MARIA PAULINA POSADA VERGARA

**Co-infecção HIV/*Leishmania*: manifestações clínicas
em uma série de casos**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Moléstias Infecciosas e Parasitárias da
Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Profa. Dra. Hiro Goto

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Posada-Vergara, Maria Paulina

Co-infecção HIV/*Leishmania* : manifestações clínicas em uma série de casos /
Maria Paulina Posada Vergara. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Hiro Goto.

Descritores: 1.LEISHMANIOSE VISCERAL/parasitologia 2. LEISHMANIOSE
CUTÂNEA/parasitologia 3. LEISHMANIOSE MUCO-CUTÂNEA/parasitologia
4.HIV 5.SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA/complicações
6.LEISHMANIA/parasitologia 7.SINAIS E SINTOMAS 8.LINFÓCITOS T CD4-
POSITIVOS

USP/FM/SBD-057/05

Dedicatória

A o Dr. Hernán Vergara Delgado (in memoriam), meu avó, padrinho, mestre e exemplo de vida, por ter deixado a única herança que não morre: conhecer a Deus.

A minha mãe, pelo seu imensurável amor e pela sabedoria com que levou seus filhos pelo caminho da vida.

A o Renato, pelo seu amor e companhia nestes anos, e por seu exemplo de compromisso com a medicina.

A todas as pessoas que com sua amizade, carinho, estímulo, acolhimento e paciência me acompanharam nestes anos longe de casa.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Hiro Goto, pelos ensinamentos, incentivo, inesgotável paciência, compreensão e segura companhia, minha admiração e gratidão por ter orientado este trabalho.

Ao Dr. Ângelo Lauletta Lindoso, por ter sido fundamental em levar meu interesse por bom caminho, sem seu conselho, ajuda, impulso e amizade não existiria este trabalho.

À Dra. Paula Tanaka, hematologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela disposição e interesse na colaboração deste projeto e pelo carinho e amizade.

Ao Prof. Dr. Valdir Amato, pelo incentivo e interesse neste trabalho, pela confiança depositada em mim, pela sua amizade

Ao Prof. Dr. Jose Eduardo Tolezano, pelo estímulo e ajuda na realização da pesquisa.

Ao Dr. Rodrigo Barbosa, pela sua presença e ajuda, por ser amigo e sócio neste trabalho.

A Beatriz Celeste, pela ajuda fundamental na realização das sorologias e pela sua paciência.

Aos médicos do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pelo interesse no projeto e pela ajuda, que de uma forma ou outra, possibilitaram a conclusão deste mestrado.

Ao Dr. Jorge Casseb, pelos comentários, apoio, estímulo, e pela sua inestimável amizade, nestes anos de convivência.

À Dra. Najara Procópio Andrade, pela infinita paciência nas horas mais difíceis desta jornada, pela sua amizade, seu carinho e ante todo, por ser uma irmã.

A Nely Fantinni, do serviço de arquivo médico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela sua prestativa colaboração e presença durante a revisão dos prontuários.

A Maria Fátima Araújo, Marcia Bisugo e toda a equipe da Seção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz, pela realização da pesquisa direta e culturas para *Leishmania*, fundamentais neste estudo.

A cada uma das pessoas do hospital dia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas que acompanharam as coletas e a rotina, pela sua disposição, amizade e ajuda nestes anos de convívio.

A Rose e Rosely, da secretaria da pós-graduação, por terem acompanhado e orientado com tanto cuidado e carinho as etapas burocráticas durante estes anos.

A Maria Helena Vargas, pela preocupação, dedicação e paciência na finalização desta dissertação.

Aos pacientes que participaram deste estudo, aos vivos e aos que já partiram, por depositar sua confiança, que Deus os proteja e guarde sempre onde estiverem.

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Soroepidemiologia e Imunobiologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria do Estado da Saúde e Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Para a realização, contou com o auxílio do CNPq (bolsa de mestrado) e apoio do Laboratório de Investigação Médica (LIM-38 do HC-FMUSP).

Esta dissertação está de acordo com:

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	001
1.1	Epidemiologia.....	002
1.1.1	Leishmanioses.....	002
1.1.2	Situação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) no Brasil	006
1.1.3	Co-infecção HIV/ <i>Leishmania</i>	007
1.1.3.1	Situação da co-infecção	007
1.1.3.2	Situação da co-infecção HIV/ <i>Leishmania</i> no Brasil.....	008
1.1.4	Co-infecção HIV/Leishmaniose visceral	009
1.1.5	Co-infecção HIV/leishmaniose tegumentar.....	011
1.2	Características clínicas na co-infecção HIV/ <i>Leishmania</i>	012
1.2.1	Apresentação clínica da LV em pacientes HIV positivos.....	012
1.2.2	Apresentação clínica da LT em pacientes HIV positivos	014
1.3	Diagnóstico da co-infecção HIV/ <i>Leishmania</i>	015
1.3.1	Leishmaniose visceral	015
1.3.2	Leishmaniose tegumentar	017
1.4	Justificativa do trabalho.....	018
2	OBJETIVOS.....	020
2.1	Objetivo geral	021
2.2	Objetivos específicos	021
3	MÉTODOS.....	022
3.1	Casuística	023
3.1.1	Casos de co-infecção	023
3.1.2	População alvo	024
3.1.3	Aspectos éticos	024
3.2	Métodos	025
3.2.1	Obtenção de informações.....	025
3.2.2	Coleta de amostras	025
3.2.3	Diagnóstico sorológico da leishmaniose.....	026
3.2.4	Diagnóstico parasitológico da leishmaniose.....	027
3.2.4.1	Aspirado de medula óssea.....	027
3.2.4.2	Biópsias	028
4	RESULTADOS	029
4.1	Co-infecção HIV- <i>Leishmania</i> na população alvo	030
4.2	Formas de leishmaniose em pacientes HIV positivos	032
4.2.1	Fatores de exposição e epidemiologia para infecção pelo HIV e <i>Leishmania</i>	033
4.2.2	Leishmaniose pregressa.....	037
4.3	Diagnóstico dos casos de co-infecção HIV/ <i>Leishmania</i>	037

4.3.1	Sorologia para leishmaniose	039
4.3.2	Intradermoreação de Montenegro	039
4.3.3	Detecção de <i>Leishmania</i> em aspirado de medula óssea	039
4.3.4	Detecção de <i>Leishmania</i> em biópsia de lesão	040
4.3.5	Alterações nos exames hematológicos e nas dosagens de proteínas e enzimas séricas	041
4.4	Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ e CD8 ⁺ e estadiamento da infecção pelo HIV	043
4.5	Manifestações clínicas nos pacientes com co-infecção HIV e <i>Leishmania</i>	043
4.5.1	Leishmaniose visceral	043
4.5.1.1	Descrições individuais dos casos de LV	045
4.5.2	Leishmaniose tegumentar	073
4.5.2.1	Descrições individuais dos casos de LT	075
4.5.3	Tratamento e evolução.....	115
4.5.4	Outros diagnósticos e tratamentos.....	118
5	DISCUSSÃO.....	122
5.1	Avaliação imunológica.....	126
5.2	Leishmaniose visceral.....	126
5.3	Leishmaniose tegumentar	133
5.4	Mortalidade	138
5.5	Diagnóstico	139
5.5.1	Sorologia	139
5.6	Intradermoreação de Montenegro.....	141
5.7	Pesquisa do parasita.....	142
6	CONCLUSÕES.....	145
7	ANEXOS.....	147
8	REFERÊNCIAS	160

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC	“Center of Diseases Control”
CSR	“Department of Communicable Disease Surveillance and Response/WHO”
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
G-6PD	Glicose 6-fosfato desidrogenase
HAART	Terapia Antirretroviral de Alta Potencia
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAL	Instituto Adolfo Lutz
ID	Identificação do paciente
CV	Carga viral
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
LC	Leishmaniose Cutânea
LCMD	Leishmaniose Mucosa e Cutânea com lesões Disseminadas
LM	Leishmaniose Mucosa
LMC	Leishmaniose Muco-cutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
MI	Departamento de Moléstias Infecciosas
N	Número de pacientes
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	“phosphate buffered saline” (salina tamponado fosfatado)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PPD	“purified protein derivative”
PS	Pronto Socorro
UDEV	Usuário de Drogas Endovenosas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Modalidade de busca e origem dos pacientes avaliados em relação à instituição e serviço de origem (n = 113)	031
Tabela 2 - Pacientes com diagnóstico de co-infecção HIV/ <i>Leishmania</i> : profissão e fatores de risco para infecção pelo HIV	034
Tabela 3 - Pacientes co-infectados por HIV e <i>Leishmania</i> : local de nascimento, procedência remota e recente e contato com área endêmica para leishmaniose.....	036
Tabela 4 - Pacientes co-infectados por HIV e <i>Leishmania</i> : relação temporal entre os diagnósticos de leishmaniose e infecção por HIV	037
Tabela 5 - Pacientes co-infectados por HIV e <i>Leishmania</i> : resumo comparativo das formas clínicas de leishmaniose e exames diagnósticos.....	038
Tabela 6 - Medicamentos em uso antes e à época da avaliação de 80 pacientes	040
Tabela 7 - Pacientes HIV positivos com leishmaniose visceral e tegumentar: média de valores encontrados no hemograma e eletroforese de proteínas séricas	041
Tabela 8 - Pacientes co-infectados por HIV e <i>Leishmania</i> : formas clínicas de leishmaniose, sintomas, sinais e alterações clínicas.....	044
Tabela 9 - Paciente 6 - Resumo da evolução do diagnóstica, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais	050
Tabela 10 - Paciente 7 - Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais	055
Tabela 11 - Paciente 8 - Evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais.....	060
Tabela 12 - Paciente 9 - Evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais.....	065
Tabela 13 - Paciente 10 - Evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais.....	071

Tabela 14 - Pacientes co-infectados por HIV com leishmaniose tegumentar: descrição das lesões em pele e mucosa e sua localização.....	074
Tabela 15 - Paciente 1- Resumo comparativo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais.....	083
Tabela 16 - Paciente 2- Resumo comparativo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais.....	094
Tabela 17 - Paciente 3 - Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos,e parâmetros laboratoriais	101
Tabela 18 - Paciente 4- Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais	106
Tabela 19 - Paciente 5- Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais	113
Tabela 20 - Pacientes co-infectados por HIV e <i>Leishmania</i> : resumo da história prévia e forma clínica de leishmaniose, tratamento, eventos adversos da terapia e evolução do caso.....	116
Tabela 21 - Pacientes co-infectados por HIV e <i>Leishmania</i> : forma clínica da leishmaniose, doenças previas e outras doenças associadas no momento do atendimento atual.....	119

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Paciente 1 com Leishmaniose cutânea e mucosa disseminada. Fotografias da primeira internação, 10 dias após iniciar terapia antirretroviral. Foi feito diagnóstico de histoplasmose disseminada, iniciou tratamento com Anfotericina B e recebeu alta com Itraconazol como tratamento de manutenção..... 085
- Figura 2 - Paciente 1 durante a segunda internação; em uso de antirretroviral há três meses, e itraconazol há um mês reinterna por piora das lesões cutâneas e mucosas, consistente em ulceração e disseminação das lesões nodulares e placas infiltrativas..... 086
- Figura 3 - Paciente 1 durante a segunda internação, após receber 21 dias de tratamento com glucantime: lesões ulceradas em processo de cicatrização, diminuição de infiltração nas placas e nódulos..... 087
- Figura 4 - Paciente 1 apresentando recidiva da leishmaniose tegumentar com comprometimento genital..... 087
- Figura 5 - Paciente 2 com leishmaniose cutânea e mucosa disseminada, um mês após início da terapia antiretroviral 095
- Figura 6 - Paciente 3 com leishmaniose muco-cutânea. Aspectos do palato, úlcera em mão esquerda e genitais antes e depois do tratamento com 520 mg de Anfotericina B mais sete dias de antimonial pentavalente. O paciente evoluiu a óbito um mês após o ingresso na UTI com diagnóstico de pancreatite e insuficiência renal 102
- Figura 7 - Paciente 4 com leishmaniose cutânea. Aspectos da úlcera no membro superior direito antes e depois do tratamento 115

RESUMO

Posada-Vergara, MP. *Co-infecção HIV/Leishmania: manifestações clínicas em uma série de casos*. [dissertação]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 171p.

Em áreas endêmicas para leishmaniose visceral, a AIDS aumenta o risco de aparecimento desta doença de cem a mil vezes. Conhecem-se muitos estudos sobre leishmaniose visceral (LV) em HIV/AIDS no Mediterrâneo, mas, pouco sobre leishmaniose tegumentar (LT) em HIV/AIDS. No Brasil não se constatou, até o momento, um aumento de casos de co-infecção HIV-*Leishmania*, mas, isto pode ser conseqüente ao subdiagnóstico por várias causas incluindo o não conhecimento da apresentação clínica nesses casos. Pela prevalência maior da LT em relação à LV no Brasil, é de se supor que ocorram com freqüência casos de co-infecção com a forma tegumentar de leishmaniose no nosso meio. Como no Brasil não dispomos de estudos de descrição sistemática da apresentação clínica nos casos de co-infecção, um parâmetro importante visando o diagnóstico, realizou-se um estudo transversal e descritivo, durante um período de dois anos a partir de fevereiro de 2002, em dois centros de tratamento de doenças infecciosas em São Paulo. Partimos de uma população alvo de 113 pacientes com sorologia positiva para HIV, procedentes de área endêmica para leishmanioses, 69 com algum sintoma sugestivo de leishmaniose visceral ou tegumentar e 44 assintomáticos. Em dez pacientes foi diagnosticada leishmaniose por encontro de parasitos ou antígeno de *Leishmania* em tecidos, maioria (8/10) por busca ativa, sendo cinco casos de LV e cinco de LT. Baseados nesses casos, observamos que, o contato com área endêmica de leishmaniose mesmo por um período curto como duas semanas deva ser valorizado, principalmente se foi recente. Houve dificuldade no encontro de casos porque a leishmaniose não é considerado como diagnóstico diferencial de infecções intercorrentes nos casos de HIV/AIDS no nosso meio, houve presença concomitante de outras doenças oportunistas mais prevalentes e manifestações clínicas atípicas ou semelhantes a infecções oportunistas.

