-
Cultura	10	1	1

**Tabela 9 - Contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> em pacientes com HIV e leishmaniose tegumentar**

LEISHMANIOSE FORMA CLÍNICA	CASOS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	LM	LCM	LM	LC	LM	LM	LM	LCM	LCM	LCM	LC	LCM
Linfócitos T CD4 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	258	25	66	8	81	93	63	51	23	65	135	56
Linfócitos T CD8 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	415	95	902	373	1038	557	683	233	122	526	283	998

LM: Leishmaniose Mucosa

LC: Leishmaniose Cutânea

LCM: Leishmaniose Cutânea e Mucosa

**Tabela 10 - Estadiamento da infecção por HIV, status da sorologia para leishmaniose, média e mediana da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>**

NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	12			
	Positiva	Negativa	NR	
Sorologia para leishmaniose IFI / ELISA	7	3	2	
Classificação CDC	C3	6	3	2
	C2	1	-	-
Linfócitos T CD4 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	Média	82	84	51
	Mediana	63	66	*
Linfócitos T CD8 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	Média	554	473	465
	Mediana	526	283	*

\* mediana não calculada

NR: Não-Realizado

### 5.1.2 - Doenças oportunistas e sinais e sintomas

Todos os pacientes apresentaram doenças oportunistas, a mais prevalente foi a tuberculose em 42% dos casos, seguida da toxoplasmose do sistema nervoso central, candidíase com 33%, pneumocistose com 25% e retinite por citomegalovírus em 17% (Tabela 11). Em relação aos sinais e sintomas, febre em 80% dos casos, adenomegalia em 58%, hepatomegalia em 42% e esplenomegalia em 17% foram os sinais mais comuns (Tabela 12).

O paciente número nove inicialmente teve o diagnóstico de histoplasmose disseminada dificultando o diagnóstico de LCM que foi confirmado após a sorologia para leishmânia positiva e a cultura de pele positiva para *L.braziliensis*.

**Tabela 11 - Pacientes X Doenças Oportunistas**

<b>PACIENTE</b>	<b>DOENÇA OPORTUNISTA</b>	<b>ANO</b>
1	Neurotoxoplasmose	1992
	Tuberculose	1992
2	Candidíase oral	1995
	Micobacteriose cutânea	1995
3	Herpes zoster	1993
	CMV ocular, esôfago	1995
	Pneumocistose	1995
	Tuberculose	1995
	Neurotoxoplasmose	1995
4	Herpes zoster	1992
	CMV ocular	1994
	Tuberculose gânglionar	1994
5	Histoplasmose	1995
	Neurotoxoplasmose	1998
6	Neurotoxoplasmose	2001
7	Pneumocistose	1993
	Candidíase oro-esofágica	2003
8	Candidíase oro-esofágica	2003
9	Tuberculose	2002
10	Sarcoma de Kaposi gástrico	2002
11	Candidíase oro-esofágica	2002
12	Pneumocistose	2002
	CMV	2002

CMV: Citomegalovirose

**Tabela 12 - Pacientes co-infectados por HIV e leishmânia: sinais clínicos**

LEISHMANIOSE	CASOS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	LM	LCM	LM	LC	LM	LM	LM	LCM	LCM	LCM	LC	LCM
Sinais												
Febre	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Esplenomegalia (cm*)	-	5	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatomegalia (cm*)	4	2	3	-	-	-	3	-	-	-	-	3
Adenomegalia - cadeia	Cervical	Cervical	Cervical	-	Cerv. Áxil.	-	Cervical	Cerv. Áxil.	-	Cervical	-	-

\* a partir do rebordo costal

+: presente

## **5.2 - Terapêutica**

### **5.2.1 - Terapêutica específica para o HIV**

Apesar da terapia antirretroviral potente estar disponível no país desde 1996, 50% dos pacientes, em sua maioria concentrados na série de 1990 a 2001, não fizeram uso da terapêutica. O óbito antes de 1996 e a falta de condições clínicas mínimas para o uso da medicação foram os fatores determinantes para essa taxa.

### **5.2.2 - Terapêutica específica para a leishmaniose**

O antimônio pentavalente foi a medicação de primeira escolha no tratamento em 50% dos pacientes, seguido da Anfotericina B em 42% e Anfotericina B lipídica em 8%. Os efeitos adversos relacionados ao uso da terapêutica anti-leishmânia, ocorreram em 50% dos casos sendo feita a troca da medicação em todos eles. Alterações cardiológicas foram as mais frequentes (50%), seguidas da insuficiência renal aguda (33%). Em um caso o motivo da troca não ficou explicitado no prontuário, avaliando os exames deste paciente pode-se presumir que a piora da função renal foi o que precipitou a troca.

## **5.3 - Evolução e Desfecho**

A evolução dos casos para a cura ou recidiva da leishmaniose se mostrou independente da terapêutica empregada, tanto a antirretroviral quanto a específica

para leishmânia. Inicialmente todos os casos obtiveram cicatrização da lesão, exceção daqueles que evoluíram para o óbito durante o curso da leishmaniose (16%) um deles estava na recidiva de episódios de leishmaniose pregressos ao diagnóstico da infecção pelo HIV. Somando aos demais casos encontra-se uma taxa de recidiva de 50%. Os dados relativos à terapêutica e evolução estão na Tabela 13.

**Tabela 13 - Apresentação, tratamento, efeitos adversos e evolução de pacientes co-infectados**

<b>PACIENTE</b>	<b>APRESENTAÇÃO DA LEISHMANIOSE NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV</b>	<b>TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE</b>	<b>USO DE HAART</b>	<b>EVENTOS ADVERSOS COM TRATAMENTO</b>	<b>EVOLUÇÃO</b>	<b>RECIDIVA</b>
1	LM	Glucantime	não	não	cicatrização	sim
2	LCM	Anfotericina B	não	não	cicatrização	sim
3	LM	Glucantime	não	não	cicatrização	não
4	LC	Anfotericina B	não	IRA / Glucantime	cicatrização	não
5	LM	Glucantime	sim	Extrasístoles / Itraconazol	cicatrização	não
6	LM	Anfotericina B	sim	AnfoB / Fluco	cicatrização	não
7	LM	Glucantime	sim	Extrasístoles / Cetoconazol	cicatrização	não
8	LCM	Anfotericina B	não	IRA / Glucantime / Anfotericina B Lipídica	óbito <sup>(1)</sup>	não
9	LCM	Glucantime	sim	não	cicatrização	sim
10	LCM	Anfotericina B	sim	não	cicatrização	sim
11	LC	Anfotericina B Lipídica	sim	não	cicatrização	sim
12	LCM	Glucantime	sim	Arritmia / Anfo B	óbito <sup>(1)</sup>	sim

(1) em curso da leishmaniose

LM: Leishmaniose Mucosa; LCM: Leshmaniose Cutânea e Mucosa; LC: Leishmaniose Cutânea; IRA: Insuficiência Renal Aguda

As contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e linfócitos T CD8<sup>+</sup>, naqueles pacientes que não usaram HAART evoluiu com decréscimo. Nos que fizeram uso da terapêutica, com exceção de um paciente que evoluiu para o óbito logo após a instituição da terapia, todos evoluíram com acréscimo nos níveis. Em dois casos não foi possível verificar a evolução das contagens pela ausência de dados.

