

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

Leishmaniose Visceral em pacientes infectados por HIV. Estudo de  
casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006

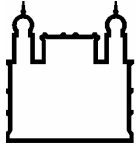
Priscilla Alexandrino de Oliveira

Rio de Janeiro  
2007

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Mestrado em Medicina Tropical**

**Leishmaniose Visceral em pacientes infectados por HIV. Estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006**

**Priscilla Alexandrino de Oliveira**

Dissertação apresentada à Coordenação do programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

**Orientadores:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Alda Maria Da-Cruz  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anamaria Mello Miranda Paniago

**RIO DE JANEIRO**

Dezembro de 2007

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ – RJ

O48l

Oliveira, Priscilla Alexandrino de

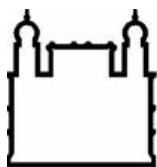
Leishmaniose Visceral em pacientes infectados por HIV: estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006./ Priscilla Alexandrino de Oliveira - Rio de Janeiro, 2007.

xi, 62 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Medicina Tropical, 2007.

1. Leishmaniose Visceral. 2. HIV. 3. Leishmania infantum.  
4. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. I. Título.

CDD 616.9364



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ  
**Mestrado em Medicina Tropical**

PRISCILLA ALEXANDRINO DE OLIVEIRA

Leishmaniose Visceral em pacientes infectados por HIV. Estudo de  
casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006

ORIENTADORES:

**Profa. Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago**

**Profa. Dra. Alda Maria Da-Cruz**

Aprovada em 07/12/2007

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia - **Presidente**

Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

Prof. Dra. Ana Teles Rabello

Instituto René Rachou /FIOCRUZ

Profa. Dra. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS

Rio de Janeiro, 07 de Dezembro de 2007

Este estudo é dedicado a todos os pacientes que sofreram ou sofrem com a infecção pelo HIV ou com a leishmaniose visceral e confiam e acreditam na medicina para continuarem a jornada nesta vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela disposição de realizar este estudo e pela possibilidade de realizar-me plenamente em minha profissão

Agradeço aos meus pais pelos ensinamentos éticos de toda a vida, pelo amor incondicional e pelo ensinamento do valor da educação.

Agradeço a minha querida e presente mãe pela dedicação permanente, pelo apoio nos momentos difíceis e pelos conselhos vitais.

Agradeço ao meu pai pelos aplausos eternos e pelo orgulho que demonstrava e deve continuar demonstrando em algum lugar por esta filha que tanto o ama.

Agradeço ao meu esposo pela compreensão e paciência dos inúmeros momentos de ausência e pelo amor tão grande que demonstra diariamente.

Agradeço a minha querida orientadora de Mato Grosso do Sul, Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago, a qual possibilitou o início, a realização e a finalização deste estudo, orientou-me e apoiou-me na escolha e realização da especialidade médica, ensinou-me não somente medicina, mas também demonstrou com suas atitudes respeito, atenção e amor aos pacientes e é uma pessoa admirável profissional e pessoalmente.

Agradeço a minha querida orientadora carioca Dra. Alda Maria da Cruz, a qual me estimulou em momentos difíceis, mostrou-me com entusiasmo a importância deste estudo e soube descobrir com brilhantismo as informações importantes no mesmo.

Agradeço com todo carinho à Dra. Gracy, Regina de Oliveira Leite, minha “mãe postiça” em Mato Grosso do Sul, pela passagem dos pacientes já catalogados, pela substituição no Hospital Universitário no momento mais difícil da minha vida, pela amizade, pelos conselhos e pela enorme bondade de seu coração, a qual torna o mundo e as pessoas em seu redor muito melhores.

Agradeço aos meus amigos Chagas e Lailson, os quais foram fundamentais na análise dos prontuários e são essenciais em minha vida como grandes amigos.

Agradeço a todos os médicos infectologistas assistentes e aos profissionais da enfermagem do Hospital Universitário/UFMS, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul e do Hospital-dia Nova Bahia pela assistência aos pacientes nos meus momentos de ausência, pelo apoio neste estudo, pelo encaminhamento dos pacientes e pela amizade.

Agradeço ao Dr. José Ivan e à Dra. Eliana pelos ensinamentos médicos e pessoais, pelo apoio e pela confiança.

Agradeço ao Dr. Rivaldo Venâncio pela possibilidade de ter realizado este programa de pós-graduação e pelo empenho em auxiliar os colegas a expressarem suas potencialidades e crescerem na profissão.

Agradeço aos colegas médicos, enfermeiros e administrativos dos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Adventista do Pênfigo e da Santa Casa por apoiarem-me na realização deste estudo e entenderem meus momentos necessários de ausência.



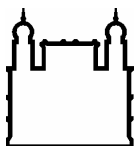
Agradeço aos meus colegas Dra. Rita de Cássia, Dr. Vivaldo Marques, Dra. Cláudia Volpe, Dr. Rogério e Joana pelo apoio e estímulo nos momentos de maiores dificuldades.

Agradeço a paciência dos funcionários da Coordenação Estadual de DST/HIV/Aids durante a finalização do estudo e ao apoio da Sociedade Sul Mato-Grossense de Infectologia.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>VIII</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>X</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 HISTÓRICO DA LEISHMANIOSE.....	2
2.1.2 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE .....	2
2.1.3. AGENTE ETIOLÓGICO .....	4
2.1.4 TRANSMISSÃO .....	5
2.1.5 CICLO BIOLÓGICO .....	6
2.1.6 IMUNOPATOGENIA.....	7
2.1.7 ASPECTOS CLÍNICOS.....	8
2.2 O VÍRUS E A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA .....	9
2.2.1 AGENTE ETIOLÓGICO DO HIV .....	10
2.2.2 CICLO VIRAL.....	11
2.2.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV .....	12
2.2.4 DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CLÍNICOS.....	14
2.2.5 TERAPIA ANTIRETROVIRAL.....	19
2.3 COINFECÇÃO LEISHMANIA - HIV .....	20
2.3.1 ASPECTOS CLÍNICOS.....	21
2.3.2 IMUNOPATOGÊNESE DA COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV .....	22
2.3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEISHMANIOSE NA CO-INFECÇÃO.....	23
2.3.4. TRATAMENTO DA COINFECÇÃO.....	25
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>GERAL</b> .....	<b>27</b>
<b>ESPECÍFICOS</b> .....	<b>27</b>
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>

<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>46</b>
<b>8. PERSPECTIVAS</b> .....	<b>47</b>
<b>9. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>49</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>59</b>
<b>ANEXO 2</b> .....	<b>61</b>
<b>ANEXO 3</b> .....	<b>62</b>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

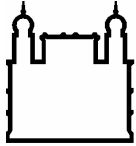
Leishmaniose Visceral em pacientes infectados por HIV. Estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006

### RESUMO

#### DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Priscilla Alexandrino de Oliveira

A expansão e a urbanização da leishmaniose visceral (LV) em Mato Grosso do Sul tornaram a doença um problema de saúde pública no Estado. Para conhecer o comportamento clínico e epidemiológico da LV em indivíduos infectados pelo HIV, foi estudada uma série de 23 casos atendidos em dois hospitais da capital, Campo Grande, região Centro-Oeste do Brasil, de janeiro de 2000 a dezembro de 2006. Foram incluídos os pacientes com resultado sorológico positivo para o HIV documentado no prontuário e cultura positiva para *Leishmania sp.* em aspirado de medula óssea. Oitenta e sete por cento dos pacientes eram do sexo masculino, com mediana de idade de 37 anos (variando de 21 a 56 anos). Todos os pacientes foram procedentes de Mato Grosso do Sul. 34,8% dos pacientes apresentavam o uso de drogas injetáveis como categoria de exposição para o HIV. A maioria dos pacientes apresentava imunodeficiência avançada, com 80% dos pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> (mediana - 44,5 células/mm<sup>3</sup>) durante o primeiro episódio de LV. Apesar deste fato, ambas as doenças foram diagnosticadas simultaneamente em 43% dos pacientes. Todos os pacientes infectados pelo HIV com LV apresentaram febre e 78% hepatoesplenomegalia. Os pacientes apresentaram graus variados de diminuição das células sangüíneas e de anormalidades bioquímicas. A pesquisa direta de *Leishmania sp.* em aspirado de medula óssea demonstrou alta positividade (87%) nos pacientes estudados. Cinco pacientes foram tratados exclusivamente com antimoniato de meglumina, cinco pacientes exclusivamente com desoxicolato de Anfotericina B e doze pacientes foram tratados com ambas as terapias, por reação adversa ou falha ao antimoniato de meglumina. Uma a duas recidivas por paciente foram observadas em 56,7% dos casos. Somente um paciente foi a óbito em consequência da LV.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### **Leishmaniasis in HIV infected patients. Study of the cases observed in Campo Grande, MS, 2000 - 2006**

## **ABSTRACT**

**Priscilla Alexandrino de Oliveira**

The outspread and urbanization of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul becoming the disease a public health problem in the state. To know the clinical and epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in HIV patients, a series of 23 patients attended in Campo Grande, center west region of Brazil, from 2000 to 2006, was studied. We selected the patients with HIV and bone marrow culture positive for leishmaniasis. The median age of patients was 37 years (range 21-56), 87% were male, All the patients lived in Mato Grosso do Sul, 34.8 percent of patients had intravenous drug use as their HIV transmission category. The majority of patients had advanced HIV disease, 80 percent had CD4+T cells count less than 200 cells/mm<sup>3</sup> and a median of 44.5 cells/mm<sup>3</sup> during the first episode of visceral leishmaniasis. Despite of this fact, both diseases were diagnosed at the same time in 43 percent of the patients. All HIV infected patients with visceral leishmaniasis presented fever, 78 percent presented enlargement of the liver and spleen. The patients presented varying degrees of blood cytopenias and biochemical abnormalities. Diagnosis was also achieved in 87% of the patients with the detection of *Leishmania* amastigotes in Giemsa-stained smears from aspirates of bone marrow. Five patients were treated only with meglumine antimoniate, four patients were treated with only amphotericin B and twelve patients were treated with both therapies. One or two relapses were seen in 56.7 percent of patients. Only one patient died due to leishmaniasis.

# 1. INTRODUÇÃO

No início da década de oitenta o Brasil registrava na cidade de São Paulo o primeiro caso de Aids. O HIV foi provavelmente introduzido nas áreas metropolitanas do centro-sul do Brasil nos últimos anos da década de setenta, espalhando-se para as outras macro-regiões nos primeiros anos da década de oitenta. No decorrer dos últimos vinte e cinco anos, a Aids estabeleceu-se como uma pandemia. Os dados epidemiológicos demonstram as modificações que a epidemia apresentou neste período, como a feminização, a pauperização e a interiorização da mesma (14).

Neste novo cenário, outras moléstias infecciosas prevalentes especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, despontam como de fundamental importância nas co-infecções com a Aids, podendo estar presentes nos indivíduos com sua imunidade comprometida (28).

Considerando a evolução da pandemia da Aids pelo interior do Brasil e, particularmente, em regiões com alta prevalência das leishmanioses, como Mato Grosso do Sul, observa-se a superposição das áreas geográficas das duas moléstias (67).

Portanto, este estudo relata uma série de casos de leishmaniose associada ao HIV/Aids. Em relação aos aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006, em Mato Grosso do Sul.

O estudo das características clínicas e epidemiológicas nesta área geográfica, recentemente incluída como área endêmica de leishmaniose visceral, é de fundamental importância para o conhecimento desta co-morbidade. São ainda insuficientes as pesquisas sobre o assunto, gerando dificuldades no manejo clínico dos casos, como retardo no diagnóstico, perda de oportunidade de diagnóstico de ambas as moléstias concomitantemente e escolha da terapêutica mais adequada para uma menor letalidade dos pacientes.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1.1 HISTÓRICO DA LEISHMANIOSE**

A *Leishmania donovani* foi inicialmente descrita no início do século XX por dois médicos militares britânicos. Em 1903, o major médico britânico W.B. Leishman foi o primeiro a identificar formas amastigotas de *Leishmania spp.* em tecido esplênico durante a necropsia de um jovem soldado procedente da Índia apresentando febre, perda de peso, hepatomegalia e esplenomegalia maciças. O relato do major Leishman foi seguido por um relato do capitão médico C. Donovan, o qual também observou formas amastigotas de *Leishmania sp.* no baço de um indivíduo morrendo de uma doença similar à Malária, na Índia. A doença era a leishmaniose visceral e o seu agente etiológico a espécie denominada *Leishmania donovani* (73).

A primeira descrição de um caso em humanos, supostamente autóctone do continente americano, comprovado parasitologicamente, ocorreu em 1911. Após viver treze anos na cidade de Santos (SP), um imigrante italiano viajou para região de Porto Esperança, Mato Grosso (hoje, Mato Grosso do Sul), onde então adoeceu (56).

Após este relato são esporádicas as menções sobre a existência da doença na zona rural de áreas do Estado de Mato Grosso do Sul. Em outras regiões do país destaca-se a pesquisa realizada em 1942 nos Estados de Pernambuco e Ceará (79).

### **2.1.2 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE**

As leishmanioses visceral e tegumentar são encontradas nos cinco continentes e são endêmicas nas regiões tropicais e subtropicais de 88 países no mundo (33,96). A doença é endêmica nos trópicos da América, parte da Ásia e na África Tropical, ao norte do Equador. A leishmaniose visceral também é vista no Mediterrâneo (2).

Em todo mundo estima-se que mais de 350.000 novos casos de leishmaniose visceral surjam a cada ano, sendo esta moléstia considerada endêmica em mais de 72 países. Cerca de 90% de todos os casos ocorrem em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil (34).

Nas Américas, a leishmaniose visceral é endêmica em 24 países situados desde o Sul do EUA até o norte da Argentina, excetuando-se apenas o Uruguai e o Chile (42,48).

No Brasil, a leishmaniose visceral apresenta-se como um problema de saúde pública, com expansão progressiva da área geográfica de sua ocorrência (13). Inicialmente apresentando um caráter eminentemente rural, a doença vem se expandindo para as áreas urbanas de médio e grande porte. Segundo o Ministério da Saúde, em 19 anos de notificações (1984 – 2002) os casos de leishmaniose visceral americana somaram 48.455 casos, sendo que 66% deles ocorreram nos Estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Nos últimos dez anos, a média anual de casos no país foi de 3.156 casos, e a incidência de dois casos/100.000 hab (13).

Na década de noventa aproximadamente noventa por cento (90%) dos casos notificados de leishmaniose visceral ocorreram na região Nordeste. À medida que a doença se expande para as outras regiões do país e atinge áreas urbanas e periurbanas, a situação modifica-se. No período de 2000-2002, a região Nordeste apresentou uma redução para setenta e sete por cento (77%) do total de casos do País.

Os dados epidemiológicos dos últimos dez anos revelam a periurbanização e a urbanização da leishmaniose visceral, destacando-se os surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luiz (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e mais recentemente as epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS) (66) Campo Grande (MS) (17,18) e Palmas (TO). O ambiente característico e propício à ocorrência de leishmaniose visceral é aquele de baixo nível socioeconômico, pobreza e promiscuidade, prevalente em grande medida no meio rural e na periferia das grandes cidades. Contudo, essas características vêm se modificando, principalmente nos Estados das regiões Sudeste e Centro-Oeste, onde a leishmaniose visceral encontra-se urbanizada (13).