Os casos de LV apresentaram manifestações clássicas, enquanto que os casos de LT apresentaram lesões diversas, desde úlcera única até lesões múltiplas e polimórficas (placas infiltrativas, pápulas, nódulos, máculas), com tendência à disseminação atingindo mucosa e pele, incluindo área genital (em quatro dos cinco pacientes com LT). Em dois pacientes observaram-se aparecimento de lesões (num caso) e piora (noutro caso), após início da terapia antirretroviral altamente efetiva (HAART), com características sugestivas de síndrome inflamatória de recuperação imune. Quanto à classificação de HIV segundo CDC, oito pacientes eram C3 e dois B3 e todos apresentavam contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 200 células/μl. A sorologia para leishmaniose foi positiva em todos os casos de LV mas, positiva em três dos cinco casos de LT. O teste de Montenegro foi negativo nos dois casos de LV onde o teste foi realizado e positivo em todos os três pacientes de LT submetidos ao teste. No tratamento da leishmaniose, freqüentemente os pacientes apresentaram efeitos adversos aos medicamentos e observou-se mortalidade alta (40%) e freqüência alta de recidiva nos pacientes sobreviventes (100% dos LT e 66% dos LV).

Descritores: . Leishmaniose visceral, Leishmaniose cutânea, Leishmaniose muco-cutânea, HIV, Síndrome de imunodeficiência, Leishmania, Sinais e sintomas, Linfócitos T CD4-positivos

ABSTRACT

Posada-Vergara, MP. *HIV/Leishmania co-infection: clinical manifestations in a serie of cases*. [dissertation]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 171p.

In endemic areas of visceral leishmaniasis (VL), AIDS increases the risk for VL in 100 to 1000 times. There are many studies on VL in HIV/AIDS patients from the Mediterranean basin but data on tegumentary leishmaniasis (TL) are scarce. In Brazil, no increase in the number of cases of HIV/Leishmania co-infection was reported so far, but it may be due to subdiagnosis owing to various reasons including ignorance on clinical features of the co-infected patients.. Since the prevalence of TL is greater than VL in Brazil, we presume that cutaneous or mucosal leishmaniasis would be frequent in cases of co-infection in our country. Since there are no studies on systematic description of clinical manifestations of HIV/Leishmania co-infection in Brazil, an important basis for diagnosis, study was done for a period of two years from February 2002 aiming description of clinical manifestations in a transversal study in two infectious disease reference centers in Sao Paulo city, Brazil. The target population was constituted by 113 HIV positive patients that reported some kind of contact with endemic area for leishmaniasis, 69 being with some symptoms suggestive of visceral or tegumentary leishmaniasis, and 44 asymptomatic. In ten patients diagnosis of leishmaniasis was established by the detection of amastigotes or Leishmania antigens in tissue samples, five presented VL and five TL. Eight of 10 were found by active search. Based in these cases, we noted that contact with endemic area, even for short time like two weeks has to be considered in the diagnosis, mainly if it occurred recently. The search for these cases were difficult because leishmaniasis is not considered within differential diagnosis of opportunistic infections in HIV positive patients among physicians, and in addition more prevalent opportunistic infections were concomitantly present and the clinical features were atypical for leishmaniasis or similar to other opportunistic infections. Clinical manifestation of VL was classic, while that of TL was quite variable, ranging from single to multiple ulcers, with polymorphic

presentations (papules, nodules, infiltrative plaques, macules) that tended to disseminate to the other areas of skin and mucosa, including genital area (in four from five TL patients). In two patients appearance of lesions (in one case) and worsening of tegumentary manifestations (in another case) after introduction of highly active anti-retroviral therapy (HAART) were observed that were suggestive of the so called immune reconstitution inflammatory syndrome. Concerning CDC classification of HIV, eight patients were C3 and two B3, and all presented CD4⁺ T cell count lower than 200/μl. All the VL patients had anti-Leishmania antibody test positive, however in TL three of five cases of was positive. Leishmanin skin (Montenegro) test was negative in two cases of VL submitted to this test, and positive in all three TL patients evaluated. Frequent toxicity and adverse events with treatments were observed, as well as high mortality (40%), and high frequency of relapses among survivors (100% of TL and 66% of VL cases).

Keywords: Visceral leishmaniasis, Cutaneous leishmaniasis, Mucocutaneous leishmaniasis, HIV, AIDS, Leishmania, Signs and symptoms, TCD4⁺ Lymphocytes.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

1.1.1 Leishmanioses

As leishmanioses são zoonoses causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, tem uma distribuição mundial, ocorrendo principalmente em áreas tropicais e subtropicais (WHO, 1998).

A *Leishmania* é transmitida pela picada da fêmea de flebotomíneos que no Brasil são do subgênero *Lutzomyia*. Existem 30 espécies que se comportam como vetores, sendo infectados quando se alimentam de sangue de hospedeiros silvestres como: roedores, marsupiais e raposas, assim como de animais domésticos como cães e eqüinos (CVE, 2004) O homem pode ser fonte de infecção durante o ciclo antroponótico, descrito na leishmaniose dérmica pós-calazar e a transmissão por uso de seringas contaminadas entre usuários de drogas endovenosas (Molina *et al.*, 2003). São 11 as espécies de *Leishmania* identificadas como patogênicas para o homem e estão relacionadas a acometimento de tegumentos ou vísceras, porém em alguns casos descritos em pacientes imunodeprimidos, se encontra acometimento de pele na leishmaniose visceral (Francês *et al.*, 1984; Postigo *et al.*, 1990; Russo *et al.*, 2003), assim como raros casos de disseminação a vísceras a partir de lesões tegumentares (Silva *et al.*, 2002).

Quatro formas clínicas de leishmanioses são descritas no homem, cada uma associada a determinadas espécies de *Leishmania*, podem se apresentar com um amplo espectro de manifestações:

- Leishmaniose visceral: doença também conhecida como calazar na Índia, é a forma mais grave com uma mortalidade de 100% se não for tratada. As principais manifestações são: febre irregular, perda de peso, hepatoesplenomegalia e anemia.

- Leishmaniose cutânea: forma mais freqüente, se manifesta como lesão ulcerada de bordas elevadas; pode ser única ou múltiplas, em áreas expostas do corpo. Frequentemente o paciente tem seqüelas que podem ser desde cicatrizes atróficas até deformidade do local afetado.

- Leishmaniose muco-cutânea: chamada também de espúndia, pode levar a destruição e deformidade por comprometimento da mucosa nasal, oral e faríngea, às vezes também a pele da área circundante por extensão.

- Leishmaniose difusa: infreqüente, é uma forma anérgica com lesões cutâneas múltiplas geralmente não ulceradas; de difícil tratamento, apresenta alta taxa de recidiva.

As leishmanioses são doenças de predomínio rural, porém, os padrões de distribuição estão mudando dinamicamente devido a várias causas: extensão da área com presença do vetor do subgênero *Lutzomyia* em decorrência de alterações climáticas e desmatamento; migração de hospedeiros intermediários, reservatórios e homens infectados para áreas urbanas; migração de indivíduos não imunes desde áreas urbanas para áreas rurais endêmicas em labores agroindustriais, construção de represas e

desmatamento; fatores relacionados ao hospedeiro como desnutrição e imunossupressão (Guerin *et al.*, 2002); novas formas de transmissão como transfusão sanguínea e compartilhamento de seringas contaminadas (Davidson, 1999; Molina *et al.*, 2003), esta última de grande importância nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Estima-se em 15 milhões o número de pessoas infectadas no mundo, dois milhões de casos novos por ano dos que são notificados oficialmente apenas 600 000, e, 350 milhões de pessoas com risco de infecção (Desjeux, 1999), sendo as leishmanioses uma das sete endemias prioritárias para a Organização Mundial da Saúde (OMS), e a segunda parasitose em importância depois da malária. Apesar de estar presente em 88 países de cinco continentes, dos casos novos de Leishmaniose visceral (LV), 90% são notificados em cinco países: Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal e Sudão; 90% de LMC em Bolívia, Brasil e Peru e 90% dos casos de LC em Afeganistão, Brasil, Iran, Peru, Arábia Saudita e Síria (OMS, 2000).

No Brasil a doença é endêmica em praticamente toda a extensão territorial, encontrando-se as quatro formas clínicas descritas; tem uma maior incidência na zona rural, porém observa-se a tendência à expansão para regiões peri-urbanas e urbanas.

A região do nordeste comporta o 87% dos casos de leishmaniose visceral, porém, há uma crescente notificação de casos nas regiões do Sudeste, Centro-Oeste e Norte. No período compreendido entre 1984 e 2002 foram notificados 48.455 casos de LV em 19 unidades federadas sendo a região Sul do país a única que não teve ocorrência de casos. No

Estado de São Paulo a leishmaniose visceral está presente em 23 municípios do oeste do estado tendo aumentado oito vezes os casos notificados em um período de quatro anos compreendido entre 1999 e 2003; até março de 2004 foram diagnosticados 366 casos (CVE, 2004).

A leishmaniose tegumentar (LT) está em franca expansão no território brasileiro; em 1980 era notificada em 20 unidades federadas, sendo que no ano 2000 foi notificada em todas elas; No informe do centro de vigilância epidemiológica, os coeficientes de detecção foram crescentes no período de 1982 a 2002, variando entre 4,75 e 22,94 por 100.000 habitantes sendo notificados a partir de 1994 mais de 30.000 casos/ano (CVE, 2004). No estado de São Paulo houve uma duplicação do número de casos notificados por ano desde 1998 (508) até 2003 (1093); no período compreendido entre 1998 e março de 2004 foram notificados um total de 4.823 casos de LT (CVE, 2004).

1.1.2 Situação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) no Brasil

Desde o início da epidemia de HIV em 1980 até dezembro do ano 2003, no Brasil foram notificados 310.301 casos de AIDS; 80% dos municípios com o maior número de casos de AIDS estão nas regiões sul e sudeste. A taxa de mortalidade está menor sendo de sete óbitos por 100.000 doentes a partir da introdução da terapia anti-retroviral altamente efetiva (HAART) e o tratamento e profilaxia para doenças oportunistas. No entanto, é notável a estabilização na taxa de incidência com extensão da epidemia para áreas rurais e cidades do interior dos estados (Ministério da Saúde, 2004).

No estado de São Paulo, num período compreendido entre 1980 e 2003, foram notificados 140.728 casos de AIDS; a taxa de incidência teve um declínio pouco significativo desde 1992 (26,4) até 2002 (22,8) e o estado acompanha a tendência do país no aumento de municípios com casos em áreas rurais e pequenas cidades do interior.

Em janeiro de 2004 foi publicada, pelo Ministério da Saúde, a nova definição de caso de AIDS no Brasil junto à revisão dos critérios do “Center of Diseases Control” (CDC) de 1997 (Ministério da Saúde, 2004). Um dos pontos de maior relevância deste trabalho foi a introdução da reativação da doença de Chagas nas formas de meningo-encefalite e miocardite como doença definidora de AIDS no Brasil, devido às diferenças observadas no comportamento desta doença infecciosa tropical nos doentes imunodeprimidos.

1.1.3 Co-infecção HIV/*Leishmania*

As duas infecções, leishmaniose e HIV, causam imunodepressão nos indivíduos acometidos e, quando acontecem simultaneamente, os efeitos deletérios sobre o equilíbrio imunológico são potencializados (Olivier *et al.*, 2003; Wolday *et al.*, 1999), portanto nos pacientes co-infectados o comprometimento e o risco de adoecer é maior.

1.1.3.1 Situação da co-infecção

A co-infecção HIV/leishmaniose é relatada em vários países, sendo a LV a mais estudada e a LT conhecida apenas por relatos de casos na literatura científica. Ante a iminente aparição e aumento de casos de co-infecção HIV/*Leishmania*, em 1996 a OMS estabeleceu uma rede de vigilância comprometendo 14 instituições de 10 países de predomínio europeu, com o objetivo de conscientizar da existência da co-infecção HIV/*Leishmania*, padronizar estratégias, aumentar a detecção de pacientes co-infectados, disponibilizar informações acerca da vigilância de casos, recursos diagnósticos e manejo dos doentes (Desjeux e Alvar, 2003). A rede de trabalho do “Department of Communicable Disease Surveillance and Response/WHO” (CSR) foi ampliada em 1998 junto com a “The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS” com a participação de 28 instituições, incluindo algumas do Leste da África e Índia; estes centros notificam os casos novos anualmente à OMS, que monitora o comportamento mundial da infecção numa base informatizada denominada “Geographic Information System”.

1.1.3.2 Situação da co-infecção HIV/*Leishmania* no Brasil

Aspectos da co-infecção no Brasil tornaram-se conhecidas pelo trabalho de Rabello *et al.* (2003) embasada em relatos de casos publicados ou de comunicações de congressos até junho de 2003. Os autores analisaram cem casos de co-infecção, os pacientes apresentavam idade média de 37 anos, 91% eram do sexo masculino, 7% usuários de drogas endovenosas (UDEV). Em relação à forma clínica, 43% tinham lesão mucosa e/ou mucocutânea, 20% cutânea e 37% visceral. As espécies de *Leishmania* identificadas em alguns dos pacientes foram: três casos de *Leishmaniua (Viannia) spp.*, sete casos de *L. (V.) braziliensis*, um caso de *L. (V.) guyanensis* e um de *L. (L.) chagasi*.

Com o objetivo de avaliar a existência desta co-infecção em um hospital de referência para HIV/AIDS em São Paulo, foi realizado um levantamento retrospectivo dos últimos 10 anos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) e foram encontrados nove casos dos quais sete eram em UDEV. Sete referiam episódio prévio de *leishmaniose* e os mesmos evoluíram para óbito por diversas causas (quatro por tuberculose, dois por micobacteriose não tuberculosa e leishmaniose disseminada e um por pneumocistose). Os nove pacientes tiveram diagnóstico inicial de LT, porém, no momento do óbito diagnosticou-se visceralização em dois deles e um outro caso teve a suspeita clínica de disseminação sem ter sido confirmada (Barbosa, 2002).