Com relação aos antirretrovirais instituídos, com a evolução da terapêutica observa-se o uso de monoterapia, terapia dupla e a combinação de drogas que se configurou chamar de HAART. Mesmo com uso da terapêutica, os pacientes apresentaram as mais variadas doenças oportunistas.

Quando a forma de leishmaniose na recidiva é avaliada, percebe-se que à exceção de um paciente, que teve o primeiro episódio de leishmaniose mucosa e as recidivas na forma leishmaniose cutâneo-mucosa, todos recidivaram na mesma forma que seu episódio inicial.

A mortalidade foi de 50% até o fechamento do estudo. Um paciente abandonou o acompanhamento dessa forma seu desfecho não é conhecido. Quatro pacientes estão em acompanhamento ambulatorial, desses, três são da série de 2002 a 2004. As *causas mortis* foram levantadas de acordo com os atestados de óbito e, em apenas um caso, a necrópsia. No relato a forma da doença é classificada como cutâneo-difusa e não foram encontradas amastigotas em vísceras. Em dois outros casos a leishmaniose está citada no atestado e nos demais não foi mencionada. A pneumonia esteve relacionada a 50% dos óbitos sendo que em um dos casos o agente foi determinado como o *Pneumocystis carinii* e a toxoplasmose de SNC a 33%. Os dados referentes à evolução e ao desfecho estão organizados na Tabela 14.

**Tabela 14 - Ano de diagnóstico da infecção pelo HIV, forma clínica e ano do diagnóstico de leishmaniose, contagem linfócitos T CD4<sup>+</sup> e linfócitos T CD8<sup>+</sup>, terapêutica antirretroviral, doenças oportunistas, recidiva e desfecho**

PACIENTE	DIAG. SIDA (ANO)	FORMA LEISH (ANO)	LINFÓCITOS T CD4 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	LINFÓCITOS T CD8 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL	DOENÇAS OPORTUNISTAS (ANO)	RECIDIVA/FORMA CLÍNICA (ANO)	DESFECHO
1	1992	LM (1992)	258 (1992) 234 (1995)	415 (1992) 398 (1995)	-	NTX (1992) TBC (1992)	LCM (1995)	óbito (1996), BCP hospitalar
2	1988	LCM (1987)	25 (1995)	148 (1995)	-	CO (1995) Micobacteriose Cutânea (1995)	LCM (1992) LCM (1995)	óbito (1995), leishmaniose cutâneo-difusa, micobacteriose cutânea, necrose fibras cardíacas
3	1993	LM (1993)	66 (1993) 105 (1994) <50 (1995)	902 (1993) 857 (1994) 403 (1995)	-	H. zoster (1993) CMV ocular, esôfago (1995) PCP (1995) TBC (1995) NTX (1995)	-	óbito (1995), PCP, NTX
4	1990	LC (1996)	8 (1996)	373 (1996)	AZT (1990) AZT/DDI (1994)	H. zoster (1992) CMV ocular (1994) Tb Ganglionar (1994)	-	abandono (1996)
5	1990	LM (1995)	81 (1995) 154 (1998)	1038 (1995) 1310 (1998)	AZT/DDI (1995) HAART (1997)	Histoplasmose (1995) NTX (1998)	-	óbito (1998), NTX
6	1999	LM (1999)	93 (1999) 94 (2001)	557 (1999) 498 (2001)	HAART (1999)	NTX (2001)	-	abandono (2001)

*continua*

*conclusão*

PACIENTE	DIAG. SIDA (ANO)	FORMA LEISH (ANO)	LINFÓCITOS T CD4 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	LINFÓCITOS T CD8 <sup>+</sup> (cel/mm <sup>3</sup> )	TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL	DOENÇAS OPORTUNISTAS (ANO)	RECIDIVA/FORMA CLÍNICA (ANO)	DESFECHO
7	1993	LM (1996)	63 (1995) 46 (1997) 123 (2000) 209 (2004)	683 (1995) 770 (1997) 1050 (2000) 1142 (2004)	AZT/DDI (1997) HAART (1999)	PCP (1993) COE (2003)	-	AMB (2004)
8	2003	LCM (2003)	51 (2002)	233 (2002)	-	COE (2003)	-	óbito (2003), choque séptico, AIDS, pancreatite, leishmaniose mucocutânea, IRA
9	2002	LCM (2002)	23 (02) 93 (Ago/03) 288 (Dez/03) 328 (2004)	122 (2002) 324 (Ago/03) 665 (Dez/03) 505 (2004)	HAART (2002)	TBC (2002)	LCM (2003)	AMB (2004)
10	2002	LCM (2002)	65 (2002) 254 (2003) 248 (2004)	526 (2002) 1690 (2003) 1255 (2004)	HAART (2002)	SK gástrico (2002)	LCM (2004)	AMB (2004)
11	2002	LC (2002)	135 (2002) 328 (2003)	283 (2002) 849 (2003)	HAART (2003)	COE (2002)	LC (2002)	AMB (2004)
12	2002	LCM (2001)	56 (2001) 5 (2002)	998 (2001) 237 (2002)	HAART (2002)	PCP (2002) CMV (2002)	LCM (Fev/02) LCM (Set/02)	óbito (2002), septicemia, AIDS, BCP, leishmaniose cutâneo-mucosa, miocardiopatia

LM: Leishmaniose Mucosa; LCM: Leshmaniose Cutânea e Mucosa; LC: Leishmaniose Cutânea; NTX: Neurotoxoplasmose; TBC: Tuberculose; CO: Candidíase Oral; CMV: Citomegalovirose; PCP: Pneumocistose; COE: Candidíase Oro-Esofágica; BCP: Broncopneumonia; AMB: Ambulatório; IRA: Insuficiência Renal Aguda; SK: Sarcoma de Kaposi

## 6 - DISCUSSÃO

Este estudo contou com 12 pacientes portadores de HIV/AIDS com acometimento tegumentar pela leishmaniose tegumentar, dos quais 11 eram oriundos do IIER e um da FMUSP. Devido ao número reduzido de pacientes co-infectados diagnosticados no total do estudo, os procedimentos adotados pelos investigadores foram o levantamento retrospectivo naquele instituto, resultando em sete pacientes e a busca ativa gerando quatro pacientes no período de 2002 a 2004. O paciente oriundo da FMUSP estava sendo acompanhado no Ambulatório de Leishmanioses, onde foi realizada a busca passiva e foi agregado ao trabalho.

O baixo número de pacientes encontrado surpreende, tanto em relação ao banco de dados do hospital, na fase retrospectiva, como na busca ativa. Isso deve-se, a nosso ver, porque a leishmaniose tegumentar não é considerada quando do diagnóstico inicial da lesão tegumentar no portador de HIV. A grande maioria surge como achado na investigação de outras doenças, a exemplo da histoplasmose disseminada ou tuberculose cutânea. O sub-diagnóstico provavelmente deve existir se for considerado o panorama das duas endemias no país e comparando com outras regiões como o Mediterrâneo, onde foram detectados 61 pacientes com leishmaniose tegumentar numa série de 1285 casos de co-infecção HIV/leishmaniose (Desjeux, Alvar 2003).