Em Mato Grosso do Sul, a partir da década de oitenta a



notificação de casos clínicos de leishmaniose visceral em humanos e o encontro de cães com aspecto sugestivo da doença levaram à investigação desses animais, ocorrendo a primeira confirmação parasitológica da doença no Estado em 1988 (65). Inicialmente restrita aos municípios de Corumbá e Ladário, após 1995, paulatinamente, a leishmaniose visceral disseminou-se para outras localidades, sendo atualmente registrada em 34 dos 78 municípios do Estado (13).

A cidade de Campo Grande registrou o primeiro caso autóctone em um cão no ano 2000. Já em humanos, o primeiro caso registrado data do ano de 2002. Neste mesmo ano dezenove casos foram diagnosticados na capital e durante os anos de 2003 e 2004, 100 e 126 casos foram notificados, respectivamente. Deste modo, confirmando a endemicidade e a expansão da doença na capital (91).

### **2.1.3. AGENTE ETIOLÓGICO**

Os agentes etiológicos das leishmanioses pertencem ao filo Protozoa, Subfilo Sarcomastigophora, classe Mastigophora, ordem Kinetoplastideo, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*. São parasitos intracelulares do sistema fagocítico mononuclear, os quais apresentam duas formas durante o seu ciclo evolutivo: amastigota e promastigota. A primeira é uma forma arredondada, com flagelo rudimentar não exteriorizado, assumida no interior de vacúolos parasitóforos das células fagocitárias de hospedeiros vertebrados. A segunda é uma forma alongada, com flagelo livre, a qual ocorre no tubo digestivo dos hospedeiros invertebrados e nos meios de cultura (86).

As *Leishmanias* que podem causar doenças em humanos podem ser agrupadas em dois subgêneros: *Viannia* e *Leishmania*. No subgênero *Leishmania* incluem-se *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*. Estes agentes etiológicos da leishmaniose visceral apresentam-se como endêmicos em diversas regiões. As leishmanioses podem ser clinicamente divididas em visceral e tegumentar, cuja diferença reside nas diversas espécies de parasitos (44).

A leishmaniose é causada por protozoários de gênero *Leishmania*, incluindo uma variedade de doenças dependendo da espécie infectante, do reservatório, do agente transmissor e da susceptibilidade do hospedeiro. A leishmaniose visceral no Brasil é uma doença causada pelo

*Leishmania infantum*, endêmica em várias áreas do país (61).

#### **2.1.4 TRANSMISSÃO**

A principal forma de transmissão do parasito para o homem e para outros hospedeiros mamíferos é através da picada de fêmeas de dípteros da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, conhecidos genericamente por flebotomíneos.

Estes protozoários são heteroxenos, sendo os vetores insetos flebotomíneos dos gêneros *Lutzomyia* no Novo Mundo e do gênero *Phlebotomus* no Velho Mundo. Mamíferos e pequenos roedores silvestres atuam como reservatório das leishmanioses, com papel importante do cão doméstico como reservatório para algumas espécies (86).

O Brasil enfrenta a expansão e a urbanização da leishmaniose visceral com grande número de cães positivos. Os hospedeiros silvestres da *Leishmania chagasi* até agora conhecidos são as raposas e os marsupiais. Duas espécies de raposas são encontradas naturalmente infectadas: *Lycalopes vetulus* no Ceará; e *Cerdocynthous* no Pará e em Minas Gerais. *Leishmania chagasi* foi isolada em marsupiais do gênero *Didelphis* na Bahia e no Rio de Janeiro.

No ambiente doméstico o cão é considerado o principal hospedeiro e fonte de infecção para os vetores, sendo um dos alvos da estratégia de controle da doença (13).

A ocorrência da doença em uma determinada área depende basicamente da presença do vetor susceptível e de um hospedeiro (reservatório também susceptível). A possibilidade do homem, especialmente crianças desnutridas, possa, em algumas situações, apresentarem-se como fonte de infecção, pode conduzir a um aumento da complexidade da transmissão da leishmaniose visceral (90).

A população de usuários de drogas injetáveis constitui o principal grupo de risco da co-infecção *Leishmania*/HIV no Sudoeste Europeu, constituindo 72% do total de doentes co-infectados (32).

Dedet e Pratiog, (29) provaram a existência de parasitemia por

*Leishmania* em doadores de sangue assintomáticos em zonas endêmicas. Além deste fato, foram detectados parasitos na pele e no sangue periférico de 88% dos doentes co-infectados com *Leishmania*/HIV (60).

Surge assim na história da leishmaniose mediterrânea uma nova forma de transmissão da doença: a transmissão antroponótica. Esta pode ser natural, pela picada do inseto ou artificial, por transmissão mecânica através de agulhas e seringas contaminadas (53)

O compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas com *Leishmania spp.* constitui a principal forma de transmissão da doença entre usuários de drogas injetáveis no Sul da Europa (28). No Brasil a situação apresenta-se de modo diverso: os usuários de drogas injetáveis constituem apenas 7% dos doentes co-infectados (81).

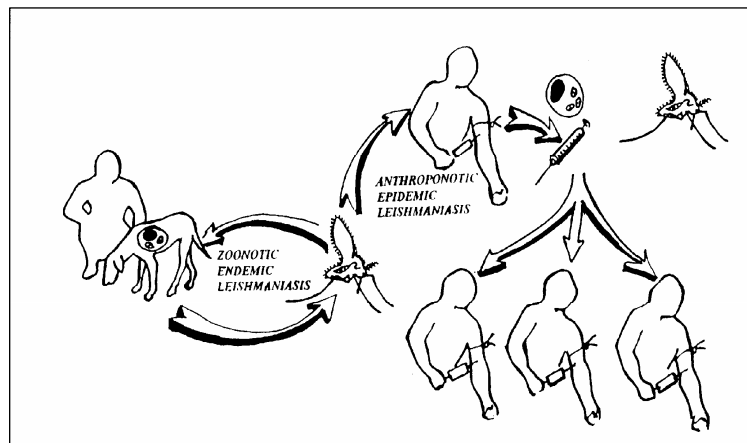


Figura 3: Ciclos de transmissão da leishmaniose visceral em pacientes co-infectados pelo HIV no Mediterrâneo. Fonte (2)

### 2.1.5 CICLO BIOLÓGICO

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados ingerem microrganismos parasitados por formas amastigotas de *Leishmania spp.* No trato digestivo anterior ocorre o rompimento dos microrganismos liberando essas formas. Reproduzem-se por divisão binária e diferenciam-se rapidamente em formas flageladas denominadas de promastigotas, as quais também se reproduzem por processos sucessivos de divisão binária. As

formas promastigotas transformam-se em paramastigotas e passam a colonizar o esôfago e a faringe do vetor, onde permanecem aderidas ao epitélio pelo flagelo, quando diferenciam – se em formas infectantes, promastigotas metacíclicas. O ciclo do parasito no inseto completa-se em torno de 72 h.

Após este período, as fêmeas infectantes ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com a saliva do inseto. Na epiderme do hospedeiro estas células são fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocitário. No interior dos microorganismos, no vacúolo parasitóforo, diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento dos mesmos, ocorrendo a liberação destas formas que serão fagocitadas por novos microorganismos num processo contínuo, ocorrendo então a disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (5).

### **2.1.6 IMUNOPATOGENIA**

Os estudos têm demonstrado que a resposta imune mediada por células T parece ser determinante na evolução da leishmaniose, influenciando tanto a evolução para a cura como o agravamento da infecção (26).

Uma variedade de infecções crônicas como a leishmaniose visceral é caracterizada pela ativação preferencial dos subtipos de linfócitos T com receptores de superfície CD4+, os quais se polarizam em padrões subtipo T Helper 1 ou 2 (Th 1 ou Th 2) em resposta aos antígenos específicos.

Em pacientes com leishmaniose visceral os linfócitos do sangue periférico são incapazes de traduzir interleucinas do padrão Th 1 (Interferon gama e interleucina 2) e produzem em elevadas quantidades interleucinas 4, 6 e 10 (padrão Th 2). Conseqüentemente acaba por ocorrer uma resposta celular ineficaz e uma resposta humoral marcada pela ativação policlonal dos linfócitos B, com produção excessiva de anticorpos específicos e inespecíficos a vários epítomos diferentes (85).

Em relação aos pacientes co-infectados, esta ativação da resposta Th 2 poderia favorecer a replicação do HIV resultando em um aumento do

número de cópias do RNA do HIV (carga viral) nestes indivíduos (80).

### **2.1.7 ASPECTOS CLÍNICOS**

O período de incubação em humanos varia de 10 dias a 24 meses, sendo em média de dois a quatro meses; em cães de três a sete meses. Em alguns casos as manifestações da doença podem ocorrer anos após os indivíduos terem saído de áreas endêmicas.

Na leishmaniose visceral os protozoários apresentam tropismo acentuado pelo sistema fagocítico mononuclear do baço, fígado, medula óssea e tecidos linfóides, causando diversos quadros clínicos e sendo quase sempre fatal, em geral sem acometimento cutâneo associado (44).

Dependendo da interação agente – hospedeiro, a infecção por *Leishmania chagasi* pode resultar em diferentes tipos de infecção e manifestações clínicas, em função da resposta do organismo infectado (73).

A forma assintomática ocorre com a resposta ao agente sendo uma reação local com destruição do parasita fagocitado por histiócitos, com persistência do parasita na forma latente no organismo, por tempo indeterminado (61). Cerca de trinta por cento dos adultos de áreas endêmicas têm teste intradérmico fortemente positivo sem história de doença prévia, dependendo da área geográfica em questão (90).

É importante destacar que indivíduos com infecção inaparente não são notificados e não devem ser tratados. Quando a resposta do organismo se dá através de fagocitose e multiplicação dos parasitas dentro dos macrófagos com disseminação para o sistema retículo-endotelial, dependendo de fatores de risco associados, temos um espectro de doença que varia desde formas oligossintomáticas (subclínicas) até a síndrome completa ou propriamente dita (13).

A forma oligossintomática é mais freqüentemente encontrada em áreas endêmicas, devido a presença de *Leishmania spp.* nos macrófagos teciduais, pulmonares, intestinais e, principalmente, nos órgãos hematopoiéticos. Surgem as manifestações inespecíficas como febre, tosse seca, diarreia, sudorese, adinamia persistente e discreta visceromegalias. As manifestações clínicas da forma

oligossintomática são semelhantes ao período inicial da forma clássica. Contudo, estes sintomas que podem persistir por até seis meses com resolução espontânea sem terapêutica específica, ou pode evoluir para a forma clássica (13)

A forma clássica da leishmaniose visceral deve ser suspeitada quando o paciente apresenta febre e esplenomegalia associadas ou não à hepatomegalia. A doença é didaticamente dividida em período inicial, período de estado e período final. O período inicial é bastante semelhante à forma oligossintomática e caracteriza o início da sintomatologia. A evolução do período inicial é o período de estado, caracterizado por febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. Na maioria das vezes associado ao comprometimento do estado geral. O período final representa evolução da doença, caso o tratamento não tenha sido realizado, caracterizando-se pela febre contínua, o comprometimento intenso do estado geral, a desnutrição e o edema iniciado pelos membros inferiores, o qual pode evoluir para anasarca. Outras manifestações incluem hemorragias, icterícia e ascite. Neste período as complicações são freqüentes, como as hemorragias e as infecções bacterianas secundárias. Na doença o tratamento é mandatário e o retardo do mesmo poderá levar o indivíduo a óbito (13).

## **2.2 O VÍRUS E A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

O Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), do Centers for Diseases Control (CDC), em junho de 1981 (23) relatou cinco casos de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* em homens jovens homossexuais anteriormente saudáveis. Este foi considerado o primeiro artigo a relatar casos de Aids no mundo; o qual foi seguido por milhares de outros relatos.

Em julho de 1981 (22) a mesma publicação relatou um surto de Sarcoma de Kaposi e pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre as comunidades homossexuais masculinas de Nova York e Los Angeles.

Os estudos subseqüentes revelaram os modos de transmissão da Aids, antes mesmo da identificação do agente etiológico. Os pesquisadores do CDC iniciaram investigações em relação ao comportamento dos afetados pela doença e seus parceiros sexuais. Outros agentes exógenos foram também mencionados

como possíveis agentes causadores da nova Síndrome. Os inalantes à base de nitrito de amila, utilizados como afrodisíacos em locais de recreação homossexual demonstraram ação anti-linfocitária *in vitro*. Contudo, sua ação como agente etiológico para a síndrome foi logo descartada, considerando o mesmo não ocasionar uma imunossupressão tão acentuada quanto aquela visualizada nos pacientes.

Em dezembro de 1981 os pesquisadores concluíram tratar-se de uma doença infecciosa transmitida sexualmente. Logo após surgiram casos em usuários de drogas injetáveis e em heterossexuais que haviam sido submetidos a transfusões sanguíneas; levando à hipótese de transmissão também através de sangue contaminado. Assim como o surgimento de imunodepressão em filhos de usuários de drogas levantou-se a hipótese da transmissão perinatal.

### **2.2.1 AGENTE ETIOLÓGICO DO HIV**

Somente em 1983 houve a primeira indicação de que a Aids teria como agente etiológico um vírus com atividade de transcriptase reversa. O vírus isolado a partir do linfonodo de um paciente com Aids apresentando linfadenopatia persistente foi inicialmente denominado LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) e HTLV III (Human T cell Leukemia / Lymphotropic Virus Type III)(6). Em 1984 foi então preconizada pela Organização Mundial de Saúde a designação de HIV (Human Immunodeficiency Virus).

Em 1986, outro vírus foi então isolado de dois pacientes com Aids originários da África Ocidental, o qual foi então denominado vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (HIV-2). O HIV- 2 encontra-se praticamente restrito ao continente africano, enquanto o HIV-1 é responsável pela maior parte das infecções do mundo.

Os retrovírus são vírus RNA, os quais através da enzima DNA polimerase RNA dependente (transcriptase reversa – RT) são capazes de copiar seu genoma de RNA em uma dupla fita de DNA e integrar-se ao genoma da célula hospedeira. O HIV pertence ao grupo dos lentivírus (40), classificação esta realizada de acordo com a seqüência de aminoácidos da enzima transcriptase reversa. O HIV

é um vírus de aproximadamente cem nanômetros de diâmetro, envelopado, apresentando membrana lipídica em sua superfície, a qual é originária da membrana externa da célula do hospedeiro e duas glicoproteínas; glicoproteína 41 e glicoproteína 120.

No interior desta membrana lipídica apresenta-se a matriz proteica, composta pelo capsídeo e pela proteína p 17. Já o material genético, a enzima transcriptase reversa e as demais enzimas necessárias para os primeiros eventos da replicação viral estão localizadas no interior do capsídeo viral, em forma de cone.

O genoma do HIV, de aproximadamente 10 kb apresenta nove genes e duas regiões denominadas LTR (Long Terminal Repeats). Estes genes podem ser divididos em dois grupos: os que codificam as proteínas estruturais (gag, pol e env) e os que codificam as proteínas não estruturais (tat, rev, nef, vif, vpr e vpr). O gene pol codifica as enzimas protease, transcriptase reversa e integrase.

O gene env dá origem às proteínas gp 120 e gp 41. O gene gag dá origem às proteínas p 17 (proteína da matriz exterior), p 24 (proteína principal do capsídeo), p7 (nucleoproteína), p1 e p2. Os genes não estruturais ou acessórios contribuem para a progressão da doença, permitindo que o vírus manipule os processos celulares do hospedeiro, com replicação eficiente (92).