No Brasil, foram notificados em torno de 100 casos para a OMS até 2003 (Rabello *et al.*, 2003). Estima-se que o número escasso de casos

notificados é devido à falta de conhecimento do quadro clínico, sensibilidade ou falta de métodos diagnósticos, sub-notificação dos casos diagnosticados e atitude passiva na procura de casos por profissionais de saúde. Diante da importância potencial dessa co-infecção, o Ministério da Saúde constituiu um grupo de trabalho dentro da Coordenação Nacional de DST-AIDS para padronizar os esforços na busca, definição, diagnóstico e tratamento dos casos de co-infecção no Brasil, tendo publicado um manual de procedimentos (Ministério da Saúde, 2003).

1.1.4 Co-infecção HIV/Leishmaniose visceral

Casos de co-infecção HIV/LV foram notificados por 35 países do mundo, porém a maioria dos 1911 notificados foram detectados na Espanha, França, Itália e Portugal. Após a introdução do HAART nota-se uma diminuição da incidência de casos de co-infecção na Europa, porém estima-se que ocorra um aumento no Leste da África (Desjeux e Alvar, 2003). As características clínicas e epidemiológicas da LV/AIDS têm sido estudadas predominantemente nos países da região do Mediterrâneo, onde a LV é considerada uma doença emergente e de alta prioridade para a OMS. Nessa região, mais de 70% dos casos de LV em adultos estão relacionados à HIV/AIDS e mais de 9% dos casos de AIDS apresentaram co-infecção com *L. infantum*, sendo reativação na maioria dos casos e menos freqüentemente, infecções novas (WHO, 1998). A prevalência da LV em pacientes com infecção pelo HIV no Mediterrâneo é de 2 a 9%, quinhentas vezes maior que nos pacientes HIV negativos, sendo que a incidência da co-infecção

predomina nos usuários de drogas endovenosas com uma taxa de 70%, sugerindo um ciclo antroponótico de transmissão da *Leishmania* (Desjeux e Alvar, 2003; Pineda *et al.*, 1998). Quanto a cepas de *Leishmania* isoladas de pacientes HIV positivos da região do mediterrâneo, é descrito um amplo polimorfismo enzimático, encontrando-se zimodemas de *Leishmania infantum* nunca antes descritos em pacientes imunocompetentes (Chicharro *et al.*, 2003; Gramiccia, 2003; Pratlong *et al.*, 2003). Apesar de não serem reconhecidos como patogênicos para o homem, desde 1995, vem sendo descritas infecções por tripanosomatídeos inferiores ou monoxênicos em pacientes HIV-positivos que apresentam acometimento visceral ou tegumentar sugestivo de leishmaniose; foram identificados parasitos das espécies *Herpetomonas*, *Crithidia*, *Blastocrithidia* e *Leptomonas* (Jimenez *et al.*, 1996; Chicharro e Alvar, 2003), o que sugere que pacientes imunocomprometidos possam estar vulneráveis a apresentar infecções sintomáticas por tripanosomatídeos considerados não patogênicos.

No Brasil as áreas endêmicas para LV são predominantemente rurais, e para HIV são predominantemente urbanas, porém, espera-se que o risco de co-infecção aumente com o tempo, já que se observa uma tendência a extensão da epidemia HIV/AIDS para áreas rurais e pequenas cidades do interior dos estados (Ministério da Saúde, 2004) onde existem áreas endêmicas para LV, e, do outro lado, há tendência à expansão de LV para áreas urbanas e peri-urbanas.

No estado de São Paulo há relatos de casos ou séries de casos relatados somente em eventos o que não possibilita estimar a magnitude da

co-infecção HIV/LV. Existe uma área com notificação crescente de casos de LV (Araçatuba e municípios circunvizinhos), além do aumento de casos de HIV/AIDS em áreas do interior e rurais, o que aumenta as probabilidades de aparecimento da co-infecção com o tempo.

1.1.5 Co-infecção HIV/leishmaniose tegumentar

As características da co-infecção HIV/LT não tem sido estudada de forma ampla quanto à co-infecção HIV/LV. Há publicações na literatura mundial de casos e série de casos com descrições das características clínicas, porém há dificuldades no estudo de distribuição epidemiológica, fisiopatogenia e imunologia, que não foram aprofundados, provavelmente por não ser a LT uma doença de notificação compulsória numa grande parte dos países onde ela é endêmica.

No Brasil, Como referido anteriormente, apenas casos e séries de casos tem sido descritos de forma esporádica, principalmente em congressos. No estado de São Paulo 60% da área é endêmica para leishmaniose tegumentar. Há necessidade de aprofundar conhecimentos sobre epidemiologia, características do quadro clínico e diagnóstico dos casos de co-infecção no país, já que as formas tegumentares predominam sobre a forma visceral, provavelmente acontecendo um maior número de casos de leishmaniose cutânea ou muco-cutânea.

1.2 Características clínicas na co-infecção HIV/*Leishmania*

As manifestações clínicas das leishmanioses em doentes imunodeprimidos se apresentam geralmente com maior frequência e gravidade. Entre as causas de imunodepressão estão: infecção pelo HIV, doenças auto-imunes, uso de corticoesteróides, pós-transplantados em uso de imunossupressores e malignidade hematológica. Em relação à LV, não parece haver diferenças nas manifestações clínicas entre os pacientes acometidos por estas entidades (Fernandez-Guerrero *et al.*, 2004). Já na leishmaniose tegumentar pouca informação há em relação a este tópico; o trabalho de Couppié *et al.* (2004) descreve maior taxa de recaídas ou re-infecção e falência terapêutica, sem descrever diferenças nas manifestações clínicas com pacientes imunocompetentes em pacientes infectados por *L. guyanensis*.

1.2.1 Apresentação clínica da LV em pacientes HIV positivos

O período de incubação da LV em pacientes HIV é desconhecido, porém parece ser curto por tratar-se de pacientes imunocomprometidos. A maioria de pacientes desenvolvem a LV após o diagnóstico do HIV e 77% a 90% deles apresentam contagem de linfócitos T CD4⁺ menores que 200 células/ μ l. A LV primária pode apresentar-se em pacientes com contagem de células T CD4⁺ significativamente mais elevadas e a reativação naqueles com contagem menor (Kubar *et al.*, 1998). Na região do Mediterrâneo a LV corresponde de 85% a 90% dos casos de co-infecção HIV/*Leishmania*. As manifestações clínicas

predominantes na co-infecção são as clássicas da LV em pacientes imunocompetentes, porém, apresentam maior variedade e severidade de sintomas. A tríade de febre, pancitopenia e hepatomegalia e/ou esplenomegalia encontra-se em 75% dos pacientes (Russo *et al.*, 2003). Manifestações clínicas atípicas são comuns, havendo comprometimento de diferentes órgãos como laringe, pulmão, pleura e trato gastrointestinal em 10 a 30 % dos casos (Alvar *et al.*, 1997; Laguna *et al.*, 1997; Rosenthal *et al.*, 2000; Russo *et al.*, 2003), porém sintomas clássicos como febre, perda de peso, hepato-esplenomegalia e linfadenopatia podem não estar presentes e, inclusive, já se documentou infecção assintomática (Condom *et al.*, 1989; Desjeux, 1999; Wolday *et al.*, 1999). As lesões cutâneas podem acompanhar a LV em 8 a 12% dos casos (Alvar *et al.*, 1997) e formas cutâneas podem evoluir à forma visceral em alguns meses ocorrendo visceralização de espécie dermatrópica de *Leishmania* (Rosenthal *et al.*, 1995). Frequentemente há associação de outras doenças oportunistas como tuberculose disseminada, micobacteriose não tuberculosa, linfoma e outros como febre tifóide, angiomatose bacilar, citomegalovirose disseminada, histoplasmose e coccidioidomicose, bem como doença disseminada por *Toxoplasma gondii* ou *Pneumocystis carinii*, doenças estas que podem dificultar o diagnóstico.

A leishmaniose dérmica pós-calazar se encontra principalmente na Índia e na África, caracterizada por lesões hipocrômicas, papulares ricas em parasitos (*L. donovani*), que são fonte de infecção para o ciclo antroponótico e que clinicamente apresenta quadro sugestivo de lepra lepromatosa (Puig e Pradinaud, 2003).

1.2.2 Apresentação clínica da LT em pacientes HIV positivos

As manifestações cutâneas descritas na co-infecção HIV/*Leishmania* são diversas: formas agudas com nódulos evoluindo a lesões polimórficas com presença de linfadenopatias, geralmente correspondem a espécies do Novo Mundo; forma crônica caracterizada por placas e nódulos não ulcerados; forma recidivante ou lupóide, caracterizada por apresentar placas próximas à lesão prévia cicatrizada, o teste de Montenegro geralmente positivo, fisiopatologia geralmente relacionada com reativação, re-infecção ou recuperação imunológica e associada à *L. tropica*; forma disseminada, com lesões papulares e nodulares que podem ulcerar, resposta parcial à terapêutica com recaída freqüente e causadas geralmente por *L. amazonensis* e *L. aethiopica*; forma mucocutânea ou americana, causada por espécies do Novo Mundo e excepcionalmente *L. aethiopica*. O Brasil é um país com áreas endêmicas para diferentes espécies de *Leishmania* patogênicas para o homem, entre as mais importantes: *L. (L.) chagasi*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) braziliensis* e, portanto, provavelmente as manifestações clínicas apresentadas devem ser diversas considerando que na co-infecção a freqüência de formas atípicas é alta embora pouco se saiba a respeito.

1.3 Diagnóstico da co-infecção HIV/*Leishmania*

O diagnóstico de leishmaniose nos pacientes co-infectados apresenta algumas dificuldades. A busca por métodos laboratoriais mais sensíveis é importante. A procura sistemática do parasito é a prova padrão para o diagnóstico.

1.3.1 Leishmaniose visceral

Um dos métodos mais sensíveis é a pesquisa do parasito em aspirado de baço (sensibilidade 96%), porém tem alto risco de complicação por sangramento. O aspirado de medula óssea com sensibilidade de 93,5% a 98% em pacientes imunocompetentes pode diminuir até 40% devido à hipocelularidade, comum nos pacientes HIV positivos. A cultura em meio específico durante os primeiros sintomas ou repetição do exame aumenta a sensibilidade, assim como pode ser feita biópsia ou aspirado de outros tecidos como pulmão, pleura, laringe, mucosa oral ou intestinal, líquido ou pele (Altes *et al.*, 1991; Alvar *et al.*, 1997; WHO, 1997, Deniau *et al.*, 2003).

Pacientes com HIV/AIDS e LV parecem ter uma concentração maior de parasitos circulantes no sangue periférico, pois no esfregaço detecta-se o parasito em 50% a 74% dos casos (Davidson, 1999). A sensibilidade do exame microscópico no primeiro episódio é de 78 a 94% e nas recaídas de 64%, aumentando a positividade com a cultura. A múltipla presença do parasito dentro e fora do sistema retículo endotelial tem permitido o isolamento em amostras como líquido pleural, biópsia de trato respiratório ou gastrointestinal e líquido.

Os métodos sorológicos empregados no diagnóstico da leishmaniose têm tendência a apresentar baixa positividade nos casos de co-infecção HIV/*Leishmania*, fato relatado amplamente na literatura, variando de 5% a 82% sendo a maioria de casuísticas de pacientes com leishmaniose visceral (Medrano *et al.*, 1998; Montalbán *et al.*, 1990; Gradoni *et al.*, 1993; Pintado *et al.*, 2001). A Organização Mundial da Saúde calcula 40% de resultados falso-negativos, porcentagem que pode variar segundo o teste e o laboratório, e, quando positivo, o resultado não diferencia entre infecção atual, sub-clínica ou anterior. Resultados falso-positivos podem apresentar-se em pacientes com doença de Chagas, tripanosomíase africana, tuberculose, hanseníase, malária e doenças autoimunes (Denieu *et al.*, 2003). Apesar dos inconvenientes mencionados a sorologia continua sendo um método de diagnóstico de muita utilidade. Recomenda-se a realização de no mínimo duas técnicas sorológicas, utilizando antígeno fresco preparado pelo laboratório. O diagnóstico de leishmaniose não pode ser afastado somente com uma sorologia negativa (Alvar *et al.*, 1989; Gradoni *et al.*, 1993; WHO, 1997; López-Vélez *et al.*, 1998). Os tipos de testes mais estudados na co-infecção são pesquisas de anticorpos anti-*Leishmania* por teste imunofluorescência indireta ou teste imunoenzimático de “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA), aglutinação direta (DAT) e teste rápido por fita (comercial e da OMS – “dipsticks”), estes com utilização de antígenos totais e/ou antígeno rK39 (Deniau *et al.*, 2003). Recentemente tem sido desenvolvido um método de diagnóstico sorológico utilizando antígeno liofilizado, com sensibilidade maior

que 90 % e especificidade maior que 95 % com boa positividade nos casos de co-infecção HIV/*Leishmania* (Schillig *et al.*, 2001) e num estudo preliminar no Brasil este teste mostrou resultados positivos em casos de co-infecção¹.

Testes de imunidade celular – Montenegro – não são úteis no diagnóstico da fase aguda da LV em pacientes imunocompetentes e pouco se sabe do desempenho em pacientes imunodeprimidos.

1.3.2 Leishmaniose tegumentar

A leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose muco-cutânea (LMC) não são freqüentes na Europa, portanto o diagnóstico da co-infecção das formas tegumentares tem sido menos estudado. A biópsia da lesão é indispensável para identificar a infecção. Os achados histopatológicos em pele e mucosa são variados e podem depender do estado imune do paciente. Há relatos de presença de amastigotas em lesões atípicas ou correspondentes a manifestações de outras doenças, como sarcoma de Kaposi (Abajo *et al.*, 1997, Romeu *et al.*, 1991), herpes zoster (Del Giudice, 1996) e dermatofibromas (Colebunders *et al.*, 1999), ou ainda, em pele sadia de pacientes com LV (Yebra *et al.*, 1988; Pierrin *et al.*, 1995). Em relação à sensibilidade de testes sorológicos na leishmaniose tegumentar não há dados consistentes na literatura mundial.