Em concordância com as estatísticas nacionais sobre gênero e idade do portador de HIV/AIDS, o sexo masculino apresentou o maior número de casos, apesar da proporção homem/mulher diminuir a cada ano no país, apenas três mulheres fizeram

parte de nosso estudo. A média de idade de 38 anos muito semelhante à média encontrada na maior casuística nacional (Rabello *et al.*, 2003) e da região do Mediterrâneo (Desjeux, Alvar, 2003). Com o acometimento do homem jovem no auge da sua fase produtiva, a co-infecção tem impacto no componente econômico e social (UNAIDS/WHO, 2005).

O uso de drogas endovenosas fez parte do comportamento de risco em 50% dos casos, 25% declaram ser heterossexuais e 42% bissexuais sendo que um caso era usuário de drogas e bissexual, outro além de usuário de drogas e bissexual, recebeu uma transfusão sanguínea em 1990. Estes dados conflitaram tanto com a casuística nacional quanto à do Mediterrâneo onde o UDEV corresponde a 7% e 70% respectivamente (Rabello *et al.*, 2003; Desjeux, Alvar, 2003). Na análise da série, os sete primeiros pacientes, que concentram os UDEV, faziam parte do levantamento retrospectivo. Supõe-se que o comportamento de risco para o HIV reproduz as mudanças que a epidemia de AIDS vem sofrendo ao longo das décadas no país, onde a população de risco constituído por usuário de droga, homossexual e o bissexual vêm sendo substituída pelo heterossexual como o grupo de maior incidência de HIV ([www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br)).

Todos os pacientes estiveram em contato com áreas de transmissão de leishmaniose tegumentar com uma variação de três dias a 36 anos. 25% dos pacientes eram naturais da cidade de São Paulo, 58% deles tinham sua procedência recente na cidade, isso evidencia o processo de migração e urbanização da população brasileira, influenciando na epidemiologia da co-infecção (Rabello *et al.*, 2003). Chama a atenção o oitavo paciente no estudo que é procedente e natural da cidade de São Paulo e ficou apenas quinze dias em área de transmissão há dois anos, isso corrobora

com a teoria de que num país como o Brasil, onde as áreas endêmicas para leishmaniose aumentam a cada dia, qualquer contato com a área de transmissão, por mais breve que seja, deve ser valorizado na suspeição de co-infecção.

O contato com área endêmica parece ser o principal fator de risco para contaminação por leishmânia em pacientes portadores de HIV no Brasil (Rabello *et al.*, 2003). Isso é o que casuísticas nacionais sugerem contrastando com a casuística do Mediterrâneo onde o uso de drogas injetáveis é a forma de transmissão mais comum para os dois patógenos nos co-infectados, caracterizando o ciclo antroponótico da doença com a transmissão de indivíduo para indivíduo, sem a presença do flebótomo, via seringa contaminada compartilhada pelo UDEV (Desjeux, Alvar, 2003).

Quatro pacientes tiveram antecedentes de leishmaniose tegumentar antes da infecção pelo HIV. Chamou a atenção um paciente que teve episódios anteriores, por duas ocasiões com diferentes formas de leishmaniose tegumentar (leishmaniose cutânea, posteriormente leishmaniose cutâneo-mucosa), ao de leishmaniose mucosa que coincidiu com o diagnóstico da infecção pelo HIV, mesmo estando há 16 anos fora da zona de transmissão da doença. Avaliando as formas da doença - a leishmaniose cutâneo-mucosa e a mucosa geralmente são secundárias a lesão cutânea prévia, devido à disseminação hematogênica do parasita - e o tempo decorrido, pode-se suspeitar de uma reativação e que seu contágio pela leishmânia se deu há 16 anos. Outros seis pacientes apresentaram forma cutâneo-mucosa ou mucosa e não referiram antecedentes de leishmaniose. Como se encontravam fora da área endêmica há, pelo menos, um ano, é de se suspeitar que possivelmente apresentaram formas oligossintomáticas ou subclínicas da doença previamente.

Formas subclínicas não são incomuns (Puig, Pradinaud, 2003) e deve ser suspeitada mesmo quando o paciente não refere antecedente e esteja fora da área endêmica por um período prolongado. Isto deve ser reforçado e investigado pelo médico diante da possibilidade da co-infecção.

### **6.1 - Forma Clínica**

A forma clínica da leishmaniose tegumentar mais comum na amostra foi a de leishmaniose cutâneo-mucosa com 50% dos casos, que juntamente com a forma mucosa da doença correspondeu a 83% do total. Um valor maior que o encontrado na casuística nacional, onde as duas formas correspondem a 68% dos casos de leishmaniose tegumentar relatados (Rabello *et al.*, 2003).

Este valor contrasta com o encontrado em trabalho realizado na Guiana Francesa onde apenas um dos nove pacientes estudados tinha a forma muco-cutânea da doença (Couppie *et al.*, 2004) e dados do Mediterrâneo onde a forma mucosa e muco-cutânea ocorrem excepcionalmente (Puig, Pradinaud, 2003). Provavelmente devido às espécies de leishmânia envolvidas, naquele país a *L. guyanensis* é mais prevalente e raramente apresenta comprometimento mucoso e em nosso meio a *L. braziliensis* é a mais prevalente e a maior responsável pela LCM (Couppie *et al.*, 2004).

As lesões foram as mais variadas, no quadro cutâneo, desde úlceras únicas até formas atípicas em todo o tegumento. Estas formas de acometimento em portadores de HIV já haviam sido descritas na literatura (Couppie *et al.*, 2004; Puig, Pradinaud, 2003). No quadro mucoso foram encontradas ulcerações em mucosas nasal e oral assim como em região genital, provavelmente por disseminação hematogênica do

parasita. Apesar de anteriormente descritas (Cascio *et al.*, 2000), tal gama de manifestações e a quantidade grande de lesões genitais na co-infecção HIV/leishmaniose tegumentar numa série de casos deve ser ressaltado e diferenciada esta casuística diante das demais.

É de se ressaltar as lesões genitais, presentes em quatro pacientes, em um deles com a detecção de antígenos de leishmânia por reação imunohistoquímica no tecido da lesão. Salienta-se o número, que representa 33% da nossa série, apesar de já ter sido descrito anteriormente em imunocompetentes (Cabello *et al.*, 2002) e portadores de HIV (Amato *et al.*, 2000). Provavelmente se deve ao fato de se tratar de um trabalho de busca ativa onde o acometimento por leishmânia era suspeitado em qualquer lesão tegumentar, que era investigada.