### **2.2.2 CICLO VIRAL**

O início da infecção pelo HIV se dá pela entrada do vírus na célula, através da ligação da proteína de superfície do vírus, a glicoproteína 120 com o receptor da célula, a molécula CD 4. Portanto, as células portadoras da molécula CD 4 em sua superfície são os principais alvos do HIV. Na seqüência a fusão se completa através da fusão do vírus com a membrana da célula, mediada pela glicoproteína 41.

Outros co-receptores são também indispensáveis para a entrada do vírus na célula. As moléculas CXCR4 e CCR5, cujos ligantes naturais são as quimiocinas SDF -1 e RANTES MIP – 1a e MIP – 1b, respectivamente. Indivíduos com deleção no gene CCR5 são resistentes à infecção pelo HIV e indivíduos heterozigotos evoluem de forma mais lenta para a Aids (75).



Após a entrada na célula, o genoma do HIV é reversamente transcrito em uma dupla fita DNA pelas enzimas transcriptase reversa e ribonuclease H. Já no núcleo da célula a dupla fita de DNA é integrada ao genoma da célula do hospedeiro de forma randômica, através da enzima Integrase. Na seqüência processa-se a transcrição destes provírus em RNA em ácidos ribonucleicos virais, os quais retornarão ao citoplasma da célula do hospedeiro, a fim de formar as proteínas virais. Os novos vírus são liberados da célula por brotamento. Nesta fase ocorre a ação de outra enzima importante para o ciclo viral, a protease, a qual torna as partículas virais maduras e capazes de infectar novas células (36).

O conhecimento do processo de replicação viral do HIV permitiu o desenvolvimento dos medicamentos antiretrovirais atuando na interrupção da dinâmica viral.

### **2.2.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV**

O número real de infectados pelo HIV ainda é desconhecido no mundo, em virtude de dificuldades no diagnóstico, notificações incompletas, atraso no envio dos registros, subnotificações, entre outros fatores, relacionados à gravidade da doença e suas repercussões sociais.

Considerando estes fatores a UNAIDS (United Nations Programs on HIV/Aids) estimou até dezembro de 2004 um total de quarenta milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo. A estimativa engloba os indivíduos que não apresentaram sinais e sintomas da Síndrome e os indivíduos que já desenvolveram a doença (96). Esta estimativa corresponde à prevalência de um por cento entre indivíduos entre 15 e 49 anos em todo o mundo.

Estima-se que no ano de dois mil e quatro cinco milhões de pessoas se infectaram com o HIV, com aproximadamente três milhões de óbitos. É a principal causa de óbitos na região subsaariana da África e a quarta causa de morte no mundo. Levando-se em consideração a natureza da epidemia e a baixa cobertura de tratamento antiretroviral nos países em desenvolvimento, a mortalidade tem aumentado nos últimos cinco anos (96).

No Brasil, de acordo com dados oficiais do Ministério da Saúde 348.520 casos foram registrados no país até dezembro de 2003. A região Sudeste concentra 65,3% dos casos, com 89% dos casos na faixa etária de 15 a 49 anos. Até dezembro de 2004, a Organização Mundial de Saúde estimou 610.000 o número de pessoas convivendo com HIV/Aids no Brasil.

No início da década de 1980 a epidemia da Aids no Brasil atingia especialmente as regiões metropolitanas de São Paulo e do Rio de Janeiro. A maioria dos casos ocorrendo em indivíduos do sexo masculino, pertencentes à categoria de exposição de homens que fazem sexo com homens e com alto nível socioeconômico. Em relação às categorias de exposição, ao lado dos homens que fazem sexo com homens, os indivíduos portadores de hemofilia ou receptores de sangue também se apresentavam como principais categorias de exposição.

A partir da década de noventa houve uma mudança no perfil epidemiológico da epidemia, resultando na heterossexualização, feminização, pauperização e interiorização da mesma. A relação de gênero masculino / feminino em 1985 era de 25/1, passa para 3/1 em 1996 e em 2005 de 1/1. Associado a este fato, houve um aumento ao número de casos em indivíduos com baixo grau de escolaridade, especialmente em mulheres.

A tendência de crescimento da epidemia foi observada em todas as regiões geográficas, com exceção da região Sudeste, sendo o crescimento da epidemia mais pronunciado nas regiões Sul e Centro-Oeste. A categoria de exposição de usuários de drogas injetáveis cresceu no início da década de noventa, representando aproximadamente trinta por cento dos casos notificados, diminuindo para 13% em 2003 (14).

Em Mato Grosso do Sul o primeiro caso notificado de Aids ocorreu em 1984, tendo sido notificados no período de 1984 a dezembro de 2006 4.229 casos. A capital, Campo Grande, responde por 2.860 casos notificados, correspondendo a 60,5% do total de casos. A população mais acometida está na faixa etária entre 20 a 49 anos, correspondendo a 85,6% dos casos. Em relação ao gênero, a razão masculino/feminino aproximada encontra-se de 2:1, enquanto no âmbito nacional a relação encontra-se de 1/1. No que tange à escolaridade, percebe-se que indivíduos com escolaridade de 1 a 7 anos (equivalente ao ensino fundamental) são os que apresentam o maior número de casos, correspondendo a 47,8%. A distribuição de casos de Aids segundo as principais categorias de

exposição de 1989 até 2006 apresenta 6% de pacientes sendo usuários de drogas injetáveis, 4% dos casos atribuídos à transmissão vertical, sendo a maioria dos casos, cerca de 70% atribuídos às relações sexuais, sendo 50% heterossexuais (54).

## **2.2.4 DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CLÍNICOS**

A história natural do HIV pode ser dividida em: transmissão viral, infecção primária, soroconversão, período clínico latente com ou sem linfadenopatias persistentes, infecção sintomática inicial pelo HIV e Aids (Acquired Immunodeficiency Syndrome). A aquisição da infecção pelo HIV não está associada a sintomas em alguns pacientes. Uma síndrome clínica associada à infecção aguda é reconhecida em 40 a 90% dos pacientes, ocorrendo duas a quatro semanas após a infecção. Esta Síndrome Retroviral Aguda ou Infecção Retroviral Aguda é caracterizada por sinais e sintomas semelhantes à Síndrome mononucleose-like, incluindo febre, cefaléia, astenia, mialgias, linfadenopatias, faringite, exantema máculopapular eritematoso simétrico, ulcerações mucocutâneas, diarreia, náuseas, vômitos e candidíase oral. Podem ainda ocorrer sintomas neurológicos, incluindo meningoencefalite, neuropatia periférica, paralisia facial e síndrome de Guillan – Barré. Contudo, em decorrência da inespecificidade dos sinais e sintomas dificilmente o diagnóstico da infecção pelo HIV é feito nesta fase (93, 94).

Laboratorialmente a Síndrome Retroviral Aguda cursa com viremia no plasma muito alta ( $> 10^5$  cópias/ml) e uma diminuição transitória no número de linfócitos T com receptores CD 4 + periféricos. A diminuição é, em geral, transitória, mas pode ser acentuada e estar relacionada às infecções oportunistas. Os níveis de carga viral e a contagem de linfócitos T CD4 + tendem a atingir valores estáveis em três a seis meses.

Do momento da infecção inicial até o surgimento de doenças definidoras de Aids, ocorre um intervalo médio de 8 a 10 anos. Alguns grupos de pacientes podem evoluir de forma diferenciada. Alguns indivíduos evoluem de forma rápida para a doença (progressores rápidos), os que não apresentam doença progressiva após a infecção primária (não progressores de longo prazo) e os pacientes que progridem para a Aids em um prazo similar ao dos progressores

típicos, mas onde os parâmetros laboratoriais permanecem estáveis por um longo período após a progressão da doença ter ocorrido (25,71).

A infecção primária é seguida por um período de latência clínica, durante a qual a maioria dos pacientes não apresenta sintomas e achados físicos. Durante o período inicial da latência clínica, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos como astenias, emagrecimento, febre ou náuseas. Também podem ocorrer sinais e sintomas mais específicos, como infecções respiratórias bacterianas de trato respiratório superior e inferior, tuberculose pulmonar, Herpes – Zoster, candidíase oral e leucoplasia pilosa.

À medida que a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida instala-se os pacientes tornam-se suscetíveis a determinadas doenças, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (ex *Pneumocystis carinii*), toxoplasmose, encefalite, esofagite por *Candida*, micobacterioses atípicas disseminadas, meningite criptocócica e infecção disseminada por citomegalovírus (45).

O diagnóstico da infecção requer como em outras patologias a suspeita clínica e a solicitação de testes diagnósticos laboratoriais. O diagnóstico laboratorial deve ser inicialmente avaliado por meio de um teste ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay ou Ensaio Imunoenzimático). Caso o teste ELISA seja positivo, um teste Western Blot é utilizado como confirmatório. Caso ocorra suspeita de Síndrome Retroviral Aguda uma carga viral do HIV deve ser obtida (15).

No Brasil, de acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde, para adultos os principais critérios de definição de casos de Aids foram estabelecidos pela última vez em 2004, mantendo-se o critério Rio de Janeiro / Caracas sem qualquer alteração e introduzindo-se adaptações nas evidências clínicas de imunodeficiência estabelecidas no CDC modificado, o qual passou a ser denominado critério CDC adaptado. A principal alteração neste critério foi a inclusão da reativação da doença de Chagas (miocardite e/ ou meningoencefalite) na lista de doenças indicativas de Aids em vista das evidências clínicas e epidemiológicas da reativação desta condição em pacientes com Aids. Este novo critério é uma adaptação brasileira das categorias clínicas A, B, e C definidoras de imunodeficiência da classificação do CDC (Centers for Diseases Control, 1994). A Leishmaniose não consta na lista de doenças definidoras de Aids, apesar de constar na lista de imunodeficiência grave (consenso 2006).

CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM ADULTOS  
(TREZE ANOS DE IDADE OU MAIS).

No quadro-resumo abaixo são apresentados os critérios adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil para definição de caso de Aids em indivíduos com treze (13) anos de idade ou mais para fins de vigilância epidemiológica (15).

<b>RESUMO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM INDIVÍDUOS COM 13 ANOS DE IDADE OU MAIS</b>
<p style="text-align: center;"><b>CRITÉRIO CDC ADAPTADO</b></p> <p>Existência de dois (2) testes de triagem reagente ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Evidência de imunodeficiência</p> <p>Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de Aids</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>Contagem de linfócitos T CD 4 + &lt; 350 células / mm<sup>3</sup></p>
<b>E / OU</b>
<p style="text-align: center;"><b>CRITÉRIO RIO DE JANEIRO / CARACAS</b></p> <p>Existência de dois (2) testes de triagem reagentes ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Somatório de pelo menos dez (10) pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças</p>
<b>OU</b>
<p style="text-align: center;"><b>CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO</b></p> <p>Menção a Aids / SIDA (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva</p> <p style="text-align: center;"><b>OU</b></p> <p>Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva</p>

Em 1993, o Centers for Disease Control (CDC), EUA realizou classificação clínica do HIV e da Síndrome da imunodeficiência adquirida de acordo com as manifestações clínicas e a contagem de linfócitos T CD4 no sangue periférico. Os pacientes enquadrados na categoria A são assintomáticos, apresentam linfadenopatia generalizada persistente ou infecção aguda. Os pacientes da categoria C apresentam doença definidora de Aids e os pacientes da categoria B são aqueles sintomáticos não enquadrados nas categorias A ou C (21).

#### **Critérios do CDC para a classificação da infecção pelo HIV, 1993**

<b>CD 4</b>	<b>CATEGORIA A</b>	<b>CATEGORIA B</b>	<b>CATEGORIA C</b>
> 500	A 1	B 1	C 1
200-499	A 2	B 2	C 2
< 200	A 3	B 3	C 3

Os níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 e a contagem de linfócitos T CD4 + são as variáveis mais importantes na determinação da taxa de progressão da doença.

A contagem de linfócitos T CD4 em sangue periférico é o principal marcador laboratorial no acompanhamento clínico destes pacientes. É um indicador geralmente aceito de status imunológico, apresentando estreita relação com as manifestações clínicas da Aids.

Enquanto a quantificação do RNA do HIV -1 em sangue periférico não está diretamente relacionada à progressão da doença (57), o nível de RNA do HIV prevê o que acontecerá em um futuro próximo, assim prediz o prognóstico clínico. É o primeiro marcador a sofrer alteração em caso de falha do esquema terapêutico, sabendo-se que a falha virológica antecede a falha imunológica; a qual culmina com a falha clínica (15 82).

São consideradas doenças definidoras de Aids no Brasil através dos critérios estabelecidos pelo Center for Diseases Control e adaptados pelo Ministério da Saúde, em 2004 (15): criptococose extrapulmonar, câncer cervical invasivo, candidose de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões, citomegalovirose em qualquer outro órgão que não seja fígado, baço e linfonodos, criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês), herpes simples mucocutâneo por um

período superior a um mês, histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais e hilares, isosporidiose crônica (com período superior a um mês), leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus), Linfoma não-Hodgking de células B (fenótipo imunológico desconhecido), linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas, linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação, linfoma primário do cérebro, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (ex *Pneumocystis carinii*), qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais ou hilares, reativação de doença de Chagas (meningoencefalite/ou miocardite), sepse recorrente por bactérias do gênero *Samonella*,(não tifóidie) e toxoplasmose cerebral.

### CRITÉRIO RIO DE JANEIRO/ CARACAS (15)

ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS	
SINAIS/SINTOMAS/DOENÇAS	PONTOS
Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia	2
Astenia	2
Caquexia	2
Dermatite persistente	2
Diarréia	2
Febre	2
Linfadenopatia	2
Tosse	2
Candidiase oral ou leucoplasia pilosa	5
Disfunção do sistema nervoso central	5
Herpes zoster em indivíduo com até 60 anos de idade	5
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região	5
Outras formas de tuberculose	10
Sarcoma de Kaposi	10

## **2.2.5 TERAPIA ANTIRETROVIRAL**

A Zidovudina (AZT) foi a primeira droga antiretroviral liberada para uso clínico, menos de cinco anos após a identificação do HIV. Entre os anos de 1987 e 1994 somente inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos estavam disponíveis para uso clínico. Em 1995, os estudos Aids Clinical Trial Group 175 e Delta revolucionaram a conduta terapêutica por demonstrarem a superioridade da terapia combinada em comparação à monoterapia com AZT. Em 1996, foram introduzidos na prática clínica os inibidores da protease. Em 2001 foi liberado para uso clínico o tenofovir, um análogo nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa e em 2003 o Enfuvirtide, a primeira droga de uma nova classe, os inibidores de fusão (83).

Com o advento da terapia antiretroviral potente, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos freqüentes e houve melhora substancial do prognóstico e da qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV. Todavia, a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de elevada adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia (16).

Essa terapia de alta potência recebeu o nome HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) (49). O advento da terapia HAART teve grande impacto na sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV, com clara diminuição da morbimortalidade (59,70).

O principal objetivo da Terapia Antiretroviral é, através da inibição da replicação viral, retomar a imunidade aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa que vive com HIV/Aids. A evolução da doença caracteriza-se por uma intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos celulares e anatômicos e destruição e disfunção de linfócitos T CD4 + e de outras células do sistema imune. A supressão máxima e contínua da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico (16).

O modo pelo qual o uso da terapia antiretroviral de alta potência influencia na incidência de leishmaniose visceral entre os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência adquirida tipo 1 ainda não é completamente entendido.



Rafael de la Rosa et al, em 2002 (84) referem o decréscimo da incidência de leishmaniose visceral em indivíduos infectados pelo HIV desde a introdução da terapia antiretroviral de alta potência. Sabendo-se que o principal fator de risco associado aos sinais e sintomas da emergência de leishmaniose visceral em pacientes infectados pelo HIV foi a imunossupressão grave.