A avaliação da resposta celular com o teste de Montenegro em pacientes imunocompetentes é útil no diagnóstico da LT, porém, não há dados do comportamento deste teste em pacientes co-infectados

¹ Dra. Ana Lúcia Rabello – FIOCRUZ, MG - Comunicação pessoal

HIV/*Leishmania*. A falta de antígeno elaborado comercial há limitado o uso para estudo e diagnóstico destes pacientes (Denieu *et al.*, 2003).

Não há estudos no Brasil que avaliem a sensibilidade de testes sorológicos em pacientes co-infectados com HIV/*Leishmania* com leishmaniose tegumentar.

1.4 Justificativa do Trabalho

Em áreas endêmicas de leishmaniose visceral, a AIDS parece aumentar o risco de apresentação clínica desta doença em 100 a 1000 vezes (Desjeux e Alvar, 2003), estando em discussão a inclusão da leishmaniose como doença oportunista definidora de AIDS, porém até o momento não há um consenso mundial (Fuzibet *et al.*, 1988; Maseo *et al.*, 1989; WHO, 1990; Schillig *et al.*, 2001). No Brasil parece que não houve um aumento de casos como ocorreu na região do Mediterrâneo, embora não se saiba o porquê deste fato. Não tem indício tampouco do aumento da leishmaniose tegumentar, embora não tenhamos parâmetro da doença na região onde co-infecção foi muito estudada, pois pouco esta forma é pouco prevalente no Mediterrâneo.

Analisando a literatura, constata-se que esta é uma área que necessita ser melhor estudada. Porém, de antemão, algumas características da co-infecção indicam dificuldades nesse estudo e explicam essa lacuna no conhecimento. Nos estudos de co-infecção HIV/*Leishmania* observam-se que a suspeita diagnóstica desta patologia é infreqüente, o diagnóstico é

dificultado por semelhança a outros quadros infecciosos, testes sorológicos apresentam baixa sensibilidade e a taxa de falha terapêutica é alta (Desjeux, 1999; Laguna, 2003). Por outro lado, a importância do estudo torna-se evidente se consideramos o risco potencial que representam pacientes co-infectados com *Leishmania* e HIV como reservatórios, além do risco de transmissão por seringa em população de UDEV. No Brasil não dispomos de dados da prevalência da co-infecção HIV/*Leishmania*, nem das suas particularidades, desta forma torna-se necessário conhecer as características dessa co-infecção em áreas de risco tanto para HIV quanto para leishmaniose. Também deve ser estudada a sensibilidade dos testes sorológicos disponíveis no Brasil para detecção de leishmaniose no nosso meio.

Neste projeto, numa abordagem inicial, objetivamos estudos de alguns aspectos desta co-infecção, principalmente dos aspectos clínico-epidemiológicos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Diagnóstico e descrição dos casos de leishmaniose em pacientes HIV positivos em nosso meio.

2.2 Objetivos Específicos

a) - Identificar por critérios clínicos, parasitológicos e sorológicos os casos de infecção por *Leishmania sp.* em pacientes HIV positivos/AIDS.

b) - Descrever as manifestações clínicas dos casos de co-infecção de pacientes HIV positivos com leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar.

c) - Análise de fatores epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e exames complementares no diagnóstico de leishmanioses nos pacientes HIV positivos.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Casos de co-infecção

Foram incluídos neste estudo pacientes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (IIER) e do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no período de dois anos, entre fevereiro de 2002 e fevereiro de 2004.

No IIER foi realizada busca ativa dos casos de co-infecção, nas várias unidades de serviços de atendimento e no HC foi realizada busca passiva, sendo os casos com diagnóstico de co-infecção HIV/*Leishmania* encaminhados do ambulatório de Leishmanioses e da enfermaria de Moléstias Infecciosas.

Todos os pacientes tinham diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado por dois métodos sorológicos diferentes ELISA e Western-blot de acordo com a orientação da Coordenação Nacional de DST/AIDS.

Foi definido como caso de co-infecção paciente com infecção pelo HIV que apresentasse confirmação diagnóstica de leishmaniose pelo encontro de formas de *Leishmania* por método parasitológico direto (pesquisa e/ou cultura).

3.1.2 População alvo

Na busca ativa de casos de co-infecção foi considerado como população alvo os pacientes maiores de 18 anos de idade procedentes de área endêmica para leishmaniose que apresentassem ou não um dos seguintes sinais ou sintomas: lesão mucosa ou cutânea sugestiva de leishmaniose, pancitopenia (Hemoglobina < 9 mg/dl; leucócitos < 5000 células/ μ l e plaquetas < 150.000 células/ μ l), ou presença de adenomegalia (duas cadeias ou mais cadeias comprometidas), ou, presença de dois ou mais dos seguintes achados quais sejam febre (> 37,8° C) com duração maior que 15 dias, hepatomegalia, esplenomegalia e ou bicitopenia (diminuição de duas séries celulares).

3.1.3 Aspectos éticos

A participação dos pacientes neste estudo foi voluntária e estes foram incluídos após leitura, explicação e assinatura do termo de consentimento informado, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IIER e do HC (Anexo 1).

3.2 Métodos

3.2.1 Obtenção de informações

Os dados demográficos, clínicos e epidemiológicos dos pacientes foram coletados em questionário próprio que contemplava informações sobre sexo, idade, ocupação, procedência remota e recente, viagens realizadas e tempo de permanência em cada área, data de diagnóstico da infecção pelo HIV, classificação do CDC para AIDS, fatores de exposição para o HIV, doenças associadas e medicamentos prescritos no passado, tempo e tipo de terapia antirretroviral, diagnósticos e medicamentos prescritos atualmente; resultados de exames de laboratório: contagens de linfócitos T CD4⁺, CD8⁺, hemograma, dosagens de transaminases, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica. Exames realizados para o diagnóstico específico de leishmaniose quando disponíveis: aspirado de medula óssea (pesquisa direta, cultura), biópsias (histopatológico, pesquisa de antígeno por imunohistoquímica) e cultura de tecido (Anexo 2).

3.2.2 Coleta de amostras

Foram colhidas amostras de sangue periférico dos pacientes com suspeita diagnóstica de co-infecção HIV/*Leishmania* para realização de hemoculturas para fungo e micobactérias e para realização de exames laboratoriais de rotina específicos para pacientes com infecção pelo HIV, sendo que foram considerados os resultados de exames laboratoriais obtidos na data mais próxima à sorologia para leishmaniose, realizados na

rotina do IIER e HC: hemograma, bioquímica do sangue (transaminases, fosfatasa alcalina, desidrogenase láctica, bilirrubinas total e direta), eletroforese de proteínas séricas, outras sorologias (para sífilis, doença de Chagas, hepatite C, micoses), a contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ (por citometria de fluxo) assim como a determinação da carga viral de HIV pelo método da reação em cadeia da polimerase quantitativo (PCR)².

3.2.3 Diagnóstico sorológico da leishmaniose

Detecção de anticorpos anti-*eishmania* pela técnica de ELISA - Microplacas de poliestireno³ foram sensibilizadas com antígeno total de *Leishmania major*-like diluídos em tampão carbonato-bicarbonato 0,06M, pH 9.6, por 18 horas em câmara úmida, a 4°C. A seguir foram lavadas duas vezes por 10 minutos com solução salina tamponada com fosfato ("phosphate buffered" salina = PBS) 0,01M, pH 7.2, contendo 0,05% de "Tween-20" (PBS-T 20) e bloqueadas com leite desnatado 5% em PBS por duas horas em câmara úmida a 37°C. Após novo ciclo de lavagens, foram adicionados 50 µl dos soros diluídos a 1/50 em uma solução de leite 1% PBS-T 20. Após incubação por 60 minutos a 37°C em câmara úmida, as placas foram lavadas com PBS-T 20 e adicionados 50 µl/poço de conjugado peroxidase anti-IgG humano⁴ na diluição de 1: 750 em solução de leite 1% em PBS e feita incubação em estufa a 37°C por 60 minutos em câmara

² Roche

³ Costar, EUA

⁴ Biolab Diagnóstica. S.A, Brasil

úmida. Após lavagem com PBS-T 20 foram adicionados 50 µl/poço de solução de 0,05% de H₂O₂ e 0,08 g% de ácido 5 aminosalicílico⁵. Após incubação por 60 minutos em câmara úmida, à temperatura ambiente, protegido da luz, a reação enzimática foi interrompida pela adição de 25 µl/poço de NaOH 1M e as placas foram lidas na absorbância de 450 nm⁶. Todos os soros foram diluídos em duplicata, sendo calculada a média aritmética de cada observação dos soros positivos e controles negativos. O limiar de reatividade de cada soro positivo foi calculado levando-se em consideração a média aritmética obtida na diluição 1:50 dos soros controles negativos mais dois desvios padrão.

3.2.4 Diagnóstico parasitológico da leishmaniose

3.2.4.1 Aspirado de medula óssea

Foi realizada punção de crista ilíaca, sendo colhido de dois a quatro ml de medula óssea para realização de esfregaço em lâmina, cultura para *Leishmania*, micobactérias e fungos nos pacientes com critérios de inclusão com sintomas sugestivos de leishmaniose visceral e nos pacientes com diagnóstico de leishmaniose tegumentar confirmada.

- a) - Esfregaço: do material obtido no aspirado de medula óssea foi realizado esfregaço em seis lâminas: duas para pesquisa direta de *Leishmania* no Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP, após coloração com hematoxilina-eoxina; três para mielograma que foi

⁵ Aldrich Chemical Company, NC, EUA

avaliado pelo hematologista do IIER, e uma para pesquisa de micobactérias pela coloração de Ziehl Neelsen que foi realizada no laboratório do IIER.

b) - Cultura: no local de coleta, o material foi semeado em dois tubos contendo meios de cultura Blood Agar Base, Ducrey, acrescentados de Brain Heart infusion, e encaminhados para o Instituto Adolfo Lutz.

3.2.4.2 Biópsias

Biópsia de espécimes (gânglio, pele, mucosa, trato digestivo, pulmão) foi realizada nos locais com suspeita de comprometimento por *Leishmania*. O material colhido foi encaminhado para exame histopatológico de rotina com colorações de Hematoxilina-eosina, Grocott, Giemsa e Ziehl Nilseen, nos departamentos de Patologia do IIER e HC e, quando houve resultado positivo na sorologia para leishmaniose ou quadro altamente sugestivo de leishmaniose, foi solicitada pesquisa de antígenos de *Leishmania* pela imunohistoquímica.

⁶ Titertek Multiskan, EUA

4. RESULTADOS

4.1 Co-infecção HIV-*Leishmania* na população alvo

Na busca de pacientes com co-infecção HIV-*Leishmania*, cento e onze pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado pelos critérios preconizados pela Coordenação Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde (dois testes sorológicos ELISA positivos e teste Western Blot positivo) e com história de contato com área endêmica de leishmaniose foram analisados neste estudo, no período de fevereiro de 2002 a janeiro de 2004 no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Destes, 44 pacientes não apresentavam sintomas sugestivos de leishmaniose enquanto que 67 os apresentavam, segundo critérios de inclusão. Além disso, outros dois pacientes foram ainda incluídos neste estudo e estes eram procedentes do Ambulatório de Leishmanioses do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo onde não foi realizada busca ativa (Gráfico 1, Tabela 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes HIV positivos em relação à presença de sintomas e infecção por *Leishmania* (n = 113)

Para chegar-se aos pacientes com co-infecção HIV/*Leishmania*, realizou-se busca ativa no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, sendo avaliados 111 pacientes procedentes de diferentes serviços (Enfermarias, UTI, Pronto Socorro, Ambulatório, Hospital Dia e Serviço de Hematologia), identificando-se oito casos de co-infecção confirmados.

Tabela 1 - Modalidade de busca e origem dos pacientes avaliados em relação à instituição e serviço de origem (n = 113)

Instituição	Modalidade da busca	Pacientes avaliados	Serviço	Casos confirmados*
IIER	Procura ativa	44	Enfermarias	7
		17	Ambulatório	
		9	Serviço de Hematologia	
		4	Pronto Socorro	
Hospital das Clínicas	Procura passiva	37	Hospital Dia	1
			Enfermaria da MI	2
Total		113		10

IIER: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; *Caso confirmado: paciente com algum método parasitológico positivo para a presença de *Leishmania sp.*

Cento e onze pacientes do IIER acrescidos de dois casos de co-infecção do HC-FMUSP, portanto cento e treze pacientes constituíram a população alvo onde 86 (76%) eram do sexo masculino e a idade variou entre 18 e 65 anos com uma média de 38 anos. Cinquenta e seis pacientes tinham fator de exposição conhecido para HIV, homens que fazem sexo com mulher ou mulher que fazem sexo com homem 66% enquanto 6 (11%) eram usuários de drogas ilícitas intravenosas.

4.2 Formas de leishmaniose em pacientes HIV positivos

Dos 10 casos de co-infecção HIV/*Leishmania* encontrados, cinco casos (50%) foram de LV e cinco (50%) de LT, sendo dois casos de leishmaniose muco-cutânea, dois de leishmaniose mucosa e cutânea com lesões disseminadas (LMCD) e um caso de leishmaniose cutânea. Na enfermaria do HC-FMUSP foram encontrados um paciente com LV e um paciente com LC (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Formas clínicas de leishmaniose encontradas em 10 pacientes com HIV

4.2.1 Fatores de exposição e epidemiologia para infecção pelo HIV e *Leishmania*

De dez casos de co-infecção HIV-*Leishmania*, nove (90%) eram do sexo masculino e a idade variou entre 30 e 64 anos com uma média de 46 anos.