Chama a atenção o contraste das lesões dos pacientes da série retrospectiva em relação aos da série prospectiva. Os primeiros têm um acometimento nas localizações típicas de leishmaniose tegumentar com tipo de lesão também típico, enquanto nos últimos verifica-se a maior proporção de lesões atípicas e polimorfismo das lesões. Talvez isto tenha ocorrido porque estes casos foram frutos da busca ativa realizada onde foi feita a suspeita de co-infecção sempre que o paciente apresentava lesão tegumentar e epidemiologia para leishmaniose, independente da forma e aspecto da lesão. Por outro lado, na fase retrospectiva, esta suspeita provavelmente só ocorria quando a lesão era típica de leishmaniose tegumentar. Isto reforça a hipótese do sub-diagnóstico, possivelmente o acometimento por *Leishmania* em pacientes portadores de HIV que apresentavam lesões atípicas no período de 1990 a 2001 não era considerado, diminuindo o diagnóstico da co-infecção.

Quadros de LT com grande variação nas características das lesões, tanto em imunocompetentes como imunossuprimidos não portadores de HIV, têm sido relatados na literatura. A exemplo de casos como o de uma lesão destrutiva em hálux descrito por Ogawa *et al.* (2002) e formas erisipelóides, recidivantes e disseminadas relatados por Calvopina *et al.* (2005), ambos em pacientes sem história de imunossupressão. Em pacientes imunossuprimidos não portadores de HIV, Motta *et al.* (2003) descreveram o acometimento de forma disseminada de leishmaniose com lesão de mucosa oral em um paciente portador de *diabetes mellitus* e usuário crônico de corticóide por doença pulmonar obstrutiva crônica. Também Tavora *et al.* (2002) relata o acometimento atípico de leishmaniose em transplantado renal. Particularmente em transplantados ao analisar infecções parasitárias Barsoum (2004) descreve a hipótese de febre e insuficiência renal aguda associadas à lesão típica da leishmaniose cutânea.

Destacamos dois pacientes (casos 9 e 10) que foram relatados por Posada-Vergara *et al.* (2005) por apresentarem lesões polimórficas, disseminadas que pioraram com a instituição do HAART. Eles estavam fora da área endêmica há mais de um ano por isso foi desconsiderada a hipótese de leishmaniose aguda e após a instituição da terapia leishmanicida, houve a melhora do quadro. O surgimento e piora das lesões coincidiram com a fase inicial da recuperação da imunidade destes sugerindo se tratar da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (“Immune reconstitution inflammatory syndrome-IRIS”), descrita pela primeira vez associada a micobactérias e hoje relacionada aos mais diversos patógenos que acometem o paciente com AIDS (Shelburne, Hammil, 2003).

O envolvimento tegumentar associado ao quadro visceral está bem estabelecido na África e Índia onde o quadro conhecido como leishmaniose dérmica pós Kalazar (“Post-kala-azar dermal leishmaniasis” = PKDL), ocorre em 5% dos pacientes no processo de cura da LV na África e em 20% dos da Índia e está mais relacionada à *L. donovani*. Máculas hipocrômicas e rash papular ou nodular é o quadro clínico mais comum em 51% dos pacientes. Ocasionalmente é relatado em imunossuprimidos, particularmente em portadores de HIV (Bittencourt *et al.*, 2002). Quadros cutâneos atípicos como os dos pacientes nove e dez, que apresentaram lesões polimórficas disseminadas em todo o corpo, eventualmente poderiam mimetizar lesões da PKDL (Puig, Pradinaud, 2003).

A visceralização da leishmaniose tegumentar nesta série não foi detectada, à investigação por pesquisa direta e cultura (em meios de cultura Blood Agar Base, Ducrey, acrescentados de Brain Heart infusion) de aspirado de medula óssea que foi realizada em todos os pacientes da fase prospectiva e que se mostrou negativa em todos os casos. Nos pacientes da etapa retrospectiva, não foram encontradas amastigotas nos aspirados de medula, quando realizados, e tampouco na necrópsia a que foi submetido o paciente número dois.

### **6.1.1 - Diagnóstico**

A reação de Montenegro foi positiva em 42% dos pacientes. Mesmo com a severidade de sua imunossupressão estes pacientes apresentaram hipersensibilidade do tipo retardada positiva, provavelmente por manterem linfócitos T CD8<sup>+</sup> de memória previamente sensibilizados pela *Leishmania* (Da-Cruz *et al.*, 2002).

Apesar de não existir na literatura dados consistentes relativos a esta reação no diagnóstico da leishmaniose tegumentar em pacientes portadores de HIV, pode-se inferir que pode ser um instrumento a ser utilizado frente à suspeita da doença. Porém, sua padronização e a definição de seu papel no diagnóstico demandam novos estudos.

A pesquisa direta mostrou-se como o exame diagnóstico de melhor positividade na amostra, aliada a detecção de antígenos de leishmânia por reação imunohistoquímica são as principais armas no diagnóstico da leishmaniose tegumentar em portadores de HIV, dado que concorda com a maior amostragem do país (Rabello *et al.*, 2003). Chama a atenção a necessidade de patologistas experimentados, uma vez que as formas amastigotas são confundíveis no exame direto com outros patógenos, como o *Histoplasma capsulatum* dos quais têm sua diferenciação facilitada pela ausência de cápsula (Puig, Pradinaud, 2003).

Apesar do isolamento do parasita por cultura da lesão e sua posterior identificação serem altamente recomendáveis (Deniau *et al.*, 2003) essa só foi realizada em dois casos e em apenas um deles o parasita foi identificado como *L. brasiliensis*. Isto é um problema já que a avaliação tanto epidemiológica quanto clínica da co-infecção depende da correta identificação do agente. Este problema parece abranger outros estudos já que apenas 12 dos 91 casos levantados por Rabello *et al.* (2003) tiveram o parasita identificado no nível de subgênero e a *L. brasiliensis* foi responsável por sete desses casos.

A sorologia teve uma positividade alta nos casos em que foi realizada independentemente do grau de imunossupressão. Na nossa amostragem foram realizadas a reação de imunofluorescência indireta e o teste de ELISA com antígeno

de *L. major-like*. Com 70% de positividade, a taxa encontrada foi maior que dos dados internacionais onde a sensibilidade varia de 5 a 82% (Deniau *et al.*, 2003). Na região do Mediterrâneo, onde o paciente, em sua maioria, é usuária de drogas e portador de LV, a positividade dos dois testes variou de 58% a 60% (Desjeux, Alvar, 2003). Ao analisarmos este fato, podemos supor que a positividade de nossa amostragem é maior devido à permanência da grande maioria dos casos, por períodos prolongados, em áreas endêmicas desenvolvendo uma memória imunológica que levaria a produção de anticorpos diante da re-exposição ao antígeno. Difere, do ponto de vista epidemiológico, dos casos europeus em que a exposição é pontual, no momento do uso da droga endovenosa.

Como em nosso país a área de transmissão da LT abrange quase todo o território nacional e está aumentando a cada dia, estudos maiores com maiores casuísticas se fazem necessários para se ter a definição do papel da sorologia na triagem e no diagnóstico da co-infecção em nosso meio.