Em 2002, na França, Del Giudice et al (30) estudaram a incidência de sinais e sintomas da leishmaniose visceral em pacientes infectados pelo HIV desde 1992 e observaram um decréscimo da incidência após o início da terapia antiretroviral de alta potência em 1996.

### **2.3 COINFECÇÃO LEISHMANIA - HIV**

Desde a publicação do primeiro caso da co-infecção *Leishmania* / HIV em 1985 um grande número de casos vêm sendo registrados em trinta e cinco países no mundo (28).

A explosão do número de casos da co-infecção *Leishmania*/HIV ocorrida na década de noventa trouxe notoriedade à problemática. A maior prevalência foi registrada nos países do Mediterrâneo, com mais de dois mil casos notificados, contabilizando noventa por cento dos pacientes procedentes da Espanha, Itália, França e Portugal (32).

No Sudeste da Europa, 25 a 70% dos casos de leishmaniose visceral estão associados ao HIV. Por outro lado, 1,5 a 9% dos pacientes com Aids apresentam leishmaniose visceral (97).

No Brasil, até dezembro de 2006 326 casos de pacientes co-infectados foram notificados ao Ministério da Saúde, sendo 63% de leishmaniose tegumentar e 35% leishmaniose visceral.

O perfil dos pacientes também difere nas diversas regiões geográficas, sendo 73% dos pacientes usuários de drogas injetáveis no Mediterrâneo (71) e apenas 3,6 a 7% desta categoria de exposição no Brasil (41). Destaca-se ainda o fato desta categoria de exposição ser o principal fator de risco da co-infecção na Europa (32).

A maioria dos casos de co-infecção registrados na América do Sul ocorre no Brasil (81). As possibilidades de transmissão em ambientes urbanos e periurbanos nos países onde ambas as infecções são endêmicas, como no Brasil e na Índia, é um problema que atrai a atenção das autoridades. De fato, o real impacto da co-infecção é subestimado, considerando as deficiências no sistema de notificação dos casos. O fato da leishmaniose não ser incluída dentre as doenças definidoras de Aids contribui para a escassez de informações (28).

A sobreposição geográfica das duas morbidades, decorrente da interiorização e da pauperização da Aids e da urbanização da leishmaniose possibilitaram uma maior associação de riscos para as duas infecções, caracterizando uma doença emergente de alta complexidade quanto aos seus aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. Contudo, com o advento da terapia antiretroviral de alta potência uma redução importante na morbimortalidade foi verificada na França, Itália e Espanha (30, 51, 89,95).

### **2.3.1 ASPECTOS CLÍNICOS**

Ainda permanece inexplicado se a co-infecção representa uma reativação de uma infecção latente pela supressão do sistema imune ou uma infecção primária pela *Leishmania* com apresentação de sintomas clínicos ocasionados pela linfopenia gerada pelo HIV (2).

Em pacientes imunocompetentes o período estimado de incubação da leishmaniose visceral varia de 2 a 6 meses. Este período ainda não foi determinado em pacientes HIV positivos, mas poderia ser menor, caso o momento da infecção seja coincidente com uma imunodeficiência severa ou pode ser ainda um tempo longo caso a doença resulte de uma reativação de uma infecção latente, a qual resultou em sintomas somente quando a resposta imune celular teve o decréscimo suficiente (4).

A grande maioria das infecções por *Leishmania spp.* em pacientes HIV positivos mostra sinais clássicos da leishmaniose visceral (63). No Brasil, a apresentação clínica na co-infecção pode ser típica, incluindo febre (80 a 87%), emagrecimento (70 a 90%), hepatomegalia (34 a 85%), esplenomegalia (59 a 90%), leucopenia (56 a 95%), plaquetopenia (52 a 93%) ou cursar com

sintomatologias atípicas (10 a 16%) (12).

A leishmaniose associada ao HIV apresenta algumas características principais, como o fato de quase todos os órgãos que apresentem células fagocitárias poderem ser infectados, localizações atípicas podem ser afetadas como consequência da disseminação do parasito e da deficiência da imunidade celular, progressão crônica e recidivas independente do tratamento recebido e da baixa presença dos anticorpos anti-*Leishmania* (47).

Segundo Rosenthal et al (87), 36% dos pacientes apresentaram manifestações clínicas atípicas, as quais incluem somente febre ou ausência completa dos três sinais clássicos (febre, esplenomegalia e hepatomegalia). Fernandez–Guerrero et al, em 2004 (35) encontraram menor frequência de esplenomegalia nos pacientes co-infectados, em relação aos pacientes HIV negativos com leishmaniose visceral.

As formas atípicas têm sido caracterizadas pela disseminação do parasita acometendo trato gastrointestinal, trato respiratório e pele, além das áreas de acometimento comum (3,19).

As lesões cutâneas podem ocorrer antes ou depois do acometimento visceral e podem apresentar-se como máculas, pápulas, placas, nódulos ou úlceras. Tanto a presença de formas amastigotas nas lesões quanto a melhora das lesões inespecíficas após terapia anti-*Leishmania* indicam o papel da leishmaniose como causa das mesmas. (1,11, 69).

### **2.3.2 IMUNOPATOGÊNESE DA COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV**

A imunopatogênese da co-infecção HIV/*Leishmania* refere-se à complexa interação entre os agentes e a indução da resposta imune do hospedeiro por cada um deles. A infecção pelo HIV leva a uma importante diminuição da resposta Th1 e há um predomínio da resposta Th 2 (78). O que aumentaria a susceptibilidade do indivíduo a *Leishmania spp.*

Alguns autores têm demonstrado que a presença da *Leishmania* no paciente com infecção pelo HIV é importante fator de aumento da replicação viral. Há evidências de que a *Leishmania* modula a replicação viral através da

capacidade de induzir a secreção de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 1  $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ ) conhecidas por aperfeiçoar a expressão dos genes do HIV-1.

No sentido oposto, a ativação de células T induzidas pela *Leishmania* pode produzir células não infectadas susceptíveis à infecção pelo HIV, (9). Portanto, a interação entre a *Leishmania* e o HIV é determinante na complexa fisiopatologia da co-infecção.

### **2.3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEISHMANIOSE NA CO-INFECÇÃO**

Em pacientes co-infectados a leishmaniose pode aparecer de maneiras diferenciadas e com sinais clínicos inespecíficos (88). Levando-se em consideração o fato de outras doenças oportunistas apresentarem sintomas clínicos semelhantes aos da leishmaniose visceral, devem ser levados em conta como diagnóstico diferencial (2).

No diagnóstico etiológico da leishmaniose visceral recomenda-se o aspirado de medula óssea ou a obtenção do creme leucocitário do sangue periférico. Pode ainda ser realizada a biópsia ou punção de órgãos do sistema fagocítico – mononuclear (baço, fígado, linfonodos). Como os pacientes co-infectados podem apresentar acometimento de outros órgãos, especialmente do trato gastrointestinal e trato respiratório deverá ser aventada a possibilidade de realização de outros procedimentos como broncoscopias ou biópsia de tecidos, de acordo com a clínica apresentada pelo paciente (13).

A sensibilidade do exame direto, o qual consiste na visualização de formas amastigotas do parasito em aspirado de medula óssea foi descrita como uma sensibilidade variando de 67 a 94% (77).

A pesquisa direta do material obtido é feita através de esfregaço ou da impressão sobre a lâmina de vidro, sendo fixado com metanol por 3 minutos e corado pela técnica de Giemsa ou Leishman. Apresenta-se como exame rápido, de menor custo e de fácil execução. Contudo, faz se necessário um examinador experiente para o diagnóstico adequado de formas amastigotas, as quais podem estar dentro ou fora de macrófagos; sabendo-se que outros agentes infecciosos

(como fungos) e outros contaminantes podem mimetizar o parasita (13).

As formas amastigotas também podem ser encontradas em sangue periférico em aproximadamente 50% dos pacientes HIV positivos (55). A sensibilidade deste método pode sofrer variações dependendo da sintomatologia dos pacientes (31). O estudo da pesquisa direta em biópsias hepática revelou sensibilidade de 87,7% (62).

Os exames indiretos, como a cultura e a inoculação de animais de laboratório, especialmente em hamsters, devem ser realizados com o mesmo material coletado para a realização do exame direto. Para a cultura da *Leishmania* é fundamental utilizar meio bifásico, sendo vários empregados como fase líquida e um meio sólido como o NNN (Novy – Nicolle - McNeall). O material poderá ainda ser macerado em solução salina tamponada e inoculado em animais de laboratório, sendo o hamster o mais adequado (13).

A cultura de células mononucleares do sangue periférico apresentou sensibilidade de 67% no estudo realizado por López – Vélez et al, 1995 (50). A cultura esplênica apresenta sensibilidade de 63 – 100% (51).

A pesquisa de anticorpos realizada por meio de testes sorológicos que utilizam antígenos brutos de *Leishmania spp* demonstra resultados fracos ou ausentes, considerando a imunidade celular estar afetada após a infecção pelo HIV (55).

Garé-Toussaint et al (38) mostraram que as sorologias são positivas para *Leishmania* apenas em 40 -50 por cento dos pacientes co-infectados, proporção esta inversamente proporcional à depleção de linfócitos T CD4 +. Assim sendo, a pesquisa de anticorpos não deve ser utilizada como critério isolado para afastar o diagnóstico. Por outro lado, uma reação positiva pode representar apenas uma cicatriz sorológica. Resultados positivos também são observados como reações cruzadas em casos de malária, esquistossomose ou doença de Chagas.

O teste de Montenegro é de pouca utilidade na leishmaniose visceral, pois o resultado é frequentemente negativo, pela imunodepressão seletiva que a infecção induz no homem (13).

### **2.3.4. TRATAMENTO DA COINFECÇÃO**

Tendo em vista a grande maioria dos pacientes co-infectados apresentar imunodepressão severa e muitas vezes serem acometidos por outras doenças oportunistas concomitantemente, assim como estarem sendo tratados com vários medicamentos, torna-se difícil à avaliação da efetividade e da toxicidade dos medicamentos nestes pacientes. Portanto, outros medicamentos que estão sendo administrados conjuntamente podem aumentar a toxicidade dos medicamentos anti-*Leishmania spp.* (47).

Ainda existem dúvidas, inclusive sobre a droga de primeira escolha nos pacientes co-infectados. Em 2004, o Ministério da Saúde através do Manual de recomendações para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania/HIV* (12) orienta o uso do antimoniato de N-metil meglumina como medicamento de primeira escolha, assim como o Manual de Normas e Condutas de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2006. Contudo, o Manual de Normas e Condutas da Leishmaniose Visceral Grave, 2005 considera todos os pacientes que apresentem co-morbidades como sinal de gravidade. Refere ainda que todos os pacientes com sinal de gravidade devem ter o desoxicolato de Anfotericina B instituído como droga de primeira escolha no tratamento da Leishmaniose Visceral.

Laguna et al, em 1999 (46) realizaram um estudo comparando o tratamento dos pacientes co-infectados com antimoniato de meglumina e com desoxicolato de anfotericina B. O estudo não demonstrou diferença na efetividade do tratamento, no período livre de recidivas ou na sobrevivência dos pacientes em ambos os grupos. Apesar da taxa de reações adversas terem sido similar em ambos os grupos, os tipos de reações foram diversos. O grupo submetido ao tratamento com antimoniato de meglumina apresentou maior incidência de cardiotoxicidade e de pancreatite, ao passo que o grupo tratado com desoxicolato de anfotericina B a nefrotoxicidade foi mais freqüente.

As formulações lipídicas de anfotericina B estão disponíveis no Brasil apenas para pacientes com leishmaniose visceral conjuntamente à contra-indicação do antimonial pentavalente e insuficiência renal. Estão disponíveis comercialmente em

três formas de apresentação: a anfotericina B lipossomal, a anfotericina B de dispersão coloidal e a anfotericina B de complexo lipídico.

As vantagens dessas medicações devem-se à sua menor toxicidade e ao menor tempo de tratamento, comparados ao desoxicolato. Contudo, o custo elevado dificulta a utilização do medicamento em programas de saúde pública.

Na Índia, em 1994, um estudo comparou o uso de desoxicolato de anfotericina B com estibogluconato sódico como primeira linha no tratamento de pacientes com Kala-azar. Concluiu-se que aproximadamente 40% dos pacientes apresentaram resistência ao estibogluconato sódico (58)

Alguns autores referem que os pacientes HIV positivos e os transplantados necessitariam de doses mais elevadas de formulações lipídicas de Anfotericina B para melhor efetividade do tratamento (89,10). Contudo, esta dose ideal ainda não foi definida.

### 3. OBJETIVOS

#### Geral

- Caracterizar clínica e epidemiologicamente a leishmaniose visceral associada à infecção pelo HIV em pacientes atendidos na casuística dos hospitais da cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, no período de janeiro 2000 a dezembro de 2006.

#### Específicos

- Identificar os sinais e sintomas mais freqüentes da leishmaniose visceral nos pacientes co-infectados com HIV.
- Avaliar o grau de comprometimento imunológico no momento do diagnóstico da LV e verificar o impacto do tratamento anti-*Leishmania* na recuperação dos níveis de linfócitos T CD4+ sanguíneos.
- Identificar o potencial do exame parasitológico direto para o diagnóstico da LV/HIV-Aids, bem como as principais alterações laboratoriais, tanto hematológicas quanto bioquímicas que ocorrem nesta associação.
- Identificar o tratamento realizado e a evolução clínica dos casos



## 4. PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo série de casos, através da revisão de prontuários médicos de pacientes HIV positivos com leishmaniose visceral.

Os casos foram buscados por meio da ficha de investigação epidemiológica da leishmaniose visceral notificadas em Campo Grande entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006, à Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul.

Foram levantados os prontuários médicos dos pacientes notificados. Os pacientes haviam sido atendidos em dois serviços públicos de infectologia da capital do Estado: o Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU-UFMS) e o Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Prefeitura Municipal de Campo Grande (CEDIP).

Os critérios de inclusão dos casos para o estudo foram:

- Ter resultado sorológico positivo para o HIV documentado no prontuário
- Ter diagnóstico de leishmaniose visceral por cultura positiva para *Leishmania spp.* em aspirado de medula óssea.

Os critérios diagnósticos foram definidos baseados nas definições descritas a seguir:

Pacientes foram considerados positivos para o HIV quando apresentaram exames sorológicos ELISA e Western Blot positivos, conforme protocolo do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2005).

A leishmaniose visceral foi diagnosticada através da cultura em meio de Novy-Mcneal-Nicolle positiva para formas promastigotas de *Leishmania spp.* em aspirado de medula óssea (7). As culturas foram mantidas a uma temperatura de 22 a 25 graus Celsius e examinadas em semanas alternadas por quatro semanas.

Um formulário (anexo I) foi utilizado para a coleta das informações clínico epidemiológicas, a partir das fichas de notificação de casos de leishmaniose visceral e dos dados descritos nos prontuários médicos.

Consideraram-se os seguintes parâmetros para definição de

sintomas ou alterações de parâmetros laboratoriais:

- a) Febre: temperatura axilar maior ou igual a 37,8 graus Celsius.
- b) Leucopenia: contagem de leucócitos total menor ou igual a 3.000 células por milímetro cúbico.
- c) Anemia: concentração de hemoglobina menor ou igual a 10g/dl.
- d) Trombocitopenia: contagem de plaquetas igual ou inferior a 120.000 células por milímetro cúbico de sangue.
- e) Relação albumina/globulina foi considerada invertida quando esteve inferior a um.