Ocupação e fator de exposição para HIV se encontram na Tabela 2. Não houve nenhum usuário de drogas ilícitas injetáveis.

Tabela 2 - Pacientes com diagnóstico de co-infecção HIV/*Leishmania*: profissão e fatores de risco para infecção pelo HIV

ID	Sexo	Idade (anos)	Profissão	Fator de exposição para HIV
1	M	46	Pedreiro	Bissexual
2	M	51	Operador de máquinas	Heterossexual
3	M	49	Comerciante	Bissexual
4	M	30	Pedreiro, Lavrador	Heterossexual
5	F	64	Dona de casa	Heterossexual
6	M	42	Pedreiro	Heterossexual
7	M	33	Autônomo	Heterossexual
8	M	39	Motorista	Heterossexual, transfusão sanguínea
9	M	46	Segurança	Heterossexual, parceira HIV+
10	M	30	Auxiliar transporte	Bissexual

Em relação à epidemiologia para leishmaniose, indistintamente da forma clínica apresentada, todos os pacientes co-infectados tiveram contato com área endêmica para LT e/ou LV em algum momento da sua vida. Seis (60%) pacientes eram naturais de outros estados: dois de Minas Gerais, um do Maranhão, um de Alagoas, um do Ceará e um do Acre. Dois pacientes do estado de São Paulo nasceram nos municípios de Jacareí e Guaratinguetá. Todos os pacientes referiram história de migração e moradia em diferentes municípios e estados, exceto o paciente 3 que permaneceu na área endêmica por um curto período de férias.

Quando analisamos o tempo de permanência em área endêmica para leishmaniose a média foi de 13,4 anos, mediana de 14,4 anos.

Em relação ao tempo transcorrido entre o último contato com alguma área endêmica e o diagnóstico da leishmaniose, variou entre zero e 50 anos; este último caso corresponde à paciente 5, natural de Minas Gerais, que morava no município de Suzano, SP, desde os 14 anos; sem considerar a

informação deste caso, os pacientes tiveram o último contato com área endêmica em média há 1,6 (mediana = 1,5) anos antes do diagnóstico de leishmaniose.

Em relação ao número de áreas endêmicas ou quantidade de lugares em que o paciente se lembrava ter permanecido e que foram catalogados como de risco para transmissão de *Leishmania*, foram dois anos (Tabela 3).

Tabela 3 Pacientes co-infectados por HIV e *Leishmania*: local de nascimento, procedência remota e recente e contato com área endêmica para leishmaniose

ID	Local de nascimento		Área endêmica visitada por mais de 8 dias		Procedência recente		Tempo proximo de permanência em área endêmica	Tempo fora de área endêmica
	UF	Cidade	UF	Local	UF	Cidade		
1	AL	São Miguel dos Campos	MG	Pouso Alegre	SP	São Paulo	15 anos	1 ano
			SP	Araçatuba, Botucatu		Franco da Rocha		
2	SP	Jacareí	SP	Paulínia, Bom Jesus	SP	São Paulo	2,5 anos	1,5 anos
3	SP	São Paulo	PR	Vale do Ribeira	SP	São Paulo	15 dias	2 anos
			SP	Praia grande				
4	MA	Pinheiro	PA	Redenção	SP	São Paulo	25 anos	3 meses
			PA	Tucumã				
5	MG	Interior	MG	Várias, esporadicamente	SP	Suzano	14 anos	50 anos
6	SP	Guaratinguetá	MS	Fazenda	SP	São Paulo	5 anos	1 ano
			RO	Várias, garimpo				
			AM	Rio Madeira				
			MT	Fazenda em Cuiabá				
7	CE	Itapipoca	MG	Muzambinho	SP	São Paulo	19 anos	2 anos
8	SP	São Paulo	MS	Corumbá – outras	SP	São Paulo	7 anos	2 anos
				Motorista caminhão				
9	MG	Malacacheta	MG	Belo Horizonte	SP	São Paulo	28 anos	1 ano
10	AC	Rio Branco	RJ	Rio de Janeiro	SP	São Paulo	19 anos	4 anos

4.2.2 Leishmaniose pregressa

A relação temporal entre os diagnósticos de leishmaniose e a infecção pelo HIV estão na Tabela 4. Quatro pacientes (40%) referiram antecedente de leishmaniose cutânea, muco-cutânea ou visceral. Dois pacientes apresentaram episódio de leishmaniose depois do diagnóstico do HIV e quatro pacientes tiveram os diagnósticos confirmados de HIV e de leishmaniose no mesmo momento.

Tabela 4 - Pacientes co-infectados por HIV e *Leishmania*: relação temporal entre os diagnósticos de leishmaniose e infecção por HIV

ID	Antecedente de leishmaniose	Momento do diagnóstico da leishmaniose em relação ao do HIV		
		antes	concomitante	após
1			x	2 meses
2				3 meses
3			x	
4	LC		x	
5	LM	10 meses		
6	LV		x	2 meses
7	LV			7 anos
8			x	
9				3 anos
10				6 meses

4.3 Diagnóstico dos casos de co-infecção HIV/*Leishmania*

Os dados referentes a testes diagnósticos se encontram resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - Pacientes co-infectados por HIV e *Leishmania*: resumo comparativo das formas clínicas de leishmaniose e exames diagnósticos

Sinal/sintoma/exame		CASOS									
Leishmaniose	Forma clínica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		LCMD	LCMD	LMC	LC	LCM	LV	LV	LV	LV	LV
Teste para leishmaniose	Sorologia – ELISA	1/640	1/320	NEG	NEG	1/320	1/640	>1/640	1/160	1/640	1/16**
	Reação de Montenegro (mm)	15	17	NR	NR	12	0	NR	NR	NR	0
AMO	Pesquisa direta	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
	Cultura de medula óssea	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Biópsia	Local	Pele	Pele	Pele Genitais	Pele	Pele mucosa	Gânglio	NR	NR	NR	Gânglio
	Pesquisa direta	+	+	-	+	+	+	NR	NR	NR	+
	Imunohistoquímica	+	+	+	+	NR	NR	NR	NR	NR	+
	PCR	NR	+	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR
	Cultura	+	NR	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

LC: leishmaniose cutânea; LMC: leishmaniose muco-cutânea; LCMD: leishmaniose cutânea e mucosa com lesões disseminadas, LV: leishmaniose visceral; (+) = presente/positivo; (-) = ausente/negativo; NR: não realizado; AMO: aspirado de medula óssea; (*) medida a partir do rebordo costal; (**) Imunofluorescência indireta

4.3.1 Sorologia para leishmaniose

Dos 10 casos confirmados como co-infecção HIV/*Leishmania*, houve dois pacientes com sorologia negativa, correspondentes às formas cutânea e muco-cutânea. A sensibilidade do teste de ELISA com antígeno total de *Leishmania major*-like foi de 80%. Quando analisamos somente pacientes com leishmaniose visceral, estes apresentaram títulos maiores ($>1/640$, $1/640$, $1/160$) e nestes observamos sensibilidade de 100%.

4.3.2 Introdermoreação de Montenegro

Os dois pacientes com LV que realizaram o teste de Montenegro, (casos 6 e 10) foram não reatores (0 mm) e os três pacientes com formas muco-cutâneas (casos 1,2 e 5) foram reatores fortes apresentando reações de 12 mm (antes do tratamento) e 15 e 17 mm (após o tratamento).

4.3.3 Detecção de *Leishmania* em aspirado de medula óssea

Este procedimento foi realizado em todos os pacientes sintomáticos com indicação de investigação etiológica e nos pacientes com formas tegumentares objetivando-se detectar visceralização da *Leishmania*. No total foram realizadas 58 punções de medula óssea em 58 pacientes, sendo quatro pesquisas diretas positivas e duas culturas positivas para *Leishmania* sp. Em quatro pacientes com forma tegumentar, a pesquisa e a cultura foram negativas. Em cinco pacientes com sintomas de forma visceral de

leishmaniose, a pesquisa direta em aspirado de medula óssea foi positiva em quatro; cabe ressaltar que o paciente 10 que apresentou a pesquisa direta negativa, tinha sido tratado com anfotericina B antes da coleta da medula óssea. A cultura de *Leishmania* foi positiva em aspirado de medula óssea de dois destes pacientes. Este método apresentou baixa sensibilidade neste estudo (50%); foi observado que antes e na época da coleta de amostras de medula óssea para pesquisa direta e cultura foram administrados medicamentos com conhecida ação leishmanicida (Tabela 6).

Tabela 6 - Medicamentos em uso antes e à época da avaliação de 80 pacientes

Medicamento	Uso prévio		Presente	
	Nº	%	Nº	%
Anfotericina B	5	6,2	14	17
Fluconazol	10	12,5	19	24
Cetoconazol	2	2,5	4	5
Itraconazol	2	2,5	1	1,25
Pentamidina	1	1,2	1	1,25

4.3.4 Detecção de *Leishmania* em biópsia de lesão

Nos pacientes com formas tegumentares, o diagnóstico de leishmaniose foi realizado pelo exame histopatológico das lesões de pele e mucosa (Tabela 5). Foi observada presença de amastigotas na maioria das amostras, porém foi realizada imunohistoquímica para confirmação, devido à semelhança de amastigotas de *Leishmania* com formas de *Histoplasma capsulatum*. Um caso foi diagnosticado inicialmente como histoplasmose tendo recebido terapia inicial com anfotericina B e manutenção com

itraconazol; como houve piora das lesões realizou-se biópsia com cultura e imunohistoquímica, os quais foram positivos para *Leishmania*. Em alguns casos houve necessidade de repetir a biópsia devido ao não encontro de agente etiológico no primeiro espécime, ainda com imunohistoquímica negativa. Biópsia de gânglio foi realizada em dois pacientes com forma visceral, com presença de amastigotas, e imunohistoquímica positiva para *Leishmania*, sendo que em um paciente foi encontrada na medula óssea.

4.3.5 Alterações nos exames hematológicos e nas dosagens de proteínas e enzimas séricas

As médias dos resultados de hemograma, eletroforese de proteínas e bioquímica sangüínea se encontram na Tabela 7.

Tabela 7 - Pacientes HIV positivos com leishmaniose visceral e tegumentar: média de valores encontrados no hemograma e eletroforese de proteínas séricas

Exame realizado	Valores normais de referência	Tipo de leishmaniose		
		LV	LT	Total
		N=5	N=5	N=10
Hemograma				
Hemoglobina (g/dl)	12-15	7,0	8,3	7,7
Leucócitos (cél/ml)	5000 – 10000	1644	4554	3099
Plaquetas (cél/ml)	150 000-400000	80400	264800	172.600
Eletroforese de proteínas				
Total (g/dl)	6,0-8,0	8,1	8,6	8,7
Albumina (g/dl)	3,5-5,0	2,1	4,4	3,3
Gama globulina (g/dl)	0,5 - 1,4	4,2	2,8	4,0
AST (U/L)	Até 38	58	63	61
ALT(U/L)	Até 41	28	43	36
GGT(U/L)	8 - 61	214	208	211
DHL(U/L)	240-480	493	455	476
Fosfatase alcalina(U/L)	35 - 129	587	241	414
AST: Transaminase Glutâmico Oxaloacética; ALT: Transaminase Glutâmico Pirúvica; GGT: gama-glutamilttransferase; DHL: desidrogenase láctica				

Nos testes laboratoriais encontraram-se alterações esperadas para a infecção por leishmaniose, principalmente nos pacientes com a forma visceral.

Anemia estava presente em todos os pacientes, com uma média de hemoglobina de 7,7 g/dl nos que apresentaram forma visceral de leishmaniose.

Nos pacientes com LT foi de 8,3 g/dl, Leucopenia e plaquetopenia foram encontradas nos pacientes com forma visceral de leishmaniose, com média de 1644 células/ μ l e 80400 células/ μ l respectivamente. Nos pacientes com forma tegumentar a média de leucócitos e de plaquetas foi de 4554 células/ μ l e 264800 células/ μ l respectivamente.

Alterações nas enzimas hepáticas e proteínas foram comuns, não superando aumento de mais de quatro vezes o valor normal. Houve aumento discreto das proteínas totais, com alteração na relação albumina/globulina nos dois grupos (leishmaniose visceral e tegumentar), sendo 0,35 no primeiro e 1,04 no segundo. Elevação da gamaglobulina nos pacientes com LV foi constante, com uma média de 4,2 g/dl, enquanto nos pacientes com LT foi de 2,8 g/dl, para um valor normal de 0,5 a 1,4 g/dl. A maior alteração de enzimas hepáticas ocorreu na fosfatase alcalina, predominando seu aumento nos pacientes com acometimento visceral, e apesar da gravidade dos casos, nenhum apresentou alteração das bilirrubinas. Outros parâmetros de bioquímica sérica como creatinina, uréia e eletrólitos não apresentaram alterações significantes no momento da avaliação.

4.4 Contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e estadiamento da infecção pelo HIV

No que diz respeito ao estadiamento da infecção pelo HIV, oito pacientes corresponderam à categoria C3 do CDC e dois à categoria B3, sendo que estes últimos não apresentaram infecção oportunista definidora de AIDS. No geral a contagem de linfócitos T CD4⁺ teve uma média de 56 células/ μ l, mediana 61 células/ μ l; linfócitos T CD8⁺ média de 432 células/ μ l, mediana 255 células/ μ l. Discriminando as formas de leishmaniose, a média de linfócitos T CD4⁺ foi de 71 e 48 células/ μ l na LT e LV respectivamente. Na contagem de linfócitos T CD8⁺ houve diferença na média entre os dois grupos: na LT, 554,8 células/ μ l e na LV, 208,2 células/ μ l. Em termos gerais, os pacientes que evoluíram para óbito, dois pacientes com LV (casos 8 e 9) e dois com LT (casos 3 e 5) apresentaram as menores contagens de linfócitos T CD8⁺.