### **6.1.2 - Avaliação da imunidade e classificação da AIDS**

Os pacientes foram classificados em sua maioria como C3, segundo a classificação do CDC, com exceção de um que apresentava contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> acima de 200 células/mm<sup>3</sup>. A mediana de 63 cel/mm<sup>3</sup> concorda com os dados europeus onde 92% da amostragem tinham contagens menores que 200 células/mm<sup>3</sup> (Desjeux, Alvar, 2003). Porém a mediana encontrada por Couppie *et al.* (2004) contrasta com esses dados, com o valor de 285 células/mm<sup>3</sup>, com uma variação de 205 a 764 células/mm<sup>3</sup>; os pacientes de sua casuística não se apresentavam com um

grau severo de imunossupressão o que pode ter interferido na sua apresentação clínica.

### **6.1.3 - Doenças oportunistas**

Todos os pacientes apresentaram doenças oportunistas e sintomatologia relacionada a elas. Isto condiz com seu grau de imunossupressão (Russo *et al.*, 2003). Inclusive em três pacientes que não tinham antecedentes de leishmaniose, o quadro tegumentar, inicialmente, foi creditado a outras infecções como citomegalovirose, herpes simples, sífilis secundária, histoplasmose disseminada, paracoccidioidomicose, micobacteriose disseminada, hanseníase e até mesmo síndrome de Fournier.

A tuberculose, candidíase, pneumocistose e a toxoplasmose do sistema nervoso central também são as doenças oportunistas mais comuns no sudoeste europeu, onde a LV é considerada doença oportunista e é a terceira doença mais prevalente depois da toxoplasmose e criptosporidiose (Desjeux, Alvar, 2003). A piora da imunidade, e a conseqüente evolução para AIDS, devido a replicação do HIV induzida pela leishmânia já foi demonstrada com a LV. Porém nada foi descrito relacionado à patogênese da LT na evolução da imunidade do portador de HIV (Bernier *et al.*, 1998).

## 6.2 - Terapêutica

O uso da terapia antirretroviral potente foi reduzido na série de pacientes da fase retrospectiva limitando-se a dois casos. Apesar do Ministério da Saúde ter disponibilizado seu uso a partir de 1996, variáveis como condições clínicas do paciente e sua imunidade interferiam na sua introdução.

Estes parâmetros se modificaram ao longo da última década, a medida que a terapia evoluiu e a patogenia da doença foi sendo elucidada, fazendo com que nos dias atuais não se utilize mais a monoterapia utilizada pelo paciente número quatro ou terapia dupla como as utilizadas pelos pacientes números cinco e seis, inicialmente. O paciente número oito não fez uso de HAART devido à velocidade e gravidade da evolução de seu quadro que culminou com a morte num breve período de tempo.

Os pacientes receberam antimonial pentavalente e anfotericina B, como indicado pelo Ministério da Saúde, na terapêutica da leishmaniose. Nenhum paciente fez uso da pentamidina, medicação utilizada por Couppie *et al.* (2004) na sua amostragem de pacientes com LT na Guiana Francesa. Nesse país, esta é a medicação de escolha. Foram freqüentes os efeitos colaterais principalmente alterações cardiológicas e renais que levou a freqüentes trocas. Não se notou uma diferença entre os pacientes que utilizaram o antimonial pentavalente e a anfotericina B quanto aos efeitos colaterais.

Pacientes co-infectados, devido à debilidade de seu estado clínico e a associação de múltiplas medicações com potenciais nefro e cardiotoxicidade parecem ser altamente suscetíveis às reações adversas da medicação instituída. Isto contribui para

a dificuldade na sua terapêutica fazendo com que trocas ocorram e até mesmo a suspensão da medicação diante da impossibilidade de seu uso frente ao risco iminente de morte do paciente.

### **6.2.1 - Evolução**

A taxa de recidiva foi maior que 50%. Estas recidivas ocorreram de dois meses a três anos após o tratamento do quadro inicial contrastando com dados de recidiva de LV no Mediterrâneo que geralmente ocorrem entre um e oito meses após a terapêutica (Russo *et al.*, 2003). A LCM foi a forma clínica mais comum na recidiva inclusive com lesão genital em um paciente, a LC acometeu apenas um paciente que já tinha apresentado esta forma de acometimento. A hipótese de re-infecção nesses casos foi afastada, já que os pacientes se encontravam fora da área de transmissão há mais de um ano. Com isso a hipótese de reativação de parasitos latentes associados a mudança na imunidade do hospedeiro parece ser o mecanismo mais plausível.

Apesar da alta taxa de recidiva, a profilaxia secundária para leishmaniose não foi utilizada em nenhum caso de nossa amostragem. Nos casos de leishmaniose visceral em portadores de HIV, na Europa, alguns autores utilizaram os mais diversos esquemas profiláticos incluindo pentamidina (Lopez-Velez *et al.*, 1998), antimonial pentavalente e anfotericina B lipossomal (Alvar *et al.*, 1997). Na LT, não há até o momento, estudos que justifiquem a utilização da profilaxia secundária e não foram encontrados dados na literatura relativos a este procedimento (Ministério da Saúde, 2000).

A recidiva da LT, em pacientes portadores do HIV, causada pela *L. infantum*, que é a espécie responsável pela maioria dos casos de co-infecção HIV/leishmânia na Europa, parece nunca ter sido descrita. Talvez, por isto, pouco se saiba a respeito da recidiva da LT em pacientes com HIV/AIDS (Puig, Pradinaud, 2003). No Novo Mundo, há poucos dados. Nos nove casos cuja espécie responsável, em 44% foi a *L. guyanensis*, Couppie *et al.*, (2004) referiu recidiva em quatro.

As contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> tiveram aumento naqueles em que foi utilizado HAART, com exceção da paciente 12 que evoluiu com diminuição das contagens, a despeito do uso da terapêutica. O nível de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ultrapassou 200 cels/mm<sup>3</sup>, considerado crítico, em quatro dos sete pacientes que usaram a medicação. Porém a recidiva ocorreu independentemente do uso de HAART e, em alguns casos, mesmo com a melhora das contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> como em três desses quatro pacientes.

Com a diminuição da imunossupressão nos portadores de HIV e a melhora clínica dos pacientes se espera a diminuição da morbidade associada à co-infecção HIV/leishmânia, principalmente naqueles, na LV, em que a disseminação das amastigotas ocorre secundariamente a esta imunossupressão. Isto vem sendo relatado no Mediterrâneo, onde alguns estudos apontam para a diminuição da incidência de LV em pacientes infectados pelo HIV desde a introdução de HAART (Rosenthal *et al.*, 2001). Pelo número pequeno de casos e o curto período de observação após uso de HAART, esta tendência não foi observada em nosso meio. Estudos maiores e por períodos mais longos se fazem necessários.