Considerou-se o tratamento do primeiro episódio de leishmaniose visceral. A resposta ao tratamento foi definida como cura clínica quando após o final da terapêutica específica o paciente apresentou melhora dos sinais e sintomas clínicos e melhora dos parâmetros laboratoriais. A falência clínica foi definida como a persistência de sinais e sintomas clínicos após sete dias do tratamento, associada aos parâmetros laboratoriais sem retorno aos valores normais, ou ainda quando os pacientes faleceram como consequência da leishmaniose visceral ou por suas complicações.

Padronizou-se 12 meses de acompanhamento para observar a evolução dos casos, se houve cura clínica, recidiva ou óbito. A recidiva foi definida quando um novo episódio de leishmaniose visceral ocorreu após a melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais do paciente ao final do tratamento. O novo episódio foi também confirmado através da cultura positiva com formas promastigotas de *Leishmania sp* em aspirado de medula óssea. Os pacientes receberam tratamento para leishmaniose visceral de acordo com esquemas terapêuticos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (12 13).

A apresentação descritiva dos dados realizou-se mediante tabulação numérica com tratamento estatístico de frequência, média e mediana, utilizando-se o Programa EPIINFO versão 3.3.2

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da FIOCRUZ com protocolo número 290/05 (anexo II) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul com protocolo número 897 (anexo III).

## 5. RESULTADOS

Do total de trinta pacientes notificados, apenas vinte e três apresentaram confirmação de leishmaniose visceral através do encontro de formas promastigotas de *Leishmania spp.* em cultura de aspirado de medula óssea e, portanto, incluídos no estudo. Todos os pacientes eram procedentes de Mato Grosso do Sul. A média de idade foi de 38 anos, com mediana de 37 anos, com uma variação de 21 a 56 anos. Oitenta e sete por cento dos pacientes eram do sexo masculino e 34,8% dos pacientes apresentaram o uso de drogas injetáveis como principal fator de risco na transmissão do HIV.

Em relação ao município de procedência no Estado de Mato Grosso do Sul, 17 pacientes eram procedentes do município de Campo Grande, a capital, sendo um paciente procedente de Amambai, um paciente de Aquidauana, um procedente de Figueirão, um paciente de Jardim e dois pacientes procedentes de Corumbá. No que diz respeito ao grau de instrução dos pacientes dois referiram ser analfabetos (10%), sete apresentavam de um a quatro anos de escolaridade (36,8%), estando oito pacientes, a maioria (42%), com 5 a 8 anos de escolaridade. Apenas dois pacientes referiram nível médio completo.

A leishmaniose visceral e o HIV foram diagnosticados simultaneamente em 10 pacientes (43,5%), com uma média de 5,3 meses entre os diagnósticos e uma mediana de seis meses, variando do diagnóstico simultâneo até 192 meses de diferença entre os dois diagnósticos (Figura 1). As razões pelas quais os pacientes realizaram o teste anti-HIV variaram. A razão predominante em 10 pacientes (43,5%) foi o fato dos mesmos estarem apresentando leishmaniose visceral. As demais razões relatadas pelos pacientes para realizarem os testes anti-HIV foram: emagrecimento em três pacientes, dermatite persistente, insuficiência hepática, estrogiloidíase, infecção do trato urinário de repetição, doação de sangue, tuberculose intestinal, e VDRL positivo, sendo cada uma das razões em um paciente. Três pacientes não informaram a razão pela qual o teste foi realizado.

Os aspectos clínicos apresentaram os seguintes resultados: 100% dos pacientes apresentaram febre aferida, com 18 (78,3%) dos pacientes apresentando hepatoesplenomegalia. O emagrecimento foi verificado em 22 dos 23 pacientes (95,7%), com diversos graus de perda de peso, variando de dois a 22 quilos, com uma média de 9,4 quilos e uma mediana de 10,5 quilos (tabela 1). A

tosse foi referida em 12 de 21 pacientes, com dois pacientes não sabendo relatar se houve ou não tosse durante a sintomatologia inicial. Quinze de 21 pacientes relataram presença de diarreia durante a sintomatologia inicial da leishmaniose visceral.

A maioria dos pacientes apresentou doença avançada pelo HIV, com acentuada imunodeficiência, com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> com valores menores do que duzentas células/mm<sup>3</sup> de sangue. A mediana de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foi de 44,5 células/mm<sup>3</sup> de sangue, variando de 5 a 460 células/mm<sup>3</sup> e uma média de 99,7 células/mm<sup>3</sup>.

Do total de 23 pacientes, 19 possuíam exame de carga viral do HIV durante o episódio da co-infecção, com 94,1% dos pacientes apresentando carga viral > 3 log (Tabela 1). Somente 34,8% dos pacientes estavam recebendo terapia antiretroviral de alta potência durante o episódio de leishmaniose visceral, utilizando dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos associados a um inibidor da protease ou um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo. Considerando as informações sobre carga viral do HIV, verifica-se que apesar de 34,8% dos pacientes estarem em uso de terapia antiretroviral, 87,5% dos pacientes encontravam-se em falha virológica durante o episódio da co-infecção. Apenas um paciente apresentava carga viral com resultado menor do que o limite mínimo de detecção do teste (<80 cópias/ml) na tecnologia NASBA (Tabela 2).

A contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> foi realizada em seis pacientes em dois diferentes momentos da co-infecção. Em um primeiro momento durante a infecção ativa da leishmaniose visceral, com os pacientes apresentando sinais e sintomas clínicos da doença e em um segundo momento com os mesmos pacientes já tendo apresentado remissão clínica. Verificou-se que aumento na contagem de linfócitos TCD4 foi muito discreto, mantendo-se abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> em todos os pacientes. No caso da contagem dos linfócitos TCD8 não houve um padrão seguido nas duas fases. (Figura 2). Todos os pacientes mantiveram-se em uso de terapia antiretroviral potente após o episódio de leishmaniose visceral.

A média de hemoglobina foi de 8,4g/dl, com mediana de 8,9 g/dl e variação de 2,8 a 12,6 g/dl. Assim como a hemoglobina, o hematócrito também apresentou diminuição de seus valores normais. Dos 20 pacientes que apresentavam os valores de hematócrito, o menor valor obtido foi de 8%. A média

foi de 25,4%, a mediana de 26,9%, com maior valor de 39%. A contagem de leucócitos foi o parâmetro com maior desvio do padrão de normalidade no hemograma. O menor valor obtido foi de 700 leucócitos/mm<sup>3</sup> e a mediana de 2.200 leucócitos/mm<sup>3</sup>. A trombocitopenia também esteve presente em 12 dos 20 pacientes (60%). Do total de 23 pacientes, 18 apresentavam exames laboratoriais de proteínas totais e frações nos registros dos prontuários no período da leishmaniose visceral como doença ativa. A redução da albumina e aumento da globulina levando à inversão do padrão albumina globulina foi visto em 16 dos 18 pacientes (Tabela 1).

O diagnóstico etiológico foi realizado através da pesquisa direta e da cultura do parasita a partir do aspirado de medula óssea. Os 23 pacientes apresentaram formas promastigotas de *Leishmania sp.* em cultura em meio de NNN= Novy-McNeal-Nicolle, sendo este o critério de inclusão dos pacientes no estudo (Tabela 1). Destes, 87% dos pacientes apresentaram pesquisa direta positiva com encontro de formas amastigotas de *Leishmania spp.* em coloração de Giemsa ou Leishman.

Em relação ao tratamento, cinco pacientes foram tratados exclusivamente com antimoniato de meglumina na dose de 20 mg/Kg de peso por 30 dias e quatro pacientes exclusivamente com desoxicolato de anfotericina B na dose de 0,7-1,0 mg/Kg de peso por 28 dias. Doze pacientes iniciaram tratamento com glucantime, mas por apresentarem reações adversas ao medicamento ou falha terapêutica, houve necessidade de troca para anfotericina B (Tabela 2). Um paciente foi a óbito poucas horas após o diagnóstico de leishmaniose visceral, não tendo iniciado nenhum tratamento específico. Não foram obtidas informações sobre terapêutica de apenas um paciente do estudo.

A hiperamilasemia foi observada em sete dos 12 pacientes que utilizaram o antimoniato de meglumina. Os 16 pacientes que usaram anfotericina B apresentaram elevação dos níveis de creatinina sérica.

Três pacientes apresentaram quadro de herpes zoster durante o tratamento da leishmaniose com Anfotericina B. Nenhum deles estava em uso de terapia antiretroviral.

Do total de 23 pacientes, dez não apresentaram nenhuma recidiva após um ano do término da terapia anti-*Leishmania*, dez pacientes apresentaram uma recidiva no intervalo de um ano após a descontinuidade da terapêutica específica e três pacientes apresentaram duas recidivas em um ano

após a finalização do tratamento. Apenas um paciente foi a óbito por leishmaniose visceral após um ano de acompanhamento.

Tabela 1 – Aspectos clínicos e laboratoriais apresentados por 23 pacientes com leishmaniose visceral e Aids, oriundos de em Campo Grande, MS, Brasil, estudados no período 2000 – 2006.

Características Clínicas, Epidemiológicas e Laboratoriais		Valores Freq (n)	%
<b>Gênero</b>			
masculino		20 (23)	87
feminino		3 (23)	13
<b>Idade em anos</b>			
20 – 40		16 (23)	69,6
41 – 60		7 (23)	30,4
<b>Categoria de Transmissão</b>			
UDI*		8 (23)	34,8
sexual		21 (23)	91,3
<b>Aspectos Clínicos</b>			
Febre		23 (23)	100
Esplenomegalia		18 (23)	78,3
Hepatomegalia		18 (23)	78,3
Perda de Peso		22 (23)	95,7
< 10 Kg		7 (16)	43,8
≥10Kg		9 (16)	56,2
<b>Exames Laboratoriais</b>			
Hemoglobina	≤ 10 mg/dL	16 (20)	80,0
	> 10 mg/dL	4 (20)	20,0
Leucócitos	≤ 3.000/mm <sup>3</sup>	14 (20)	70,0
	> 3.000/mm <sup>3</sup>	6 (20)	30
Plaquetas	≤ 120.000/mm <sup>3</sup>	11 (20)	55
	> 120.000/mm <sup>3</sup>	9 (20)	45
Albumina/globulina	normal (≥ 1)	2 (18)	11,1
	anormal (< 1)	16 (18)	89,9
<b>Parasitas – Aspirado de medula óssea</b>			
Coloração Giemsa – Exame direto positivo		20 (23)	87
Cultura em NNN** positiva		23 (23)	100
<b>Avaliação imunológica e virológica</b>			
Contagem de células T CD4+	> 200/mm <sup>3</sup>	4 (20)	20
	≤ 200/mm <sup>3</sup>	16 (20)	80
Carga viral do HIV	> log 3	18 (20)	94,7
	≤ log 3	1 (20)	5,3

UDI= Usuários de Drogas Injetáveis; \* n= número de indivíduos analisados

NNN= meio de Novy-McNeal-Nicolle\*\*

Tabela 2 – Resposta terapêutica e acompanhamento pós-tratamento de 23 pacientes com leishmaniose visceral e Aids oriundos de Campo Grande, MS, Brasil, no período de 2000-2006.

Resposta Terapêutica / Acompanhamento	Valores Freq (n)	%
Terapia Antiretroviral Prévia	8 (23)	34,8
Supressão Viroológica	1 (8)	12,5
Falha Viroológica	7 (8)	87,5
Terapia Anti- <i>Leishmania</i> *		
Glucantime	5 (21*)	23,8
Anfotericina B	4 (21*)	19,0
Ambos	12 (21*)	57,1
Recidivas		
Nenhuma	10 (23)	43,5
Um episódio	10 (23)	43,5
Dois episódios	3 (23)	13,0
Óbito por leishmaniose	01 (23)	4,3

\*Um paciente foi a óbito antes do início da terapêutica e um paciente não tinha registro de tratamento em seu prontuário



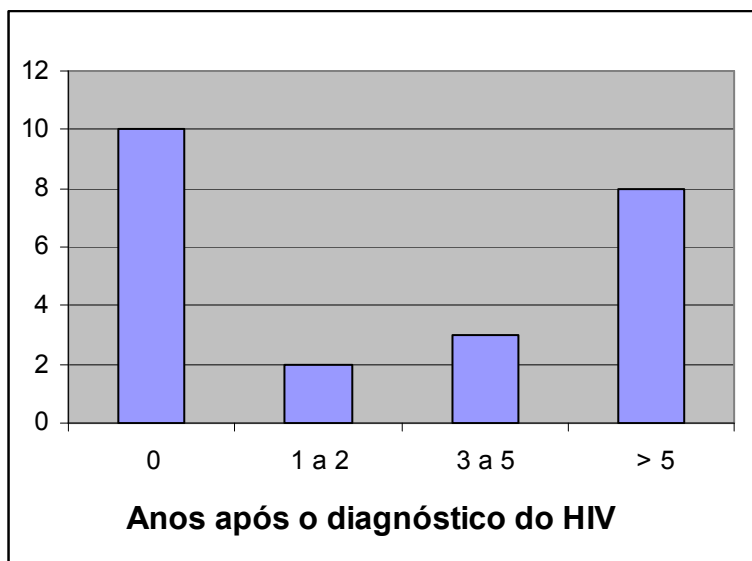


Figura 1 - Diferença, em meses, entre os diagnósticos de HIV e da leishmaniose visceral, de 23 casos da co-morbidade observados em Campo Grande, MS, no período de 2000-2006.

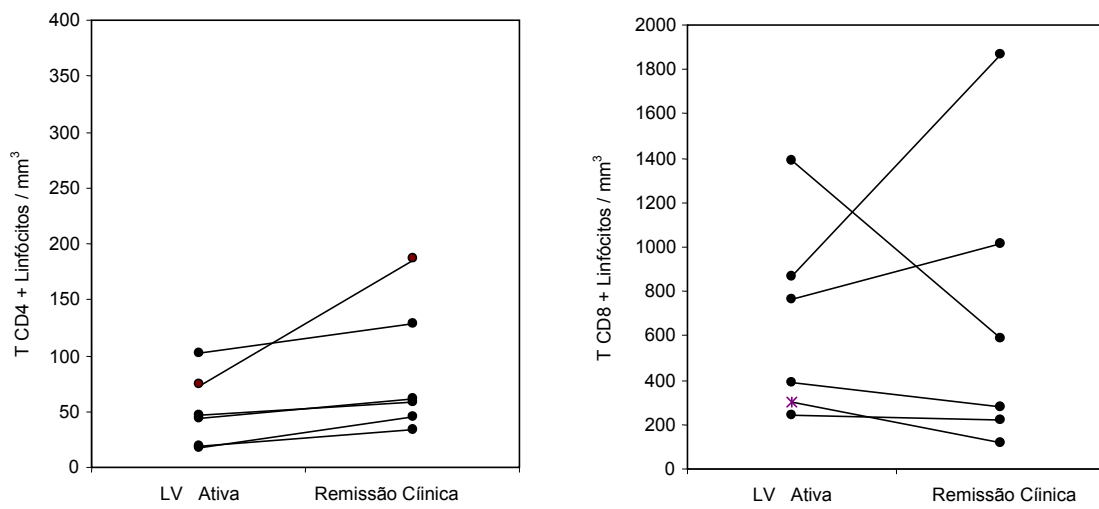


Figura 2 - Contagem de Linfócitos TCD4 e T CD8 em 6 casos de pacientes infectados pelo HIV com leishmaniose visceral ativa e após remissão clínica, oriundos de Campo Grande, MS, e estudados no período de 2000-2006.