4.5 Manifestações clínicas nos pacientes com co-infecção HIV e *Leishmania*

4.5.1 Leishmaniose visceral

Em relação aos sinais e sintomas, independente do tipo de leishmaniose apresentado, febre (presente em 90% dos casos), perda de peso (100%) e a diarreia (60%) foram os sintomas mais comuns (Tabela 8). Sinais clássicos da doença foram observados nos cinco pacientes com leishmaniose visceral: pancitopenia, hepatomegalia (média de 4,9 cm, mediana de 6 cm a partir do rebordo costal), e esplenomegalia (média de 5 cm, mediana de 12,5 cm); em dois pacientes (casos 8 e 10) a visceromegalia foi menor que a média. Pacientes com LT não apresentaram visceromegalias.

Tabela 8 - Pacientes co-infectados por HIV e *Leishmania*: formas clínicas de leishmaniose, sintomas, sinais e alterações clínicas

Sinal/sintoma/exame		CASOS									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Leishmaniose	Forma clínica	LCMD	LCMD	LCM	LC	LCM	LV	LV	LV	LV	LV
Sintomas	Febre	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	Perda peso	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Tosse	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
	Hemoptise	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
	Epistaxe	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	Disfagia	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+
	Diarréia	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+
	Enterorragia	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
	Esplenomegalia (cm*)	0	0	0	0	0	17	12,5	2	17	2
	Hepatomegalia (cm*)	0	0	0	0	3	7	7,5	2	6	2
	Petéquias/equmose	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
	Adenomegalia - cadeia	-	Cervical	Cervical e axilares	-	-	Cervical	-	-	Cervical	Cervical
	Pancitopenia	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	Lesão cutânea	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	Lesão mucosa	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
	Lesão genital	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-

LC: leishmaniose cutânea; LMC: leishmaniose muco-cutânea; LCMD: leishmaniose cutânea e mucosa com lesões disseminadas; LV: leishmaniose visceral; (+) = presente/positivo; (-) = ausente/negativo; (*) medida a partir do rebordo costal

Oitenta por cento dos pacientes com LV apresentaram pelo menos uma manifestação hemorrágica: dois casos, enterorragia, dois, hemoptise, um, epistaxe, dois, petéquias e/ou equimose, geralmente associados a plaquetopenia severa e em um caso, a lesões ulceradas do cólon. Epistaxe foi observada em um caso de LT, devido ao comprometimento severo de mucosa nasal.

4.5.1.1 Descrições individuais dos casos de LV

Paciente 6 - Leishmaniose Visceral

- **Identificação:** masculino, 43 anos, foi garimpeiro, pedreiro e porteiro, natural de Guaratinguetá, SP; procedente de São Paulo, SP (três anos).
- **Antecedentes epidemiológicos:** Rondônia um ano, Amazonas um ano, Matogrosso do Sul um ano.
- **Tempo do último contato com área endêmica para leishmaniose:** três anos.
- **Data primeira sorologia positiva para HIV:** dezembro de 1999.
- **Data do início e esquema da primeira terapia anti-retroviral:** dezembro de 1999 estavudina, lamivudina, nelfinavir.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** fevereiro de 2002.
- **Classificação CDC no evento da leishmaniose:** B3.
- **Antecedentes mórbidos:** broncopneumonia em março de 2000.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher.

- **Antecedente de leishmaniose:** leishmaniose visceral em dezembro de 1999, maio de 2001 e dezembro de 2001.
- **Outros antecedentes:** alcoolismo 20 anos, sinusite (maio de 2001), contato com tuberculose bacilífera tendo feito uso de isoniazida profilática por seis meses.

História da doença:

Ano 1999

- Dezembro: procura Santa Casa da Misericórdia onde é feito diagnóstico de HIV e leishmaniose visceral por biópsia de gânglio, foi tratado provavelmente com anfotericina B (segundo informações dadas pelo paciente). Teve melhora clínica.

Ano 2000

- Março: apresenta broncopneumonia.
- 11 Dezembro: inicia tratamento anti-retroviral com estavudina, lamivudina e nelfinavir.

Ano 2001

- 10 de maio: procura IIER em uso de lamivudina, estavudina e nevirapina, refere perda de 5 kg, queda do estado geral, apresenta astenia, diarreia e aumento do volume abdominal. Não refere febre. Ao exame físico apresentou-se em regular estado geral, descorado, presença de adenopatias cervicais, axilares e inguinais, hepatomegalia de 7 cm, esplenomegalia de 12 cm. Realizada biópsia de gânglio e aspirado de medula óssea resultando **positiva a pesquisa para amastigotas de *Leishmania* nas duas**

amostras; a pesquisa e cultura para micobactérias e fungos foi negativa.

Sorologia positiva para leishmaniose pelo método Elisa 1/8192. Iniciada

anfotericina B para tratamento do segundo **episódio de LV**, foi administrada no hospital dia completando 1068 mg com resolução dos sintomas. O “purified protein derivative” (PPD) foi de 20 mm, foi iniciada isoniazida 300 mg/dia por seis meses. Trocado nelfinavir por nevirapina devido à diarreia.

- 22 de maio: realizada colonoscopia para investigação de diarreia persistente; as biópsias de ceco e reto evidenciaram colite crônica inespecífica; após suspensão do nelfinavir houve melhora da diarreia.
- 26 de outubro: realizado novo aspirado de medula óssea resultando positiva a pesquisa para *Leishmania*. O paciente não retorna para receber o resultado do exame até fevereiro de 2002.

Ano 2002

- 08 de fevereiro: paciente refere aumento do volume abdominal, diarreia e astenia intensa; ao exame físico com hepatoesplenomegalia com predomínio de baço, realizado aspirado de medula óssea resultando positiva a pesquisa e cultura para *Leishmania*, sendo identificada como *L. chagasi*. Apresenta pancitopenia com neutropenia. **Entra no protocolo de co-infecção HIV-*Leishmania*** e inicia tratamento com antimonial pentavalente (850 mg/dia) para tratamento do **3º episódio de LV**.
- 21 de fevereiro: diagnóstico de criptosporidíase.
- 16 de agosto: apresenta sintomas gerais: astenia, discreta dispnéia e aumento do volume abdominal com esplenomegalia e hepatomegalia. Aspirado de medula óssea positiva para *Leishmania*.

- 3 de setembro: iniciado tratamento para **4º episódio de LV** com antimonial pentavalente (850 mg/dia), completando 28 dias. O paciente evoluiu durante o tratamento com poliartralgia severa, edema de membros inferiores e astenia intensa. Apresenta alterações de repolarização ventricular ao eletrocardiograma.
- 28 de outubro: aspirado de medula óssea como controle de tratamento foi negativo para *Leishmania*. Inicia **profilaxia secundária** para leishmaniose com antimonial pentavalente 850 mg a cada 15 dias até janeiro de 2003.
- 18 de novembro: a pesquisa de ovos pesados pelo método Kato-Katz foi positiva para ovos de *Schistosoma*, feito tratamento com oxamaniquine.

Ano 2003

- 06 de janeiro: paciente apresenta quadro de astenia intensa, diarreia e dor abdominal; ao exame físico aumento do fígado e baço. Realizado aspirado de medula óssea resultando positiva a pesquisa e a cultura para *Leishmania* sendo identificada como *L. chagasi*. Para tratamento do **5º episódio de LV** recebeu anfotericina B 1020 mg dose total, evoluindo durante o tratamento com anemia e reação adversa importante durante a infusão do medicamento ainda com administração concomitante de hidrocortisona e dipirona. Após 35 dias houve melhora clínica e regressão parcial da hepatoesplenomegalia. Após o término do tratamento foi iniciada anfotericina B 50 mg por semana como **profilaxia secundária**, até julho de 2003.
- 27 de julho: paciente refere novamente astenia, sensação de plenitude gástrica e inapetência; ao exame físico apresentava aumento da

hepatomegalia (3 cm) e esplenomegalia (1 cm) em relação ao exame anterior. Foi realizado aspirado de medula óssea sendo positiva a pesquisa para *Leishmania*. Devido aos eventos adversos e ao uso prévio como profilaxia secundária resultando em recidiva, optou-se por não fazer anfotericina B deoxicolato ou antimonial pentavalente e iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal para tratamento do **6º episódio de LV**, completando dose total de 2500 mg com boa resposta clínica, diminuindo a hepatoesplenomegalia aos menores valores encontrados durante o acompanhamento.

- 10 de outubro: realizada profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal a cada 15 dias até fevereiro de 2004.

Ano 2004

- 10 de fevereiro: paciente apresenta ao exame físico: progressão da hepatoesplenomegalia, sem referir sintomas; foi realizado aspirado de medula óssea sendo negativa a pesquisa e cultura para *Leishmania*. A pancitopenia com neutropenia persistiu sem melhora desde o início do acompanhamento. A partir deste dia o paciente não retornou para acompanhamento sem causa conhecida, foram infrutuosas as tentativas de contactá-lo.

(Tabela 9)

Tabela 9 - Paciente 6 - Resumo da evolução do diagnóstica, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Baço (cm)	Fígado (cm)	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
1999 Dez	1º Leishmaniose visceral	anfoterina B (1)										
2000 Mar	Broncopneumonia											
11 dec		D4T-3TC-NLF			66 (11)	392 (67)	< 80					
10 maio	2º Leishmaniose visceral PPD 20 mm	anfoterina B (2) - D4T-3T-NVP - Isoniazida			82 (8)	879 (85)	< 80	6,8	2 300	2,3	8,3	5,6
15 jun								7,5	1 800	3,6	4,9	
24 set					87 (12)	535 (75)	< 80					
26 out	AMO positiva para leishmania											
8 fev	3º Leishmaniose visceral paciente entra no protocolo de co-infecção	Glugantime® (3)						7,8	1 100	3,2	5,5	
21 fev	Criptosporidíase				134 (18)	476 (63)						
27 mar					198 (12)	1086(70)	< 400	11,5	3 500	3,0	4,6	
17 jul					45 (19)	128 (54)	< 400					
16 ago	4º Leishmaniose visceral	Glucantime® (4)						8,7	1 200	3,8	4,4	3,1
3 set	Sorologia 1/256		14 -	6,0								
5 out			17,5 +	8,3								
16 out			14,5 -	8,0	108 (21)	264 (52)	< 400	8,1	1 800	3,8	4,6	3,1
28 out		Glucantime® profilático (5)										
18 nov	Esquistossomose	Oxaminiquine	16,5 +	6,5								
9 dez			16,0 +		81 (17)	285 (60)	< 400	8,9	1 400	3,8	4,6	3,0

Continua

[illegible]

Paciente 7 - Leishmaniose Visceral

- **Identificação:** masculino, 34 anos, comerciante – lavoura, natural de Itapipoca – CE, procedente de Muzambinho, MG há dois anos.
- **Antecedentes epidemiológicos:** os referidos na identificação.
- **Tempo do último contato com área endêmica:** atualmente.
- **Data primeira sorologia positiva para HIV:** 1996.
- **Data do início e esquema da primeira terapia antirretroviral:** junho de 1997.
- **Terapia antirretroviral inicial:** estavudina, lamivudina e ritonavir.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 21 agosto de 2003.
- **Classificação CDC no evento da leishmaniose:** C3.
- **Antecedentes mórbidos:** não.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher.
- **Doenças oportunistas:** Isosporíase, criptosporíase.
- **Antecedente de leishmaniose:** sim, LV em outubro de 2001.
- **Profilaxia para leishmaniose:** Pentamidina a cada 15 dias após primeiro episódio.
- **Outros antecedentes:** não.
- **Evolução:** estável.

História da doença:**Ano 1996**

- Junho: residente em São Paulo, por apresentar quadro de emagrecimento

e diarreia fez sorologia que resultou positiva para HIV. Inicia acompanhamento na Casa da AIDS. Durante este ano apresenta *estrongiloidíase* e *isoporíase* que foram tratadas.

Ano 1997

- Inicia tratamento anti-retroviral com zidovudina, lamivudina e ritonavir (não lembra a data). Apresenta *criptosporidíase*.

Ano 2001

- Janeiro: paciente muda de residência para Muzambinho, MG dedicando-se à lavoura em um sítio.
- Setembro: evolui com pancitopenia e hepatoesplenomegalia com predomínio do aumento de baço. Foram solicitados aspirado de medula óssea e sorologias para leishmaniose.
- Outubro: paciente recebe diagnóstico de leishmaniose visceral confirmado pela pesquisa direta e cultura, positivas para *Leishmania sp.* Internado no HC Inicia tratamento com anfotericina B, evoluindo com insuficiência renal pelo que foi mudada a terapia para pentamidina na dose de 4 mg/kg com resposta satisfatória. Recebe alta hospitalar sendo encaminhado para receber profilaxia secundária com pentamidina a cada 15 dias ambulatorialmente.

Ano 2002

- 10 de dezembro: paciente persiste com pancitopenia, refere aumento de volume abdominal desde setembro, ao exame físico apresentava hepatoesplenomegalia com predomínio de baço. Foi realizado **aspirado de medula óssea, sendo positiva a pesquisa e a cultura para *Leishmania***, porém paciente não comparece a consulta de retorno.

- 28 de maio: comparece a consulta com história de dois meses de febre, perda de 4 kg, diarreia, dor abdominal, epistaxe, hemoptise, ao exame físico esplenomegalia de 12,5 cm e hepatomegalia de 7,5 cm. Internação na enfermaria do Departamento de Moléstias Infecciosas (MI) do HC com diagnóstico de **leishmaniose visceral (2º episódio)** e iniciado anfotericina B dispersão coloidal 150 mg/dia por 18 dias.
- 2 de junho: apresenta herpes labial, diagnosticada pneumonia hospitalar. Presença de *Giardia* sp no protoparasitológico de fezes.

6 de junho: **entra no protocolo de co-infecção HIV/Leishmania**, pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* pelo método **ELISA foi positiva 1/640**.

- 17 de junho: aspirado de medula óssea: pesquisa direta negativa para *Leishmania*. Sorologia para Chagas, FTA ABS e VDRL foram positivos. Paciente evolui com insuficiência cardíaca pelo que a anfotericina B foi ministrada em dias alternados nos últimos dias de tratamento.
- 23 de junho: aspirado de medula óssea: pesquisa direta negativa para *Leishmania*.