A mortalidade foi de 50% e em nenhum episódio foi possível atribuir à leishmaniose. Ela ocorreu em média três anos após o primeiro episódio de LT

concomitante ao HIV. Naqueles que recidivaram e foram a óbito, este ocorreu ainda na atividade da doença em dois casos sendo descrito no atestado de óbito do paciente 12 e no relatório da necrópsia a que foi submetido o paciente dois. O paciente oito evoluiu para o óbito durante o quadro de LMC. Os demais faleceram por complicações do tratamento e demais doenças associadas. A alta taxa de mortalidade coincide com os dados europeus que é de 57%, com a ressalva que estes se referem à LV e não LT no paciente portador de HIV/AIDS (Pintado *et al.*, 2001).

O único dado disponível na literatura onde é possível comparar a mortalidade de pacientes com a co-infecção HIV/ leishmaniose tegumentar é no trabalho de Couppie *et al.* (2004) onde três de nove pacientes foram a óbito devido a AIDS em média dois anos e meio após o episódio de leishmaniose tegumentar associado ao HIV.

## 7 - CONCLUSÕES

- Pelos critérios parasitológicos e sorológicos foram encontrados 12 casos de co-infecção HIV/leishmaniose tegumentar no período de 14 anos do estudo.
- O baixo número de casos sugere a existência de subdiagnóstico da co-infecção.
- O contato com área endêmica para leishmaniose tegumentar parece ser importante fator de risco para a co-infecção e deve ser valorizado na sua suspeita.
- A manifestação clínica da leishmaniose tegumentar é bem variada, muitas vezes atípica com tendência a disseminação.
- A LT no portador de HIV deve ser suspeitada mesmo com quadros atípicos e acometimento de locais pouco comuns como a região genital
- A pesquisa direta do parasito na lesão, as sorologias e a reação de Montenegro são instrumentos úteis no diagnóstico de leishmaniose tegumentar em portadores de HIV.
- Mesmo com a terapia antirretroviral de alta potência disponível, os pacientes apresentaram doenças oportunistas, recidiva da leishmaniose e a mortalidade foi representativa.

## 8 - ANEXOS

### Anexo 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
E  
INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : .....SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

---

#### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

##### PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR LEISHMANIA SP EM PACIENTES COM HIV/SIDA ATENDIDOS NO INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS, E SUA CORRELAÇÃO COM ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

PESQUISADOR: Profa. Dra. Hiro Goto

CARGO/FUNÇÃO: Professora INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL MEDICINA SÃO PAULO: 18.228

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Laboratório de Soroepidemiologia (LIM- 38)

#### 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

---

### III - INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

O Sr (a) está sendo convidado (a) a participar voluntariamente deste estudo de pesquisa clínico, porque:

1) é HIV positivo

2) Tem um fator de risco para padecer da infecção (morou ou provem de uma área onde ocorre esta doença, ou é usuário de drogas endovenosas).

Também pode ser seu caso, de apresentar sintomas clínicos ou exames laboratoriais que podem ser produzidos pela infecção por um parasito chamado Leishmania.

**OS OBJETIVOS** deste estudo é saber se existem pessoas infectadas por leishmania entre os pacientes HIV positivos que podem ter a infecção porque moraram em uma região onde é comum o parasita, ou porque tendo feito uso de drogas endovenosas compartilharam a seringa, o que pode ser uma via de contágio. Também queremos pesquisar como se apresenta a infecção nos pacientes com sintomas e testar novos métodos de laboratório mais sensíveis para fazer o diagnóstico da infecção.

**OS PROCEDIMENTOS.** O estudo inclui:

1) Entrevista para preencher um questionário, onde será perguntado sobre fatores de risco e presença de sintomas. Tudo que for dito será confidencial e as informações serão usadas somente para fins científicos relacionados a esta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal.

2) Coleta de sangue por punção venosa periférica (tirar sangue da veia do braço) para obtermos amostra de sangue para realizar exames necessários (hemograma, bioquímica, hemoculturas), testes de sangue para verificar se tem ou teve infecção pela leishmania, além de estudos de resposta imunológica (das defesas do corpo) .

*Se neste momento apresentar: gânglios, aumento do fígado ou do baço, ferimento ou úlcera cutânea ou mucosa suspeitosa de leishmaniose, febre mais do que 15 dias, ou alterações no hemograma: consistente em diminuição do número de células (hemácias, leucócitos e/ou plaquetas), serão realizados outros exames dependendo do caso:*

3) Aspirado da medula óssea: este procedimento consiste em obter uma amostra de sangue da medula do osso (crista ilíaca ou do esterno), realizado pela hematologista ou em seu lugar um médico devidamente treinado; Isto com o fim de obtermos 1 a 3 ml de sangue para pesquisa do parasita (diretamente no microscópio e por cultura) assim como de outros microrganismos que podem estar ocasionando a sua doença (fungos, micobactérias ou outros parasitas). Este exame será realizado sob anestesia local, porém pode produzir dor passageira e um pequeno sangramento.

4) Biópsia de gânglio ou úlcera da pele ou da mucosa, isto é, tirar um pedacinho da úlcera ou do gânglio para pesquisa direta do parasita (direta e cultura), assim como de outros microrganismos que podem estar ocasionando a sua doença (fungos, micobacterias ou outros parasitas). Esta amostra também será inoculada (introduzida) em meios de cultura especiais para fungos, micobacterias e leishmania. Este exame será realizado sob anestesia local, porém pode produzir dor passageira, sangramento e ocasionar uma cicatriz.

**DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS.** No momento de tirar sangue da veia (punção venosa) pode ocorrer dor passageira, e raramente hematoma no local. A biópsia e/ou aspirado de medula óssea serão realizados sob anestesia local, porém pode produzir dor passageira e sangramento.

**OS BENEFÍCIOS.** Os resultados obtidos neste estudo servirão para ajudar no diagnóstico e orientar o tratamento certo da sua doença. Também servirão para melhor conhecimento da quantidade de casos (frequência) da infecção por Leishmania, as características desta doença nos pacientes infectados pelo HIV e os fatores de risco para desenvolver a doença.

### IV - AS GARANTIAS

O Sr.(a) terá a garantia que receberá as informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, e o esclarecimento de qualquer dúvida. Qualquer resultado dos exames será imediatamente comunicado a seu médico para tomar as decisões pertinentes.

Tem a liberdade para recusar ou negar a participar, assim como retirar seu consentimento e descontinuar a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e negar-se a participar não envolverá nenhuma penalidade ou perda de benefícios, nem irá colocar em risco o seu direito de receber tratamento agora ou no futuro nesta instituição.

Seu médico manterá confidencial (secreta) sua identidade. Os participantes não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Todos os procedimentos e visitas relacionados ao estudo serão fornecidos sem nenhum custo. Se o Sr(a) vier sofrer qualquer dano físico como resultado da participação neste estudo, receberá todos os cuidados médicos providos nesta instituição.

Serão fornecidos os nomes e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas.

---

**V - ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS**

Telefones de contato com os pesquisadores.