## 6. DISCUSSÃO

O advento da Aids modificou clínica e epidemiologicamente as leishmanioses nos últimos 20 anos (Cruz et al, 2006). O diagnóstico das leishmanioses continua sendo um desafio aos médicos, especialmente em pacientes co-infectados, com inúmeros diagnósticos diferenciais. O conhecimento do espectro clínico da doença e a história de exposição prévia ao parasito em área endêmica deveriam resultar na inclusão da leishmaniose visceral no diagnóstico diferencial das doenças febris que incluem esplenomegalia, especialmente nos pacientes infectados pelo HIV (73).

Na casuística deste estudo, 87% por cento dos pacientes eram do sexo masculino. Segundo um levantamento de casos de co-infecção leishmaniose/HIV-Aids do Brasil, noventa e um por cento dos pacientes também pertencem ao sexo masculino (81). No sudoeste da Europa, oitenta e três por cento dos pacientes co-infectados também são do sexo masculino (96). Segundo Boletim Epidemiológico de DST/HIV/Aids do Estado de Mato Grosso do Sul, 2006 (54) do total de 4.229 casos notificados de 1984 a 2006, 66% foram indivíduos do sexo masculino. Portanto, verifica-se um percentual maior de indivíduos co-infectados do sexo masculino em toda a literatura. As razões deste fato mantêm-se desconhecidas.

A mediana de idade observada (37 anos) coincide com a descrita na literatura brasileira, e reflete a faixa etária de maior concentração de pacientes infectados pelo HIV (81). Em Mato Grosso do Sul, a faixa etária de 20 a 49 anos concentra 85% dos casos de Aids notificados, refletindo a faixa etária sexualmente ativa da população, estando relacionado ao tipo de exposição predominante, a sexual (54).

A maioria (42%) dos pacientes apresentou baixo grau de escolaridade, com um a quatro anos, refletindo o predomínio da baixa escolaridade dos pacientes infectados pelo HIV no Estado (54).

Alguns aspectos merecem destaque em relação à categoria de exposição dos pacientes. A maior prevalência de leishmaniose visceral em indivíduos infectados pelo HIV foi descrita no Mediterrâneo, com aproximadamente 2.000 casos notificados para a Organização Mundial de Saúde. Destes pacientes,

de 50 a 90 por cento, dependendo do país em questão, eram usuários de drogas injetáveis (2). Portanto, parece prevalecer no Mediterrâneo o ciclo antroponótico artificial. (32).

Contudo, na casuística brasileira, a maioria dos pacientes não pertence à categoria de exposição de usuários de drogas injetáveis, correspondendo esta categoria a apenas 7% do total de pacientes (81). Todavia, no Mato Grosso do Sul verificamos que oito indivíduos (35%) referiram ser usuários de drogas injetáveis. O nosso grupo de pacientes não reflete a categoria de exposição dos pacientes HIV/Aids do Estado. Em relação à categoria de exposição dos pacientes infectados pelo HIV em Mato Grosso do Sul, os usuários de drogas injetáveis correspondem a apenas seis por cento do total de infectados (54). Na Europa, os indivíduos usuários de drogas injetáveis respondem pelo principal grupo de risco para a co-infecção (32). Considerando este fato, é provável que o compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas tenha sido um mecanismo importante de transmissão da leishmaniose visceral nos paciente de Mato Grosso do Sul. A detecção de *Leishmania spp.* em amostras de sangue periférico de usuários de drogas injetáveis infectados pelo HIV corrobora para esta hipótese (32;72). Outra evidência da transmissão através das seringas e agulhas contaminadas é o fato de formas amastigotas de *Leishmania spp.* serem encontradas em 50 a 53% dos pacientes co-infectados em monócitos do sangue periférico (53, 55)

Contudo, a presença de *Lutzomyia longipalpis*, principal vetor da leishmaniose visceral, foi evidenciada em todas as cidades do Estado de Mato Grosso do Sul e 28 espécies de flebótomos foram identificadas (66). Portanto, é possível que ambas as formas de transmissão possam estar presentes em nossa casuística.

O real impacto da comorbidade é provavelmente subestimado, decorrente das deficiências existentes no sistema de vigilância e notificação dos agravos. O fato da leishmaniose visceral não ser incluída dentre as doenças definidoras de Aids contribui para a escassez de informações (28).

A leishmaniose visceral emergiu como uma importante doença oportunística dentre as pessoas infectadas pelo HIV na Espanha, França e Itália (96). A comorbidade compartilha similaridades com outras doenças específicas, como a histoplasmose, coccidioidomicose disseminada ou tuberculose

extrapulmonar. Apesar destas moléstias serem incluídas dentre as doenças definidoras de Aids, considera-se que a leishmaniose visceral ainda não preenche os requisitos para tal (15).

No que diz respeito ao município de procedência dos pacientes, 17 eram oriundos da capital, Campo Grande. Destes, sete pacientes tiveram outras doenças oportunistas antes de 2000 e já tinha o diagnóstico da infecção pelo HIV antes de ter sido notificado o primeiro caso de leishmaniose visceral na capital, no ano de 2002 (91). Portanto, isto pode sugerir que a infecção pelo HIV tenha precedido a infecção pela *Leishmania spp.* Tal fato poderia hipoteticamente alterar algumas características clínico-epidemiológicas da co-infecção, diferenciando-a da co-infecção que ocorre em outras regiões do Brasil, como por exemplo, no nordeste brasileiro, onde a leishmaniose visceral já existia na região anteriormente a chegada da infecção pelo HIV (12). Obviamente, outros estudos comparativos das regiões brasileiras em relação às co-infecções são necessários para aprofundar esta observação.

A leishmaniose visceral foi diagnosticada como a primeira infecção oportunística e simultaneamente ao HIV em 43% dos pacientes. Neste aspecto, observam-se similaridades com a casuística da literatura brasileira, na qual 46% dos pacientes apresentaram ambos os diagnósticos ao mesmo tempo (81). A importante consideração a ser feita a este respeito é o fato dos pacientes com leishmaniose visceral não serem rotineiramente investigados para o HIV, apesar deste poder ser a primeira infecção oportunística nos pacientes imunocomprometidos e o diagnóstico precoce ser absolutamente fundamental na sobrevida dos doentes. Recentemente, no sentido de se aumentar a vigilância deste agravo, foi incluída na ficha de notificação de leishmaniose visceral do Mato Grosso do Sul um campo para se assinalar a co-existência da HIV/Aids. No Estado de Mato Grosso do Sul 42% do total de pacientes de Aids notificados de 1984 até 2006 foram a óbito, evidenciando a alta letalidade da moléstia.

Alguns relatos da literatura têm citado manifestações atípicas e envolvimento anatômicos não usuais em pacientes imunocomprometidos, com apresentações clínicas envolvendo o trato gastrointestinal e o trato respiratório (24, 43, 69).

Os aspectos clínicos evidenciados na casuística do estudo foram similares aos encontrados na maior parte das casuísticas nacional e mundial. A

febre esteve presente em todos os pacientes. Nas demais casuísticas verificamos a febre com menor frequência de aparecimento. Isso pode ter sido ocasionado pela suspeita da doença baseada na tríade clássica da mesma, com febre, esplenomegalia e pancitopenia (76). Talvez a dificuldade de diagnóstico sem a febre possa justificar o fato de todos os pacientes do estudo terem apresentado febre. Nos pacientes da casuística do Mediterrâneo, 75% cursaram com febre em sua sintomatologia (72). Os pacientes do estudo apresentaram o aumento do baço e do fígado também similar ao da casuística internacional, aproximadamente 78% (76). Peters e colaboradores (74) descreveram em pacientes imunocomprometidos um menor aumento do baço, e atribuíram ao comprometimento na gênese dos macrófagos em pacientes com Aids. Nesse sentido, para se afirmar particularidades clínicas desta co-infecção, mais estudos seriam necessários em nossa região, comparando as sintomatologias em pacientes imunocompetentes e em pacientes imunocomprometidos.

A maioria dos pacientes estudados apresentou doença avançada pelo HIV, com comprometimento imunológico importante no momento do diagnóstico, já que 16 dos 20 pacientes cuja contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foi disponível apresentaram menos do que 200 células/mm<sup>3</sup> no sangue. Pasquau et al, em 2005 (72) descreveram mediana de linfócitos T CD4<sup>+</sup> de 55 células/mm<sup>3</sup>, em 228 episódios de leishmaniose visceral em 155 pacientes na região do Mediterrâneo. Fernández-Guerrero et al, em 2004 (35), na casuística descrita de 12 pacientes coinfectados na Espanha, mediana de linfócitos TCD4<sup>+</sup> de 81,2 células/mm<sup>3</sup>. Cruz et al, em 2006, (28) revisando os artigos da última década da co-infecção encontraram a contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> menor ou igual a 200 células/mm<sup>3</sup> no momento da co-infecção em 62 a 90% dos pacientes e inferior ou igual a 50 células/mm<sup>3</sup> em 42% dos pacientes.

Em seis pacientes estudados, a contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> e TCD8<sup>+</sup> foi realizada em dois momentos, durante o episódio de leishmaniose visceral ativa e durante o período de remissão clínica. Todos estavam em uso de terapia antiretroviral potente há pelo menos quatro meses e, apesar disto, a contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> persistiu inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. Este fato indica uma dificuldade de aumento da contagem de células TCD4<sup>+</sup> em pacientes com leishmaniose e Aids, provavelmente devido ao grave comprometimento do sistema linfohematopoiético gerado por ambas as infecções (27).

Apesar de 34,8% dos pacientes estarem recebendo terapia antiretroviral de alta potência durante o episódio de co-infecção, apenas um paciente apresentava carga viral indetectável, estando os demais em falha virológica, mesmo em uso da terapia antiretroviral. A falha virológica deve estar contribuindo para a ativação celular e conseqüente aumento do comprometimento imunológico, não permitindo a supressão de formas latentes da *Leishmania*, o que levaria ou à reativação de formas latentes ou à evolução rápida de uma infecção recém adquirida com a leishmaniose visceral surgindo como doença oportunística.

A literatura cita vários sinergismos dos efeitos da *Leishmania* e do HIV nas células do sistema imune e suas funções efetoras. Ambos os patógenos podem infectar e multiplicarem-se nas mesmas células alvo, os macrófagos. Associado a este fato, ambos os patógenos causam alterações nas respostas imunes dos linfócitos T helper (Th), alterando justamente as citocinas produzidas pelos linfócitos T. Portanto, dentre as citocinas que sofrem alterações por estes patógenos, encontramos o interferon gama, o que provoca diminuição da capacidade leishmanicida dos macrófagos, além da diminuição das células T CD4<sup>+</sup> induzida pela infecção do HIV, levando à perda da capacidade de reconhecimento dos antígenos de *Leishmania* (2).

O HIV ainda provoca inibição na resposta proliferativa contra a *Leishmania*. Em contrapartida, a infecção por *Leishmania* aumenta a replicação do HIV, tanto *in vitro*, quanto nos pacientes co-infectados (68). A ativação do sistema imune aumenta a expressão dos co-receptores virais (CCR5 e CXCR4), favorecendo a integração e entrada das partículas virais nas células do hospedeiro (8).

O tratamento de leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos ainda é uma questão não resolvida, da mesma forma que a instituição de uma profilaxia secundária eficaz na prevenção das recidivas não está estabelecida (47, 88). Somente dois medicamentos foram utilizados na casuística do estudo, o desoxicolato de anfotericina B e o antimoniato de meglumina.

Dezessete pacientes utilizaram o antimoniato de meglumina como medicamento inicial no tratamento da leishmaniose visceral. Destes 17 pacientes, 12 pacientes tiveram que fazer uso sequencial do desoxicolato de anfotericina B por duas razões principais, sete por reações adversas e cinco por falha terapêutica.

A literatura descreve uma maior toxicidade dos antimoniais

pentavalentes nos pacientes infectados pelo HIV em comparação aos pacientes não infectados pelo HIV (77). Os efeitos descritos são pancreatite, insuficiência renal e miocardite (47).

Em nosso estudo, a única reação adversa ao antimoniato de meglumina observada foi a hiperamilasemia. Não houve relatos de interrupção de tratamento por miocardite ou por insuficiência renal. A interrupção da terapia com antimonial pentavalente foi de 41,2% na casuística do estudo. A literatura descreve uma interrupção da terapia de 11 a 28% pelas reações adversas dos antimoniais pentavalentes (46). A alta porcentagem de interrupção da terapia com antimoniais pentavalentes por reações adversas nos pacientes do estudo pode estar relacionada ao fato de ter sido considerado hiperamilasemia critério de suspensão do medicamento. A pancreatite é sabidamente uma reação adversa que pode rapidamente tornar-se fatal, o que pode ter levado a mudanças precoces nos medicamentos pelos médicos assistentes.

Cinco pacientes não apresentaram melhora clínica ao antimoniato de meglumina com persistência de febre após sete dias de uso. A literatura descreve altos níveis de resposta clínica aos antimoniais pentavalentes nos pacientes co-infectados (51). Contudo, os critérios para identificar a resposta clínica não são uniformes na literatura e a observação da cura clínica é bastante difícil, considerando outras doenças associadas à Aids (28).

Dezesseis pacientes foram tratados com desoxicolato de anfotericina B, sendo quatro como terapêutica de primeira escolha. Em contraste com a literatura, não houve na casuística do estudo nenhum relato de persistência dos sintomas da leishmaniose visceral nos pacientes que fizeram uso do desoxicolato de anfotericina B. Laguna et al, em seu estudo publicado em 1999 (46) compararam a cura clínica dos pacientes co-infectados com o uso de desoxicolato de anfotericina B e com o uso de antimonial pentavalente. Este estudo observou que não houve diferença em relação à cura clínica entre as terapêuticas.

Todos os pacientes apresentaram algum grau de nefrotoxicidade pela anfotericina B, contudo, sem necessidade de descontinuidade da terapêutica específica. As demais reações adversas descritas na literatura relacionadas à infusão da medicação, como tremores, febre, náuseas e vômitos durante a infusão, podem ter sido minimizadas pelo fato da duração da infusão ter sido realizada em no mínimo quatro horas, com a utilização de medicamento antipirético 30 minutos



antes do início da infusão (52,37). O mecanismo gerador desta nefrotoxicidade ainda não é completamente compreendido, acredita-se que esteja relacionada à alteração da permeabilidade da membrana glomerular, a qual ocorre em 80% dos pacientes em uso do desoxicolato de anfotericina B (64). Além da utilização do medicamento em infusão contínua em no mínimo quatro horas, a medicação foi aplicada em dias alternados quando ocorreu aumento da creatinina sérica em níveis superiores aos dos padrões de normalidade.

Destaca-se a ocorrência de herpes zoster em três pacientes da série (13,04%) durante o tratamento da leishmaniose com Anfotericina B. O herpes zoster é descrito como uma das manifestações clínicas que podem fazer parte da Síndrome da Reconstituição Imune (16) associada ao uso da terapia antiretroviral potente. Contudo, nenhum destes pacientes estava em uso de terapêutica específica para o HIV. É possível que, como é observado nos pacientes de LV sem Aids, a diminuição da carga parasitária em decorrência do tratamento da LV possa, mesmo que parcialmente, melhorar a imunidade.