26 de junho: aspirado de medula óssea: pesquisa direta negativa para *Leishmania*.

Ano 2004

- Setembro: paciente não apresentou recidiva da LV conhecida.

(Tabela 10)

Tabela 10 - Paciente 7 - Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm ³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm ³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
1996	HIV									
1997	Isosporíase, Strongyloidiase	?								
jun	Criptosporídiase	AZT – 3TC - Ritonavir	*							
jan	Migra para MG									
Set	Pancitopenia e hepato-esplenomegalia	D4T-3TC-Efavirenz								
2001	Leishmaniose visceral (1º)	anfotericina B e pentamidina (1)	*			8	2 450	1,7	5,2	
Out	Interna para tratamento	pentamidina (2)								
	Profilaxia secundária									
2002	Leishmaniose visceral (2º)	Amphocyl® 2,7 gr (3)	0	224 (62)	< 400	7,5	1 620	2,2	5,8	4,6
10 Dez	Interna para tratamento da LV		80 (22)		< 400					
28 mai	ICC									
	VDRL positivo									
2 jun	Giardiase, herpes labial	Secnidazol								
	pneumonia hospitalar	Aciclovir tópico								
		Cefepime								
2003										
6 jun	Sorologia para leishmaniose 1/640									
17 jun	Doença de chagas indeterminada					9	2 730	2,3	4,4	3,3
Set	Em acompanhamento									
	recaída									
2004	da leishmaniose									

(1) Anfotericina B 40 mg/dia evoluindo com insuficiência renal o tratamento foi trocado para pentamidina EV 4 mg/kg/dia em dias alternados.
(2) Pentamidina 4 mg/kg EV a cada 15 dias. Casa da AIDS.
(3) Anfotericina de dispersão coloidal 150 mg/dia por 18 dias para um total cumulativo de 2 700 gr. Este esquema foi feito desde o termino do primeiro tratamento em outubro de 2001 até o tratamento da recidiva em maio de 2003.
* Contagem de LT CD4 não disponíveis, porém médico que acompanhava paciente refere que valores não foram maiores a 100 cel/ml durante o acompanhamento nesses anos.

Continua

Paciente 8 - Leishmaniose muco-cutânea

- **Identificação:** masculino, 39 anos, motorista de caminhão, natural de São Paulo, procedente de São Paulo.
- **Antecedentes epidemiológicos:** viagem para Mato Grosso do Sul (há cinco anos), Corumbá (há dois anos) e Viagem pela estrada Marechal Rondon (São Paulo - Mato Grosso).
- **Antecedentes mórbidos:** ferimento com arma de fogo há dois anos
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher - transfusão de sangue há dois anos.
- **Doenças oportunistas:** não.
- **Antecedente de leishmaniose:** não.
- **Tempo do último contato com área endêmica para leishmaniose:** há cinco meses.
- **Data da primeira sorologia positiva para HIV:** junho de 2003.
- **Data do início e esquema da primeira terapia antiretroviral:** 29/07/2003.
- **Primeira terapia prescrita:** zidovudina, lamivudina e efavirenz.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 04/09/2003.
- **Classificação CDC no episódio da leishmaniose:** C3.
- **Evolução:** óbito.

História da doença:Ano 2003

- 5 de maio: apresentou dor em hemitórax esquerdo, disfagia, dispnéia aos médios esforços, febre não aferida e sudorese noturna.
- 6 de junho: recebe sorologia positiva para HIV. Apresentou candidíase oral e esofágica e fez uso de **fluconazol**.
- 29 de julho: foi iniciado tratamento anti-retroviral com zidovudina, lamivudina e efavirenz, profilaxia para pneumocistose com sulfametoxazol e trimetoprim. Evoluiu posteriormente com febre, fraqueza de membros inferiores e superiores.
- 8 de agosto: interna no IIER apresentando delírios e diminuição do nível de consciência. Ao exame físico apresentava-se em mal estado geral, com instabilidade hemodinâmica, diminuição do nível da consciência, com mucosas descoradas, hemorragia conjuntival bilateral e palpação de bexiga. Tomografia de crânio evidenciou calcificações nos gânglios da base e atrofia cortical. Foi feito diagnóstico de choque séptico, granulocitopenia febril, insuficiência respiratória leve, micobacteriose disseminada, retenção urinária e candidíase oral e esofágica, sendo iniciadas drogas de suporte hemodinâmico e transferido para a UTI onde permaneceu por 10 dias. Iniciado esquema terapêutico para micobacteriose disseminada (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, claritromicina, etambutol) e **fluconazol**.
- 09 de agosto: realizado aspirado de medula óssea com resultado de normocelularidade.

- 18 de agosto: alta da UTI com diagnósticos de neurocisticercose (reação imunológica positiva para cisticercose em líquido cefalorraquidiano) e neurotuberculose (sem confirmação bacteriológica).
- 28 de agosto: realizada endoscopia de vias digestivas altas que evidenciou presença de úlcera esofágica sugestiva de citomegalovirose e candidíase, sendo tratado com ganciclovir por 28 dias e fluconazol por dois dias.
- 01 de setembro: evolui com enterorragia, petéquias disseminadas e piora da hemorragia conjuntival. Apresentando úlcera em região perianal, sugestiva de lesão herpética. Foi substituído fluconazol por **anfotericina B** para candidíase esofágica pela gravidade do quadro.
- 04 de setembro: Pancitopenia persistente: feita avaliação pelo serviço de hematologia. Pelos critérios de inclusão, o paciente é **admitido no protocolo de estudo de casos de co-infecção HIV/Leishmania**. Realizado **aspirado de medula óssea sendo encontradas escassas formas amastigotas na pesquisa direta; a cultura para Leishmania foi negativa**; as culturas e pesquisa direta para micobactérias e fungos foram negativas. **A pesquisa de anticorpos anti-Leishmania pelo método ELISA foi positiva 1/160**. Mantida anfotericina B com aumento da dose para 40 mg/dia. Foi feita avaliação proctológica pela úlcera perianal: lesão ulcerada rasa de bordas bem delimitadas de dois cm na borda anal direita, sugestiva de lesão herpética.
- 05 de setembro: avaliação da dermatologia: úlcera em pênis sugestiva de lesão herpética, sendo prescrito aciclovir tópico. Realizada Ultra-

sonografia abdominal: hepatoesplenomegalia com ascite volumosa e hipertensão portal. Persistência da enterorragia com leve melhora.

- 12 de setembro: paciente apresenta melhora do estado geral com remissão da enterorragia, apresenta aumento da creatinina sérica, sendo prescrito anfotericina B em dias alternados.
- 22 de setembro: suspensa anfotericina B pelo comprometimento renal e foi substituída por **antimonial pentavalente**.
- 27 de setembro: evolui com dispnéia, edema e artralguas. Feito hipótese diagnóstica de insuficiência cardíaca.
- 30 de setembro: realizado eletrocardiograma com resultado compatível com síndrome de Wolf-Parkinson-White. O paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória, não respondendo as manobras de ressuscitação.

(Tabela 11)

Tabela 11 - Paciente 8 - Evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
Mar	Dispnéia, febre e disfagia									
Maio										
Jun	HIV									
	COE	Fluconazol (1)								
29 jul		AZT-3TC-Efavirenz Bactrim profilático								
08 ago	Pronto socorro - IIER									
	Shoque séptico por P. aeruginosa	Vancomicina - Imipenem				7,5	1.900	1,8	6,1	
	COE	Fluconazol								
	MB disseminada (empírico)	Etambutol - Claritromicina								
	Neutrotuberculose (empírico)	Esquema II								
	Retenção urinária	Cistostomia								
9 ago	1º Aspirado de medula óssea - normocelular									
21 ago			56 (8)	70						
28 ago	Úlceras esofágicas - endoscopia	DHPG								
	Candidemia por C. krusei	Fluconazol (2)								
01 set	COE	anfotericina B (3)								
	Enterorragia									

Continua

Conclusão

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
04 set	2º Aspirado de medula óssea: Leishmaniose visceral Sorologia para leishmânia 1/160 Úlcera anal					8,2	1 200			
05 set	Úlcera em pênis - HS?	Aciclovir tópico								
12 set	Remissão da enterorragia									
22 set		Glucantime (4)								
27 set	ITU por S. aureus ICC?					8,0	1400			
30 set	Síndrome de Wolff Parkinson White Parada cardio respiratória. Óbito									

Esquema I: rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

- (1) Fluconazol: via oral, relato do paciente, sem dados de dose ou duração do tratamento.
- (2) Fluconazol 200 mg/dia EV por 2 dias, sendo substituída por anfotericina B
- (3) Anfotericina B dose total de 540 mg administrada em 20 dias, com doses entre 30 a 40 mg/dia e com pausa entre algumas doses devido a aumento da creatinina sérica.
- (4) Glucantime® - antimonial pentavalente -15 ml (850 mg/dia) EV administrado durante 9 dias.

COE: candidíase orofaríngea

Paciente 9 - Leishmaniose visceral

- **Identificação:** masculino, 46 anos, segurança e lavrador, natural de Malacacheta – MG, procedente de São Paulo há 30 anos.
- **Antecedentes epidemiológicos:** Belo Horizonte – MG 11 anos, Malacacheta – MG viagem por um mês todos os anos durante os últimos 20 anos.
- **Antecedentes mórbidos:** não.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher.
- **Doenças oportunistas:** não.
- **Antecedente de leishmaniose:** não.
- **Tempo do último contato com área endêmica para leishmaniose:** oito meses.
- **Data da primeira sorologia positiva para HIV:** 26 de janeiro de 2000.
- **Data do início e esquema da primeira terapia antiretroviral:** 18 de maio de 2000.
- **Primeira terapia prescrita:** estavudina, lamivudina e indinavir.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 7 de janeiro de 2004.
- **Classificação de HIV segundo CDC na vigência da leishmaniose:** C3.
- **Evolução:** óbito.

História da doença:

Ano 2000

- 26 de janeiro: **resultado da sorologia para HIV positiva.**
- 18 de maio: foi iniciada terapia anti-retroviral com estavudina, lamivudina e indinavir, hemograma com plaquetopenia. Células T CD4⁺= 210 células/mm³. PPD= zero.
- Juho: paciente abandona acompanhamento tendo recebido dois meses de HAART.

Anos 2001 e 2002

- Sem acompanhamento nem intercorrências segundo relato do paciente.

Ano 2003

- Novembro: iniciou sintomatologia respiratória com tosse seca, sudorese noturna e febre diária.

Ano 2004

- 5 de janeiro: procura o Pronto Socorro (PS) do IIER, refere dois meses de tosse seca, sudorese noturna. Ao EF, emagrecido, xerodermia, linfonodos cervicais, fígado palpável a 6 cm da borda costal direita e baço a 17 cm da borda costal esquerda de consistência endurecida.
- 6 de janeiro: solicitada avaliação pelo serviço de hematologia por apresentar pancitopenia. Entra no protocolo de HIV/*Leishmania*. Coletado aspirado de medula óssea
- 7 de janeiro: **pesquisa direta em aspirado de medula óssea foi positiva para *Leishmania***; foram negativas as pesquisas para micobactérias e fungos assim como as culturas para os três patógenos.

Foi iniciada **anfotericina B** na dose de 40 mg/dia, ceftazidima e tratamento para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

- 8 de janeiro: diagnosticada esquistossomose (24 ovos/gr de fezes) e ancilostomíase, recebe tratamento com oxamiquina. VDRL negativo, *T. pallidum* hemagglutination assay positivo, ELISA e imunofluorescência positivos para sífilis. Pesquisa de **anticorpos anti-*Leishmania* foi positiva 1/640 pelo método ELISA**. Evoluiu neutropênico febril, foi iniciado fator estimulador de colônias de granulócitos por três dias.
- 9 de janeiro: apresentou petéquias em tronco e refere início de dispnéia. Pesquisa de micobactérias foi negativa em cinco amostras de escarro coletadas desde início da internação, também as culturas foram negativas.
- 14 de janeiro: evoluiu com aumento de creatinina e uréia séricas, a anfotericina B foi prescrita em dias alternados. Fosfatase alcalina: 1114 U/L, desidrogenase láctica: 589 U/L.
- 18 de janeiro: evoluiu com insuficiência respiratória e hemoptise, interrogada sepsis de origem pulmonar, foi iniciada terapia com vancomicina e imipenem. Suspensa anfotericina B completando dose total de 270 mg.
- 19 de janeiro: **Óbito**. diagnósticos do atestado: insuficiência respiratória, tuberculose pulmonar, AIDS.
- 20 de janeiro: necropsia, macroscopia: numerosas áreas nodulares distribuídas difusamente pelo pulmão direito e esquerdo. Área cicatricial em lobo superior esquerdo. Hepatoesplenomegalia. Diagnóstico final: micobacteriose disseminada.