Dra. Maria Paulina Posada	cel: (011) 9522-1377, e no IIER / Hospital Dia: 3896-1213
Dr. Rodrigo Nascimento	cel. (011) 9318-1508, e no IIER / Hospital Dia: 3896-1213
Dr. Angelo Lauletta Lindoso	tel. (011) 3066-7027

---

**VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,        de                    de 20

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome legível)

**QUESTIONÁRIO*****PROTOCOLO CO-INFECÇÃO HIV/LEISHMANIOSE***

Nº \_\_\_\_\_

ETIQUETA

	A. End	A. Não End
Sintomático		
Assintomático		

Responsável \_\_\_\_\_

**QUESTIONÁRIO PARA TODOS OS PACIENTES****1) IDENTIFICAÇÃO**

Internado (andar): \_\_\_\_\_ Ambulatório infecto: \_\_\_\_\_ Ambulatório hemato: \_\_\_\_\_ Outro: \_\_\_\_\_

Data de preenchimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data de internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: Fem \_\_\_\_ Masc \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data Nasc: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones contato: \_\_\_\_\_

Procedência remota (Todos os lugares onde morou, viagens, pernoite em área endêmica...)

1. \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

Atual: \_\_\_\_\_ Est: \_\_\_\_\_ Tempo \_\_\_\_\_ Área endêmica? \_\_\_\_\_

Área provável de infecção: \_\_\_\_\_

Casos de Leishmaniose na comunidade: Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_ Ignora \_\_\_\_

## 2) ANTECEDENTES

HIV: Sorologia (+) em data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Classificação (CDC) atual: \_\_\_\_\_

### 2.1) FATORES DE RISCO PARA HIV

HSH: \_\_\_\_\_ HSM: \_\_\_\_\_ MSH: \_\_\_\_\_ MSM: \_\_\_\_\_ Promiscuidade: \_\_\_\_\_ Contato HIV(+): \_\_\_\_\_

Transusão: \_\_\_\_\_ UDEV: \_\_\_\_\_ Desconhecido: \_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_

### 2.2) PATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

2.2.1) CO-INFECÇÃO VIRAL: HCV \_\_\_\_\_ HBV \_\_\_\_\_ HTLV \_\_\_\_\_ Outro \_\_\_\_\_

2.2.2) DOENÇAS E MEDICAMENTOS PRÉVIOS (vide codificação inferior)

DOENÇA	DATA	MEDICAMENTO	TEMPO USO	OBS

### CODIFICAÇÃO DE DOENÇAS

(1) CMV (2) Criptococose (3) Criptosporidiase (4) Esofagite por Cândida (5) Herpes zoster (6) Histoplasmose (7) Linfoma Não-Hodkin (8) Linfoma Primário de Cérebro (9) LEMP (10) MAC (11) Pneumocistose (12) Neurotoxoplasmose (13a) TB pulmonar (13b) TB ganglionar (13c) TB disseminada (14) S. Kaposi (15) Outras (especificar) (16) Nenhuma (0) Ignorado

### CODIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS (Atenção aos provavelmente relacionados a Leishmaniose)

(1) Anfotericina (2) Imidazólicos (3) Pentamidina EV (4) Pentamidina Inalatória (5) Bactrim ataque (6) Bactrim prof (7) Sulfa/darap/leuco (8) Esq I (9) Outro esq. TB (10) AB-esp- (11) QT-esp- (12) Antiviral (13) Outros (especificar) (0) Ignorado

### 2.2.3) TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

(Escrever os números do esquema em ordem, exemplo: AZT + 3TC + IND = 1.5.10)

(1) AZT (2) DDI (3) DDC (4) D4T (5) 3TC (6) ABC (7) Nevirapina (8) Efavirenz (9) Delaverdina (10) Indinavir (11) Ritonavir (12) Saquinavir (13) Nelfinavir (14) Amprenavir (15) Hidroxiuréia (16) Kaletra (17) Outros (0) Não Usa

Número	Esquema (COD)	Início (data)	Tempo de Uso	Motivo de Troca
Inicial				
2º				



#### 4) **DIAGNÓSTICO**

##### 4.1) **LABORATÓRIO GERAL** (primeiro colhido após internação, episódio ou entrevista)

Episódio	VHS	Hb	Leuc	Seg	Neut	Bas	Ly	Mo	Eo	Plt	P.Tot	Alb	Glob	Alfa	Beta	Gama
1 pré-tto																
1 pós-tto																
2 pré-tto																
2 pós-tto																

Episódio	Cr	Ur	TGO	TGP	BT	BD	GGT	FA	DHL	CK	Na	K	Gli	AP
1 pré-tto														
1 pós-tto														
2 pré-tto														
2 pós-tto														

Outros: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

##### 4.2) **DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DE LEISHMANIOSE**

**Sorologia** (Elisa, HSP-83, IFI, Hemaglutinação...)

No ep	Pré/pós	TIPO	COD. am	DATA	TÍTULO	OBS	L (+/-)
		Elisa					
		IFI					
		HSP-83					

**Pesquisa direta** (AMO, sangue, Lesão cutânea, Mucosa, gânglio, Bx...)

AMOSTRA	CÓD.	No. IIER	DATA	MÉTODO	RESULTADO	L (+/-)



**PACIENTE DE ÁREA ENDÊMICA / SINTOMÁTICO****5) ANTECEDENTES DE LEISHMANIOSE**

Leishmaniose: Não: \_\_\_\_\_ Sim: \_\_\_\_\_ Número de episódios: \_\_\_\_\_

**Episódio 1:** Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_ Tratamento: Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_ Droga: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: Sorologia 1: \_\_\_\_\_ 2: \_\_\_\_\_ 3: \_\_\_\_\_

Pesquisa direta: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Cultura de: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_ Cura: Sim \_\_\_\_ Não: \_\_\_\_

Obs: \_\_\_\_\_

**Episódio 2:** Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_ Tratamento: Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_ Droga: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: Sorologia 1: \_\_\_\_\_ 2: \_\_\_\_\_ 3: \_\_\_\_\_

Pesquisa direta: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Cultura de: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_ Cura: Sim \_\_\_\_ Não: \_\_\_\_

Obs: \_\_\_\_\_

**Episódio 3:** Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_ Tratamento: Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_ Droga: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: Sorologia 1: \_\_\_\_\_ 2: \_\_\_\_\_ 3: \_\_\_\_\_

Pesquisa direta: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Cultura de: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_ Cura: Sim \_\_\_\_ Não: \_\_\_\_

Obs: \_\_\_\_\_

**6) QUADRO CLÍNICO****6.1) Manifestações Clínicas / Lab**Febre  \_\_\_\_\_ °C      Astenia       Perda de peso  \_\_\_\_\_ kg em \_\_\_\_\_Icterícia       Diarréia       Disfagia/odinofagia       Dor Abdominal       HVDA Lesão cutânea       Lesão mucosa       Tosse       Pancito       ou (Anem  Leuc  Plaquetop )

Observação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**6.2) Exame Físico** (medir na folha hepato/esplenomegalia na Linha média claviclar)Peso: \_\_\_\_\_ Kg      Hepatomegalia  \_\_\_\_\_ cm      Esplenomegalia  \_\_\_\_\_ cmAdenomegalia       Cadeias \_\_\_\_\_Lesão cutânea       No. \_\_\_\_\_      Lesão mucosa       local \_\_\_\_\_      Lesão genital 

Observação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, Lopez-Velez R, Molina R, Moreno J. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):298-319.