Assim como nas descrições literárias, aproximadamente metade de nossa série de pacientes coinfectados apresentou recidivas no período de um ano após a finalização do tratamento para leishmaniose visceral. Três pacientes apresentaram duas recidivas no período de um ano e dez pacientes apresentaram um episódio neste mesmo período. No total, cinquenta e seis por cento dos pacientes da casuística apresentaram pelo menos um episódio de recidiva no período de um ano após a cura clínica obtida inicialmente.

A literatura descreve vinte sete por cento dos pacientes com pelo menos um episódio de recidiva após o tratamento inicial e sessenta por cento dos pacientes com pelo menos um episódio nos primeiros doze meses (46, 51). Estudos experimentais mostraram a persistência de parasitos quiescentes em vários órgãos após tratamento eficaz (1). Este fato pode explicar a persistência de DNA de *Leishmania* no sangue periférico muitos anos após a cura clínica (39) e a recrudescência da infecção em pacientes imunocomprometidos (88). Além disso, o fato dos pacientes coinfectados avaliados aqui não terem elevado os níveis de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, mesmo na vigência da terapia anti-retroviral, pode sugerir que o comprometimento sustentado do sistema imune, pode contribuir para a manutenção do parasitismo e, conseqüentemente, maior predisposição à reativação da leishmaniose visceral.

Em contraste com a literatura (28) apenas um paciente foi a óbito pela leishmaniose visceral. Em análises multivariadas, o único fator relacionado à mortalidade é ter tido doença definidora de Aids na ocasião do diagnóstico inicial de leishmaniose visceral (62, 74). Como a maioria dos pacientes da casuística, cerca de 43%, foram diagnosticados simultaneamente para leishmaniose visceral e para o HIV, sem outras doenças oportunistas, este pode ser o fator da baixa mortalidade em nossos pacientes, associado a um diagnóstico precoce, visto tratar-se de uma área endêmica. De fato, parece claro que mais estudos são necessários para um melhor entendimento da coinfeção em uma nova região endêmica, especialmente em relação ao diagnóstico precoce, tratamento e profilaxia secundária.

## 7. CONCLUSÕES

Os pacientes foram predominantemente homens, de 20 a 40 anos, com diagnóstico simultâneo da leishmaniose e infecção pelo HIV, aspectos que sugerem ser a leishmaniose visceral uma doença oportunística na Aids.

O percentual elevado de usuários de drogas endovenosas levanta a possibilidade da transmissão também pelo compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas com *Leishmania spp.*

A febre foi a manifestação clínica mais freqüente, ocorrendo em todos os pacientes, seguida pela hepatoesplenomegalia, emagrecimento e diarreia.

A pancitopenia foi observada na maioria dos pacientes, sendo a anemia mais freqüente que a leucopenia e a trombocitopenia. A inversão do padrão albumina/globulina também foi observada na grande maioria dos pacientes.

A pesquisa direta de *Leishmania spp.* em aspirado de medula óssea demonstrou alta positividade (87%) nos pacientes estudados.

A maioria dos pacientes apresentou a contagem de linfócitos T com receptores de superfície CD4 no momento do diagnóstico da coinfeção menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> com média da casuística de 100 células/mm<sup>3</sup>, demonstrando a imunodeficiência avançada dos pacientes.

Apesar do uso de terapia antiretroviral potente, todos os pacientes reavaliados mantiveram a contagem dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, demonstrando dificuldade na recuperação da imunidade quando da associação com a leishmaniose visceral, o que deve ser investigado em uma casuística maior.

Do total de pacientes 56% apresentaram um ou dois episódios de recidivas durante o primeiro ano de acompanhamento após o primeiro episódio. Estes dados sugerem a necessidade de utilização de profilaxia secundária nestes pacientes.

Estudos posteriores poderiam responder se a ocorrência de herpes zoster está relacionada apenas à infecção pelo HIV ou à comorbidade, surgindo como manifestação de síndrome inflamatória de reconstituição imune em pacientes com leishmaniose visceral/HIV-Aids.

## 8. PERSPECTIVAS

A análise inicial dos pacientes com a associação da leishmaniose visceral e Aids revelou várias suposições que necessitam de maiores investigações, a fim de serem comprovadas, afastadas ou até mesmo modificadas.

A necessidade de acompanhamento dos pacientes do estudo, com o intuito de verificar o real desfecho dos casos em longo prazo também contribui para a continuidade do acompanhamento. Assim sendo, o estabelecimento de um ambulatório semanal para o atendimento dos pacientes é de extrema importância para este seguimento, para a verificação da ocorrência de possíveis recidivas ou demais sintomas clínicos ou alterações laboratoriais que possam ocorrer nestes pacientes de modo diferenciado dos demais pacientes somente com leishmaniose visceral ou somente com Aids.

Considerando ainda a epidemia crescente de leishmaniose visceral na cidade de Campo Grande, os pacientes em tratamento para somente leishmaniose visceral podem ser estudados comparativamente aos pacientes co-infectados, avaliando-se resposta ao tratamento, efeitos adversos das medicações nestas duas populações e avaliação imunológica durante a fase de sintomatologia clínica em ambos os grupos. A realização de profilaxia secundária para leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos ainda é um assunto polêmico e sem resolução científica até a atualidade. Contudo, as recidivas são freqüentes e findam por piorar o estado clínico dos pacientes, já comprometido, a cada novo episódio. Os pacientes do estudo poderiam ainda contribuir através de um ensaio clínico para a proposta de uma possível profilaxia secundária, como já é instituída em outras doenças.

A comparação dos pacientes co-infectados com HIV/ leishmaniose visceral com pacientes com leishmaniose visceral e outras causas de imunocomprometimento também poderá ser objeto de estudo em nossa região. Assim como a avaliação de outros métodos diagnósticos menos invasivos para a identificação da *Leishmania spp.* nos pacientes imunocomprometidos, os quais possam apresentar o parasito no sangue periférico.

Portanto, a casuística do estudo poderá ser alvo de muitas outras dúvidas que ainda existem em relação à coinfeção, especialmente em

conhecimentos da população brasileira dos pacientes, em contraponto aos estudos desenvolvidos no Mediterrâneo.

## 9. REFERÊNCIAS

- 1 Aebischer T, Moody, SF, Handman E. Persistence of virulent *Leishmania major* in murine cutaneous leishmaniasis: a possible haard for the host. Infect. Immun. 1993; 61:220-6.
- 2 Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. Parasitol Today 1994; 10:160-3.
- 3 Ara M, Maillo C, Peón G, Clavel A, Curata J, Grasa MP et al. Visceral Leishmaniasis with cutaneous lesions in a patient infected with human immunodeficiency virus. Br. J. Dermatol 1998; 139: 114-7.
- 4 Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: Veronesi R , Focaccia R. Tratado de Infectologia.São Paulo: Atheneu. 2002. p. 1254-79.
- 5 Barcellini WG, Rizzardi GP, Borghi MO, Fain C, Lazzarin A and Meroni PL, 1994. TH 1 and TH2 Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from HIV – infected patients. 1994; Aids 8:757-62.
- 6 Barre – Sinoussi F, Chermann Jr , Rey F et al. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (Aids). Science. 1983; 220 (4599): 868-71.
- 7 Benito N, Núñez A, Górgolas M, Esteban J, Calaburg MT, Rivas MC, Fernandez-Guerreiro, ML Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome Arch. Inst. Med. 1997;157:1577-80.
- 8 Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Grossman Z. Immune action in the context of HIV infection. Clin. Exp Immunol. 1998; 111:1-2.
- 9 Berhe N, Woldayb D, Hailua A, Abrahamc Y, Alia A, Michaelat G et al. HIV viral load and response to antileishmanial chemotherapy in co-infected patients. AIDS. 1999; 13: 1921-5.
- 10 Boletis JN, Pefanis A, Stathakis C, Heliot H, Giamarellou H. Visceral Leishmaniasis in renal transplant recipients: successful treatment with lipossomal Amphotericin B (Ambisome<sup>r</sup>). Clin. Infect. Dis. 1999; 28:1308-9

- 11 Bosch RJ, Rodrigo AB, Sánchez P, Gálvez MV, Herrera E. Presence of *Leishmania* organisms in specific and non-specific skin lesions in HIV – infected individuals with Visceral Leishmaniasis. *Int J. of Dermatol.* 2002; 41: 670-5.
- 12 Brasil Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/HIV/Aids Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania*-HIV, 2003, Brasília
- 13 Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Epidemiológica Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 2006, Brasília.
- 14 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST/HIV/Aids Boletim Epidemiológico de DST/HIV/Aids. 2006. Brasília.
- 15 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/HIV/Aids. Critérios de definição de casos de Aids em adultos e crianças. 2004, Brasília.
- 16 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/HIV/Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV: 2005/2006. 2007 Brasília.
- 17 Brustoloni YM, Cunha RV, Dorval ME, Oshiro ET, Pontes ERJC, Oliveira ALL et al. Comparison of conventional methods for diagnosis of visceral leishmaniasis in children in Center West Region of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(1): 106-9.
- 18 Brustoloni YM, Lima RB, Cunha RV, Dorval ME, Oshiro ET, Oliveira ALL et al. Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction in Giemsa stained slides for diagnosis of visceral leishmaniasis in children. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007; 102(4): 497-500.
- 19 Calza L, D' Antuono A, Marinacci G, Manfredi R, Colangeli V, Passarini B. Disseminated cutaneous leishmaniasis after visceral disease in a patient with AIDS. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004 Mar, 50 (3):461-5
- 20 Campo Grande 2006. Relatório de Notificações de Leishmaniose Visceral. Prefeitura Municipal de Campo Grande. Secretaria de Saúde de Campo Grande. Serviço de Vigilância Epidemiológica.

- 21 Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buchler J W, Jaffe HW, Berkehman RL 1993. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 41 (RR-17)
- 22 Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's Sarcoma and pneumocystis pneumonia among homossexual men: New York City and California. MMWR 1981; 30 (25):305-38
- 23 Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles – Morbidity Mortality Wkly Rep. 1981: (30): 50-2
- 24 Chehter ZE, Longo MA, Laudanna AA, Duarte MIS. Pancreatic involvement in co-infection visceral leishmaniasis and HIV: Histological and ultrastructural aspects Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 2001; 43: 2 .
- 25 Connor RI, Sheridan KE, Cerodini D, Choe S, Landau NR. Change in co receptor use correlates with disease progression in HIV – 1 infected individual. J. Exp Med. 1997; 185 (4): 621-628
- 26 Coutinho SG, Pirmez C, Mendonça SCF, Conceição – Silva F, Dórea RCC . Pathogenesis and immunopathology of leishmaniasis Mem Inst. Oswaldo Cruz; 1987 2: 214-228.
- 27 Cozon G, Grenland T, Revillard JP. Profund CD4 + lymphocytopenia in the absence of HIV infection in a patient with visceral leishmaniasis. Lancet. 1990; 322:132.
- 28 Cruz I, Nieto J, Moreno J, Canavate C, Desjeux P, Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infections in the second decade. Indian J Med Res. 2006; 123: 357-88.
- 29 Dedet JP et Pratieng F. Leishmaniasis. In: Cook GCJ, Zumba A., editors. Manson's Tropical diseases. London: Saunders; 2003, p.1.339-64.
- 30 Del Giudice P, Mary Krause M, Pradier C, Grabar S, Dellamonia P, Marty P, Gastaut JA, Constagliola D, Rosenthal E. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Incidence of Visceral Leishmaniasis in a French Cohort of patients Infected with Human Immunodeficiency Virus The Journal of Infectious Diseases 2002; 186:1366-70.
- 31 Delgado J, Pineda JA, Macias J, Regardan C, Gallardo JA, Leal M et al. Low sensitivity of peripheral blood smears for diagnosis of sub clinical Visceral



- Leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1 – infected patients. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 315-6.
- 32 Desjeux P, Alvar J, 2003. *Leishmania*/HIV co-infections. Epidemiology in Europe. Ann. Trop. Med. Parasitol. 2003; 97: Supp 1: 513-5.
- 33 Desjeux P. Information on the epidemiology and Control of the leishmaniasis by country or territory. 1991. World Health Organization n° 36, Geneva.
- 34 Desjeux P. Leishmaniasis current situation and new perspectives comparative immunology. Microbiology and Infectious diseases. 2004; 27: 305-318.
- 35 Fernandez – Guerrero ML, Robles P, Rivas P, Mójér F, Muñyz G, Górgolas M. Visceral leishmaniasis in immunocompromised patients with and without AIDS: a comparison of clinical features and prognosis. Acta tropica. 2004; 90: 11-6
- 36 Freed EO, Martin MA. HIV and their replication. In: Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. Philadelphia: Lippencott Willians & Wilkins; 2000. vol 2, ch 59, pp 1971-2041.
- 37 Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B teraphy: 30 years of clinical experience. Rev. Infect Dis 1990; 12: 308-23.
- 38 Garé – Toussaint M, Lelievre A, Marty P, Le Fichou. Contribution of sorological tests to the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Trans R Trop Med Hyg 1994; 88: 301-2.
- 39 Girevara P, Ramirez JL, Rojas E, Souza JV, González N, Añez N. *Leishmania braziliensis* in blood 30 years after cure. Lancet .1993; 341:1341.
- 40 Goff SP. Retroviridae: The retroviruses and their replication. In Knipe DM & Howley PM. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. v 2 p. 1871 – 2041.
- 41 Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Rev. Bras. Epidemiol 2004; 7 (3):338-49.
- 42 Grimaldi Jr G, Tesh RB, Macmahon-Prate D. A review of the geographic distribution and epidemiology of the leishmaniasis in the New World. American Journal of Tropical Medicine Hyg. 1989; 41: 687-725.
- 43 Herrejóna A, Cerveraa A, Mariáb M., Ferrero R., Blanquerd R. Bronchioloalveolar Adenoma associated with bronchiolitis obliterans and Leishmaniasis with lung involvement in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Case reports vol 41, Issue

04, april 2005 p 233-235

- 44 Herwaldt BL. Leishmaniasis. Lancet 1999; 354; 1191-9.
- 45 Hoover DR et al. Clinical manifestations of Aids in the era of *pneumocystis* prophylaxis. Multicenter Aids Cohort Study. New England Journal of Medicine, 1993;329 (26): 1922-6
- 46 Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, Medrano FJ, Sanz J, Pico G, Javier Gómez R, Pasquau J, Alvar J. Treatment of Visceral Leishmaniasis in HIV infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13 (9):1063-69.
- 47 Laguna F. Treatment of Leishmaniasis in HIV – positive patients Ann Trop Med Parasitol 2003; 97: 5135-42.
- 48 Larinson R. 1983.The American Leishmaniasis: Some observations on their ecology and epidemiology. Am J. Trop Med Hyg. 1983; 77: 569-596.
- 49 Li TS, Katlama C, Calvez V, Mohand HA, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV -1 disease. Lancet. 1998; 351:1682-86.
- 50 López – Vélez R, Laguna F, Alvar J, Pérez – Molina J.A, Molina R, Martinez P et al. Parasitic culture of buffy coat for diagnosis of Visceral Leishmaniasis in human immunodeficiency virus –1 infected patients. J Clin Microbiol 1995; 33:937-9
- 51 López – Vélez R., Pérez - Molina JA, Guerrero A, Baquero F, Villarrubra J, Escribano L et al. Clinic epidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients co infected with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. Am J. Trop Med Hyg 1998, 58:436-43.
- 52 Maddux MS, Barriere SL. A review of complications of Amphotericin –B therapy: Recommendations for prevention and management. Drug Intell Clin Pharm 1980;14:177-95.
- 53 Martinez P, De la Vega E, Laguna F, Soriano V, Puenti S, Moreno V et al. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in HIV- infected individuals using peripheral blood smears AIDS 1993; 7:227-30.
- 54 Mato Grosso do Sul. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico de DST/HIV/Aids, 2006.

- 55 Medrano FJ, Hernadez J, Jiménez E, Pineda JÁ, Rivero A, Sánchy – Quijano A et al. Visceral Leishmaniasis in HIV – 1 infected individuals: a common opportunistic infection in Spain? AIDS 1992; 6: 1499 – 503.
- 56 Migone LE, 1913. Em caso de Kala-azar à Assuncion (Paraguay). Bolletin de la Societé Pathologie Exotique.1913; 6: 118-120,.
- 57 Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C. Papadopoulos AJ, Katzenstein T, Hunzen JD, Antunes F, Phillips AN, Hundgren JD. Relations among CD4 Lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV – 1 disease progression: results from Euro SIDA Study Ann Intern Med. 1999;130:570-7
- 58 Mishra M, Biswas UK, Jha DN, Khan AB. Amphotericin versus stibogluconate in first line treatment of Indian Kala-azar. Lancet. 1999; 344:1599-600.
- 59 Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chrese VM, Gargalionos P, D' arminio – Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips ANN, Lundgren JD. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV -1. Lancet. 1998; 352:1725 – 30.
- 60 Molina R, López-Vélez R, Gutiérrez-Solon M, Jiménez I, Alvar J. Isolation of *Leishmania infantum* from the blood of a patient with AIDS using sandflies. Trans. R. Soc.Trop. Med. Hyg. 1992; 86:516.
- 61 Monica –Gama EA, Costa JML, Gomes CMC, Corbett CEP. Subclinical Form of the American Visceral Leishmaniasis Mem. Inst Oswaldo Cruz, 2004; 99 (8): 889-893.
- 62 Montálban C, Calleja JL, Erice A, Laguna F, Clotet B, Podzamczar D et al. Visceral Leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Co-operative Group for the study of leishmaniasis in AIDS J. Infect 1990; 27: 161-70.
- 63 Montálban C, Martinez – Fernandez R, Calleja JL, Garcia – Diaz JD, Bubio R, Dronda I et al. Visceral Leishmaniasis (Kala-azar) as an opportunist infection in patients infected with the human immunodeficiency virus in Spain. Rev. Infec. Dis 1983; 11: 655-60.
- 64 Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF, Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of Amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. J. Antimicrob Chemother 1992; 30: 535-41

- 65 Nunes VLB, Yanamoto YY, Rego Jr FA, Dorval, MEC. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral em cães de Corumbá, Mato Grosso do Sul. Pesquisa Veterinária Brasileira. 1988; 8: 17-21.
- 66 Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M et al. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. Rev. Soc. Bras. Trop. Med. 2006; 39: (5): 446-50.
- 67 Oliveira, A.G., Galati, E.A.B., Oliveira, O., Oliveira,G.R., Espíndola, I.A.C., Dorval, M.E.C., Brazil, R.P.B. Abundance of *Lutzomia longipalpis* (Diptera Psychodidae: Phlebotominae) and urban transmission of visceral leishmaniasis in Campo Grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,2006, vol.101(8):869-874
- 68 Olivier M, Badaró M, Medrano FJ, Moreno J.. The pathogenesis of *Leishmania*/HIV co-infection: cellular and immunological mechanisms. Ann Trop Med & Parasitol, 2003; 97 (Supplement. 1): 579-98.
- 69 Orsini M, Silva M, Luz ZMP, Disch J, Fernandes O, Moreira D. et al. Identificação de *Leishmania chagasi* na pele em co-infecção *Leishmania*/ HIV: relato de caso. Rev Soc. Bras. Med Trop 2002; 35 (3):259-62
- 70 Palella F J, Delaney KM, Moorman AC, Loveless M.O, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. The HIV outpatient study investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. New England J. Med 1998, 338 (13):853-60.
- 71 Pantaleo G, Fauci AS. 1996. Immunopathogenesis of HIV Infection. Annu. Rev. Microbiol. 50: 825-854.
- 72 Pasquau F, Ena I, Sanchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, Benito C, Redondo C, Lacry J, Abril V, Onofre J. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV – infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. Eur. J. Clin Microbiol. Infect. Dis. 2005; 24:411-418.
- 73 Pearson RD, Lareau SM, Jeronimo SMB. Leishmaniasis at the end of the millennium. Current Infectious diseases 1999, 1: 448 – 452.
- 74 Peters BS, Fish D, Golden R, Evans DA, Bryceson AD, Pinching AS. Visceral Leishmaniasis in HIV infection and AIDS: clinical features and response to therapy. QJM. 1990; 77: 1101-11.

- 75 Picchio GR, Gulizia RJ, Mosier DE. Chemokine receptor CCR5 genotype influences the kinetics of human immunodeficiency virus type 2 infection in human PBL-SCID mice. *J. Viral.* 1997; 71 (9): 124-7.
- 76 Pintado V, López – Vélez R. HIV – associated Visceral Leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7: 291-300.
- 77 Pintado V, Martín-Rabadán P, Riviera ML, Moreno S, Boreza E. 2001. Visceral Leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-infected patients. *Medicine* 2001; 80: 54-73
- 78 Pollard RB, Onorato M. Immunobased therapies. In Polsky BW & Clumeck N, *HIV and Aids.* London: Harcourt Publishers, 1999. p. 27
- 79 Ponde R, Mangabeira O, Jansen G. Alguns dados sobre a Leishmaniose Visceral Americana e Doença de Chagas no Nordeste Brasileiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 1942;37: 333-350.
- 80 Preiser H, Cacopardo B, Nigro I, Braner J, Ninnari A, Noerr HW, Weber B. Immunological Findings in HIV – *Leishmania* co infection. *Intervirology,* 1996, 39:285-88.
- 81 Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV coinfection in Brazil: an appraisal. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2003. 97 (Supp 1): 517-28.
- 82 Rachid M & Schechter M. 2003. *Manual HIV/ Aids 7ª ed.* Revinter, Rio de Janeiro 230 pp.
- 83 Rachid M & Schechter M. 2005. *Manual HIV/Aids 8ª ed.* Revinter, Rio de Janeiro p. 18.
- 84 Rafael de La Rosa, Juan A, Juan Delgado, Juan Macras, Francisco Maullas, José A Mira, Armando Sánchez –Orrijano, Manuel Leal Eduardo Lissen. Incidence of and Risk factors for Symptomatic Visceral Leishmaniasis among Human Immunodeficiency Virus Type 1- Infections patients from Spain in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J. Clin Microbiol.* 2002: vol 40 762-67.
- 85 Reiner SL, Locksley RM. The regulation of immunity to *Leishmania* major. *Ann Rev Immunol* 1995;13:151-77.
- 86 Rey, L. *Leishmania* e Leishmanioses: os parasitos. In *Parasitologia.* 2ª edição. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1991, p.731

- 87 Rosenthal E, Marty P, Del Giudice P, Pradier C, Ceppi C, Gastaut JA et al. HIV and *Leishmania* co infection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania* Clin. Infect. Dis. 2000; 31:1093-5
- 88 Rosenthal E, Marty P, Poizot – Martin J, Reynes J, Pratieng F, Lafeurillade A et al. Visceral Leishmaniasis and HIV -1 co- infection in southern France. Trans R Soc. Trop Med Hyg 1995; 89: 159-162
- 89 Russo R, Nigro LC, Minniti S, Montineri A, Grandoni L, Cladeira L et al. Visceral Leishmaniasis in HIV infected patients with high dose liposomal amphotericin B (Ambisome<sup>®</sup>) J. Infect. 1996; 32:133-7.
- 90 São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde; Instituto Adolfo Lutz; Superintendência de controles de endemias; centro de vigilância epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac”. II Informe Técnico: Leishmaniose Visceral Americana; Agosto, 2003.
- 91 Silva ES, De Carvalho FG, Silva EA, Fiozi E, Oliveira G, Brazil R P. Primeiro relato de Leishmaniose Visceral canina em área urbana do município de Campo Grande, MS. Rev Soc Bras Med Trop. 2000; 33: 318-319.
- 92 Streicher HZ, Marvin SR, Gallo RC. Human immunodeficiency virus. In Mandell GL, Bennett MD, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases. Nova York: Churchill Livingstone, 2000. Vol 2 Ch 157 pp 1874-1887
- 93 Vanhems P et Dassa C, Lambert J. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection J. Acquir Immune Defic Syndr 1999 21 (2): 99-106.
- 94 Vanhems P et Routy JP, Hirschel B Collaborative group. Clinical Features of anti retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age. J. Acquir Immune Defic Syndr 2002: 31 (3): 318-21
- 95 World Health Organization, Dept Communicable Diseases, Surveillance and Response (CSR) and the University of Catania (Istituto di Malattie Infettive), Catania, 2001. Conclusions and recommendations of the IV<sup>th</sup> joint meeting on *Leishmania*/ HIV co-infections
- 96 World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. Global situation of the HIV/Aids pandemic, year – end 2004, 10 december 2004, 79<sup>a</sup> year, 2004, JO: 79 pp 441-452

97 Zhao C, Papadopoulou B, Tremblay MJ. *Leishmania infantum* enhances human immunodeficiency virus type-1 replication in primary human macrophages through a complex cytokine network Clin Immunol 2004;113:81-88.

# ANEXO 1

Projeto de pesquisa da co-infecção HIV/Aids/leishmanioses  
Período do estudo: janeiro de 2000 até dezembro de 2006

## 1) DADOS DA IDENTIFICAÇÃO

INICIAIS:

PRONTUÁRIO/HOSPITAL:

SEXO:

NATURALIDADE:

GRAU DE INSTRUÇÃO:

DATA DA DESCOBERTA DO HIV:

DATA DA DESCOBERTA DA LEISHMANIOSE

COR:

DATA DE NASCIMENTO:

PROCEDÊNCIA:

OCUPAÇÃO:

MÊS

ANO:

MÊS

ANO:

## 2) MANIFESTAÇÃO CLÍNICA NA ABERTURA DO CASO DE Aids

NÃO HOUE. ESCREVER A RAZÃO DE TER FEITO O TESTE ANTI-HIV

INFECÇÃO OPORTUNISTA (EXCLUINDO A LV) ESCREVER QUAL

LEISHMANIOSE VISCERAL (ABERTURA DE CASO DE Aids)

## 3) TRANSMISSÃO DO HIV

SEXUAL

USO DE DROGAS INTRAVENOSAS

IGNORADO

## 4) QUANTIFICAÇÃO DOS LINFÓCITOS T CD4/ T CD8 E DA CARGA VIRAL DO HIV NO MOMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS LEISHMANIOSES

CD4 ----- CD8----- CARGA VIRAL----- LOG-----

## 5) SOROLOGIA PARA LEISHMANIOSE DURANTE AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

POSITIVA. ESCREVER QUANTIFICAÇÃO-----

NEGATIVA

## 6) SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS APRESENTADOS PELOS PACIENTES CO-INFECTADOS

FEBRE

EMAGRECIMENTO (NÚMERO DE QUILOS-----)

ESPLENOMEGALIA

HEPATOMEGALIA

TOSSE

DIARRÉIA

SEM FEBRE

SEM EMAGRECIMENTO

SEM ESPLENOMEGALIA

SEM HEPATOMEGALIA

TOSSE

SEM DIARRÉIA

## 7) INFECÇÕES OPORTUNISTAS CONCOMITANTES

NÃO HOUE

HOUE. QUAL?



8)DADOS LABORATORIAIS DURANTE A CO-INFECÇÃO

Hb

Leucócitos

Plaquetas

Albumina

Globulina

Relação Albumina/Globulina

OUTRAS ALTERAÇÕES      Quantificar/Especificar

9)DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA     PESQUISA DIRETA     CULTURA

BIÓPSIA ESPLÊNICA                       PESQUISA DIRETA     CULTURA

OUTRAS FOMAS DE DIAGNÓSTICO. ESPECIFICAR

10)TRATAMENTO

ANTIMONIAL PENTAVALENTE     ANFOTERICINA B     AMBOS

Razão para o uso de ambas as terapias

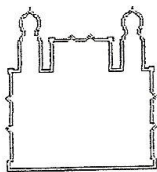
Reações Adversas. Especificar

Falha Terapêutica. Especificar

11)RECIDIVAS ----- NÚMERO--- EVOLUÇÃO DO CASO

12) Terapia Antiretroviral

## ANEXO 2



Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 17 de outubro de 2005.

### PARECER

**Título do Projeto:** "Desenvolvimento de instrumentos clínico-laboratoriais aplicáveis aos estudos clínico-epidemiológicos, ao diagnóstico e ao monitoramento terapêutico da co-infecção HIV/Leishmania".

**Protocolo CEP:** 290/05

**Pesquisador Responsável:** Alda Maria Da-Cruz

**Instituição:** IOC

**Deliberação:** APROVADO COM RECOMENDAÇÃO

O projeto versa sobre a co-infecção HIV-Leishmaniose e tem por objetivo identificar "as características clínicas e epidemiológicas dos casos de co-infecção HIV-Leishmania em áreas de alta ocorrência de ambas as doenças, bem como identificar as principais características imunopatogênicas da associação entre estes patógenos". Pretende, ainda, "pesquisar a sensibilidade e a especificidade dos exames parasitológicos e sorológicos clássicos e compará-las respectivamente a métodos moleculares para identificação de DNA de *Leishmania* e testes sorológicos utilizando novos alvos (Hsp83 de *L. infantum* e rK39 de *L. chagas*) assim como identificar marcadores imunológicos que tenham valor preditivo de resposta ao tratamento ou evolução".

Para o alcance dos objetivos, propõe-se um estudo retrospectivo onde se dará a busca de registros hospitalares nas várias instituições participantes, utilizando-se um ficha clínica para recuperação e análise de aspectos clínicos, diagnósticos e evolutivos de portadores de co-infecção. A pesquisa prevê, ainda, um estudo a partir de busca ativa de pacientes onde serão organizados os seguintes grupos: a) cerca de 50 pacientes que se encontram atualmente em acompanhamento clínico; b) 30 pacientes portadores somente de leishmaniose tegumentar; c) 30 pacientes portadores somente de leishmaniose visceral (grupos b e c são pacientes sem história de infecção de HIV); d) 50 indivíduos com infecção por HIV, sem leishmaniose e; e) 20 indivíduos saudáveis.

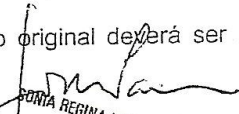
Todas as instituições participantes enviaram documentação citando participar da pesquisa. O termo de consentimento está adequado sugerindo-se a incorporação dos telefones locais nas cidades fora do Estado do Rio de Janeiro.

Após análise por este colegiado tendo por referência as diretrizes e normas da resolução CNS196/96, foi decidido pela **APROVAÇÃO** do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/Fiocruz.

José Luiz Telles de Almeida  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz

  
REGINA REGINA LAMBERT PASSOS  
Mat: 13544889  
Chefe do Depto. de Epidemiologia e Antropologia  
IPEC/FIOCRUZ

## ANEXO 3



**Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
**Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS**



### *Carta de Aprovação*

*A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 897 da Pesquisadora Anamaria Mello Miranda Paniago intitulado "Estudo clínico e imunológico comparativo das Leishmaniose em pacientes com e sem infecção pelo HIV", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 29 de junho de 2007, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*

*Prof. Odair Pimentel Martins*

*Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS*

*Campo Grande, 30 de junho de 2007.*

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>  
[bioetica@propp.ufms.br](mailto:bioetica@propp.ufms.br)  
fone 0XX67 345-7187

# 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](#)