Amato VS, Nicodemo AC, Amato JG, Boulos M, Neto VA. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(2):341-2.

Barsoum RS. Parasitic infections in organ transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2004;2(2):258-67.

Bernier R, Barbeau B, Tremblay MJ, Olivier M. The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor-kappaB elements. *J Immunol.* 1998;160(6):2881-8.

Bittencourt A, Silva N, Straatmann A, Nunes VL, Follador I, Badaro R. Post-kala-azar dermal leishmaniasis associated with AIDS. *Braz J Infect Dis.* 2002;6(6):313-6.

*Boletim Epidemiológico - AIDS e DST* [Ministério da Saúde]. [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br). Brasília; 2005.

Cabello I, Caraballo A, Millan Y. Leishmaniasis in the genital area. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44(2):105-7.

Calvopina M, Gomez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to *Leishmania (V.) panamensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(2):281-4.

Cascio A, Antinori S, Campisi G, Mancuso S. Oral leishmaniasis in an HIV-infected patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(8):651-3.

Centro de Vigilância Epidemiológica. Dados disponíveis por agravo. 2005  
[www.cve.saude.sp.gov.br](http://www.cve.saude.sp.gov.br).

Choi CM, Lerner EA. Leishmaniasis as an emerging infection. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001;6(3):175-82.

Couppie P, Clyti E, Sobesky M, Bissuel F, Del Giudice P, Sainte-Marie D, Dedet JP, Carne B, Pradinaud R. Comparative study of cutaneous leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and non-HIV-infected patients in French Guiana. *Br J Dermatol*. 2004;151(6):1165-71.

Da-Cruz AM, Bittar R, Mattos M, Oliveira-Neto MP, Nogueira R, Pinho-Ribeiro V, Azeredo-Coutinho RB, Coutinho SG. T-cell-mediated immune responses in

patients with cutaneous or mucosal leishmaniasis: long-term evaluation after therapy. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9(2):251-6.

Deniau M, Canavate C, Faraut-Gambarelli F, Marty P. The biological diagnosis of leishmaniasis in HIV-infected patients. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97(1):115-33.

Desjeux P, Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infection: epidemiological analysis of 692 retrospective cases. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997;72(8):49-54.

Desjeux P, Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97(1):3-15.

Desjeux P. Global control and *Leishmania* HIV co-infection. *Clin Dermatol.* 1999;17(3):317-25.

Falqueto A, Sessa PA. Leshmaniose tegumentar americana. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. *Tratado de Infectologia.* 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005, v.2, p.1543-1558.

Falqueto A, Sessa PA, Ferreira AL, Vieira VP, Santos CB, Varejao JB, Cupolillo E, Porrozzi R, Carvalho-Paes LE, Grimaldi Junior G. Epidemiological and clinical features of *Leishmania (Viannia) braziliensis* American cutaneous and

mucocutaneous leishmaniasis in the State of Espírito Santo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(8):1003-10.

Gontijo B, Carvalho ML. [American cutaneous leishmaniasis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(1):71-80.

Gontijo CM, Pacheco RS, Orefice F, Lasmar E, Silva ES, Melo MN. Concurrent cutaneous, visceral and ocular leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in a kidney transplant patient. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(5):751-3.

Gradoni L, Scalone A, Gramiccia M. HIV-Leishmania co-infections in Italy: serological data as an indication of the sequence of acquisition of the two infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87(1):94-6.

Kawa H, Sabroza PC. Espacialização da leishmaniose tegumentar na cidade do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública.* 2002;3(18):853-65.

Lainson R, Shaw JJ, Silveira FT. Dermal and visceral leishmaniasis and their causative agents. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(4):702-3.

Lewis DJ, Ward RD. Transmission and vectors. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editores. *The leishmaniasis in biology and medicine.* London: Academic Press; 1987, v.1, p.235-62.

Lopez-Velez R, Perez-Molina JA, Guerrero A, Baquero F, Villarrubia J, Escribano L, Bellas C, Perez-Corral F, Alvar J. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(4):436-43.

Luz ZMP, Pimenta DN, Cabral ALLV, Fiúza VO, Rabello AL. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34:249-254.

*Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana.* [Ministério da Saúde - Fundação Nacional de Saúde]. 5ª ed. Brasília; 2000.

*Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania-HIV.* [Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS]. Brasília; 2000.

Motta AC, Arruda D, Souza CS, Foss NT. Disseminated mucocutaneous leishmaniasis resulting from chronic use of corticosteroid. *Int J Dermatol.* 2003;42(9):703-6.

Ogawa MM, Macedo FS, Alchorne MM, Tomimori-Yamashita J. Unusual location of cutaneous leishmaniasis on the hallux in a Brazilian patient. *Int J Dermatol.* 2002;41(7):439-40.

Paredes R, Laguna F, Clotet B. Leishmaniasis in HIV-infected persons: a review. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 1997;3(6):22-39.

Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):1-13.

Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(1):54-73.

Posada-Vergara MP, Lindoso JA, Tolezano JE, Pereira-Chioccola VL, Silva MV, Goto H. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *J Infect Dis*. 2005;192(10):1819-22.

Puig L, Pradinaud R. Leishmania and HIV co-infection: dermatological manifestations. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(1):107-14.

Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(1):17-28.

Rosenthal E, Tempesta S, Del Giudice P, Marty P, Desjeux P, Pradier C, Le Fichoux Y, Cassuto JP. Declining incidence of visceral leishmaniasis in HIV-

infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(9):1184-5.

Roustan G, Jimenez JA, Gutierrez-Solar B, Gallego JL, Alvar J, Patron M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis with mucosal involvement in a kidney transplant recipient: treatment with liposomal amphotericin B. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):526-8.

Russo R, Nigro L, Panarello G, Montineri A. Clinical survey of *Leishmania*/HIV co-infection in Catania, Italy: the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(1):149-55.

Secretaria de Vigilância em Saúde. Dados disponíveis por agravo.2005  
[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs).

Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev*. 2003;5(2):67-79.

Tavora ER, Lasmar EP, Orefice J, Gontijo CM, Andrade Filho JS. Unusual manifestations of leishmaniasis in renal transplant. *Transplant Proc*. 2002;34(2):502-3.

UNAIDS/WHO. *AIDS epidemic update: Special Report on HIV Prevention: December 2005*. Geneva; 2005.

Vardy DA, Cohen A, Kachko L, Zvulunov A, Frankenburg S. Relapse of cutaneous leishmaniasis in a patient with an infected subcutaneous rheumatoid nodule. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):914-7.

Venencie PY, Bouree P, Hiesse C, Vieillefond A, Lantz O, Doukan S, Rioux JA. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a case of an immunodepressed woman. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120(6-7):461-3.

World Health Organization. *Report on the Third Consultative Meeting on Leishmania/HIV Co-infections, held in Mahon (Spain)*. Document WHO/CTD/LEISH. Geneva: WHO; 1998.

World Health Organization. *Seventeenth Programme Report of the UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases: Leishmaniasis*. Geneva; 2005.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)