(Tabela 12)

Tabela 12 - Paciente 9 - Evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
26 jan 2000	HIV (parceira soropositiva)									
10 mar 2000	Plaquetopenia (33 000 plaq/mm)		210 (14)	784 (52)	170.000	14	3 600			
18 mai 2000		D4T – 3TC - indinavir (1)								
23 ago 2003	Plaquetopenia (14 000 plaq/mm)					14	4 400			
Nov 2003	Tosse, febre, sudorese noturna									
5 jan 2004	Interna no PS do IIER					7,1	1 200			
7 jan 2004	Leishmaniose Visceral	anfotericina B (2) Ceftazidime Esquema I para tuberculose				9,1	1 400	2,4	5,2	3,9
9 jan 2004	Dispneia - petequias		15 (9,5)	81 (51)	196.000			2,3	5,3	
14 jan 2004	Ancilostomíase		29 (8,7)	258 (78)						
16 jan 2004	Esquistossomose	Oxaminiquine dose única				7,8	2 500			
18 jan 2004	Insuficiência respiratória - hemoptise									
19 jan 2004	Óbito: Insuficiência respiratória Tuberculose pulmonar									

(1) Tratamento antirretroviral realizado por 2 meses, abandonou por conta própria.
(2) Anfotericina B 20 a 40 mg/dia EV administrada interdiariamente nos últimos dias de tratamento, dose total 270 mg em 11 dias.
CV: Carga viral

Paciente 10 - Leishmaniose visceral

- **Identificação:** masculino, 30 anos, auxiliar de transporte interestadual e trabalhador da roça, natural Rio Branco, Acre, procedente de São Paulo há 13 anos.
- **Antecedentes epidemiológicos:** Acre, Rio de Janeiro cinco meses, interior de São Paulo, Minas Gerais e Mato Grosso.
- **Antecedentes mórbidos:** não refere.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com homem.
- **Doenças oportunistas:** tuberculose pulmonar em junho de 2003.
- **Antecedente de leishmaniose:** não.
- **Tempo do último contato com área endêmica para leishmaniose:** há quatro anos.
- **Data da primeira sorologia positiva para HIV:** 10/2003 (Santa Casa de Misericórdia - São Paulo).
- **Data do início e esquema da primeira terapia anti-retroviral:** 08/02/2004.
- **Primeira terapia prescrita:** zidovudina, lamivudina e efavirenz.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 18/03/2004.
- **Classificação CDC no episódio da leishmaniose:** C3.
- **Evolução:** estável.

História da doença:**Ano 2003**

- Junho: diagnóstico de tuberculose pulmonar, tratou por seis meses.

- Outubro: diagnóstico de HIV na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Ano 2004

- 07 de fevereiro: primeira internação no IIER. Apresenta quadro de quatro meses de evolução de dor abdominal, diarreia, epigastralgia severa, odinofagia e disfagia, emagrecimento, febre não aferida e diarreia até há cinco dias quando passou a apresentar obstipação. Ao exame físico apresentava-se emagrecido, desidratado, descorado, taquicárdico e polipnéico; presença de dermatite seborréica, candidíase oral, abdome distendido doloroso à palpação sem sinais de irritação peritoneal, não foi descrita hepato ou esplenomegalia; linfonodos palpáveis em região cervical e submandibular, consistência fibroelástica, de 0,5 a 1 cm. Os exames iniciais apontaram pancitopenia, Fosfatase alcalina = 1245 U/L; hepato-esplenomegalia e distensão de alças foi constatada na ultrasonografia de abdome. Foi internado com diagnósticos de: AIDS, candidíase oral, pancitopenia e epigastralgia a esclarecer. Foi iniciada terapia com **anfotericina B** 30 mg/dia para candidíase oral.
- 09 de fevereiro: após receber 60 mg de anfotericina B com boa resposta clínica, a terapia para candidíase oral foi mudada para **fluconazol** 400 mg/dia para completar tratamento. Inicia zidovudina, lamivudina e efavirenz, e, trimetoprim/sulfametoxazol para profilaxia de pneumocistose.
- 11 de fevereiro: avaliação pela hematologia, entra no **protocolo de co-infecção HIV-Leishmania** por apresentar pancitopenia, hepato e

esplenomegalia. Realizado aspirado **de medula óssea que foi normocelular; foram negativas as pesquisa direta e culturas para fungos, micobactérias e *Leishmania*.**

- 17 de fevereiro: realizada tomografia computadorizada de abdome onde consta lesão vegetante em cólon transverso.
- 20 de fevereiro: suspenso fluconazol (12º dia) e iniciada anfotericina B 50 mg/kg/dia após receber resultado de biópsia de gânglio cervical direito realizada em 16 de fevereiro.

Biópsia de gânglio: linfadenite infecciosa com numerosas formas parasitárias intracelulares de pequeno tamanho, núcleo excêntrico.

Hipótese diagnóstica de linfadenite fúngica ou leishmaniose.

Solicitado estudo complementar pela imunohistoquímica para leishmaniose e fungos.

- 24 de fevereiro: paciente evolui com enterorragia, realizada transfusão de plaquetas.
- 27 de fevereiro: enterorragia persistente e evolui com sepsis; iniciados vancomicina, imipenem, sulfametoxazol e trimetoprim, nutrição parenteral e aciclovir devido a suspeita diagnóstica de comprometimento do trato gastrointestinal por herpes.
- 1 de março: sorologia para citomegalovírus: IgG reagente. IgM Não reagente.
- 3 de março: suspenso aciclovir e Iniciado ganciclovir para tratar provável comprometimento gastrointestinal por citomegalovírus, completando 12 dias de terapia.

- 8 de março: endoscopia revela pangastrite, biópsias de duodeno com discreta linfangiectasia de mucosa entérica. Melhora do estado geral.
- 12 de março: **sorologia para leishmaniose (imunofluorescência indireta) = 1/16.**
- 16 de março: melhora do estado geral. Completando até a data 1300 mg de anfotericina B. Realizada colonoscopia encontrando lesão ulcerada de bordas elevadas em cólon transverso com edema de mucosa sendo a impressão diagnóstica de colite inespecífica e interrogada tuberculose intestinal, sendo iniciado esquema para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, que foi suspenso oito dias depois, quando recebido o resultado das biópsias realizadas:

Biópsia de cólon transverso: colite crônica inespecífica com discreta atividade inflamatória associada a edema e eosinofilia da lâmina própria. Pesquisa para fungos e micobactérias foi negativa. Foi solicitado estudo complementar para leishmaniose. Estudo imunohistoquímico negativo para citomegalovírus.

Biópsia de cólon direito: colite crônica inespecífica com eosinofilia na lâmina própria.

No estudo imunohistoquímico foi **negativo para leishmaniose na biópsia de cólon.**

- 18 de março: diagnóstico de leishmaniose ganglionar na biópsia de 17 fevereiro de 2004, continuando a terapia com anfotericina B em curso.

Biópsia de gânglio: análise do material com imunohistoquímica foi fortemente **positivo para *Leishmania* sp.**

- 22 de março: apresenta intolerância ao efavirenz que é trocado por atazanavir.
- 23 de março: **intradermoreação de Montenegro negativa.**
- 01 de abril: colonoscopia: pólipos aglomerados em colon transverso; realizada biópsia.

Biópsia de intestino grosso com aspecto polipóide, apresentando lâmina própria alargada as custas de processo inflamatório caracterizado por edema e infiltrado linfoplasmocitário.

- 09 de abril: alta hospitalar, encaminhado para o hospital dia.
- 16 de junho: 2ª internação. Apresenta edema de membro superior direito com dor à movimentação e à palpação; diagnóstico de trombose venosa profunda de veia axilar direita na ultrasonografia doppler. O paciente foi internado para terapia com heparina.
- 23 de junho: tomografia computadorizada de tórax: cardiomegalia com dilatação de aorta. Ultrassonografia doppler de controle sem sinais de trombose venosa profunda. Três amostras de hemocultura positiva para *Citrobacter sp.*
- 02 de julho: alta hospitalar com warfarina sódica via oral.
- 22 de julho: Hospital dia: melhora do estado geral, persiste edema discreto em braço direito, sem outros sintomas. Mantida conduta.
- 16 de setembro: clinicamente estável.

(Tabela 13)

Tabela 13 - Paciente 10 - Evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
2003	Tuberculose pulmonar	Esquema I								
	HIV									
	Out 7 fev									
	PS I/IIER									
	Diarréia crônica - epigastralgia Pancitopenia COE									
9 fev	COE	anfotericina B 60 mg Fluconazol 14 dias AZT - 3TC - EFV				6,1	1200	2,0	4,5	3,1
13 fev										
17 fev	TC: lesão vegetante em colon transverso		27 (8,3)	274 (84,5)		10,7	2400			
2004	Linfadenite fúngica*	anfotericina B (1)								
	Enterorragia	Transfusão de plaquetas								
	Sepsis	Vancomicina - Imipenem				7,6	1400			
	Herpes gastrointestinal?	Aciclovir EV								
	Enterorragia	Nutrição parenteral								
3 mar	CMV intestinal?	ganciclovir 8 dias - granulokine				6,2	9800	1,7		
16 mar	Colonoscopia: úlcera de bordas elevada	Esquema I 8 dias								
	(colon transverso) TB?									

Continua

4.5.2 Leishmaniose tegumentar

Nos cinco pacientes com formas tegumentares, disfagia foi a queixa predominante (60%) seguida de lesões cutâneas e mucosas (Tabela 14). Estes pacientes apresentaram lesões cutâneas de diversas características, desde lesão ulcerada única até lesões disseminadas polimórficas com nódulos, pápulas, placas infiltradas, úlceras de forma e localização atípica, máculas arroxeadas e/ou. Em dois casos encontraram-se lesões hipercrômicas em palmas das mãos e solas dos pés sugerindo o diagnóstico de sífilis secundária.

Quatro pacientes apresentaram comprometimento mucoso grave, com ulcerações múltiplas em dois ou mais locais como lábios, palato, língua, septo nasal e orofaringe, causando dificuldade para a deglutição e obstrução nasal. Úlcera genital foi encontrada em cinco (50%) dos pacientes, um deles com LV. Foi documentada a presença de amastigotas em dois casos, quatro apresentaram involução da lesão após tratamento com anfotericina B ou antimonial pentavalente.

Convém destacar a evolução dos dois pacientes com LCMD (casos 1 e 2) que referiram aparecimento ou piora das lesões de leishmaniose entre 10 a 40 dias após o início da terapia antiretroviral altamente efetiva com características que sugerem tratar-se de síndrome inflamatória da reconstituição imune.

Tabela 14 - Pacientes co-infectados por HIV com leishmaniose tegumentar: descrição das lesões em pele e mucosa e sua localização

ID	Forma	Lesão Cutânea	Lesão Mucosa	Lesão Genital
1	LCMD	Lesões polimórficas disseminadas no corpo todo consistentes em pápulas, nódulos e placas ora infiltradas, ora lisas e brilhosas; lesões acastanhadas em palmas das mãos e solas dos pés: úlcera única em MID. As lesões ulceraram uma vez instituída a terapêutica antirretroviral.	Úlceras em orofaringe, palato e septo nasal	Três úlceras redondas de bordas elevadas e fundo limpo em escroto e úlcera única em pênis
2	LCMD	Lesões polimórficas disseminadas no corpo todo predominando em tronco e membros superiores consistentes em nódulos e pápulas eritematosas e acastanhadas, placas eritematosas em rosto. Lesões acastanhadas em palma das mãos e solas dos pés.	Úlceras em palato, orofaringe e septo nasal	Úlcera e nódulo arroxeado em pênis, úlcera escrotal
3	LMC	Úlcera ampla em superfície posterior de mão esquerda e em região suprapúbica duro comprometendo tecido celular subcutâneo; lesões nodulares em braço e antebraço esquerdo.	Úlceras em septo nasal e palato	Extensa úlcera no pênis e no escroto
4	LC	Úlcera única em braço direito com duas lesões satélites perilesionais	-	-
5	LMC	Infiltração de aspecto violáceo perinasal e perioral com edema; pápulas arroxeadas superior em tórax.	Úlcera em septo nasal e lábio	Úlcera superficial em lábios maiores.

MID: membro inferior direito, LC: leishmaniose cutânea, LMC: leishmaniose muco-cutânea;
LCMD: leishmaniose cutânea e mucosa com lesões disseminadas; (-) = ausente

4.5.2.1 Descrições individuais dos casos de LT

Paciente 1 - Leishmaniose tegumentar disseminada

- **Identificação:** masculino, 46 anos, Mecânico e anteriormente na lavoura, natural de São Miguel dos Campos, AL, procedente de Caieiras, SP há 33 anos.
- **Antecedentes epidemiológicos:** Pouso Alegre (MG), Botucatu (SP).
- **Tempo do último contato com área endêmica:** um ano.
- **Data primeira sorologia positiva para HIV:** maio de 2003.
- **Data do início e esquema da primeira terapia antirretroviral:** junho de 2003.
- **Terapia antirretroviral inicial:** zidovudina, lamivudina, efavirenz.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 21 de agosto de 2003.
- **Classificação CDC no evento da leishmaniose:** C3.
- **Antecedentes mórbidos:** não.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher.
- **Doenças oportunistas:** nenhuma.
- **Antecedente de leishmaniose:** não.
- **Outros antecedentes:** não.
- **Evolução:** recidiva na forma tegumentar (genital).

História da doença:Ano 2003

- 20 de janeiro: procura dermatologia da Santa Casa com apresentando lesões em face de quatro meses de evolução que disseminaram pelo corpo. Ao exame físico encontrava-se prostrado, foi prescrito tratamento para pneumonia. Descrição de lesões pela dermatologista:

Pele eudérmica, dermatose disseminada, caracterizada por pápulas eritematosas infiltradas, algumas confluindo e formando placas; lesões em face. Inspeção de fâneros e mucosas: nada digno de nota.

Hipótese diagnóstica: mal de Hansen?

- 30 de janeiro: resultados de exames: baciloscopia de linfa de orelha negativa, G-6PD: normal. Foi introduzido poliquimioterapia para micobactérias com hipótese diagnóstica de mal de Hansen tipo virchowiana ou moléstia de Hansen dimorfa virchowiana.
- 27 de fevereiro: na avaliação apresenta lesões eritematosas e infiltradas disseminadas sendo que em dorso observa-se esboço de vesiculação. Feita hipótese diagnóstica de eritema polimorfo. Resultado de segunda baciloscopia de linfa negativa foi continuada poliquimioterapia para micobactérias e solicitada terceira baciloscopia.
- 6 de março: apresenta-se febril com persistência de lesões tendo feito duas doses de poliquimioterapia para micobactérias. Introduzida Prednisona 60 mg. Terceira baciloscopia negativa.
- 13 de março: questionado o diagnóstico de hanseníase, suspensa poliquimioterapia, solicitado VDRL e feitas hipóteses diagnósticas de HIV,

sífilis, farmacodermia e imunodepressão. O paciente relata ter emagrecido 25 kg em um ano. Realiza biópsia de lesão nodular em dedo de mão direita:

Biópsia: na derme há processo inflamatório constituído por infiltrado mononuclear que se dispõe ao redor de vasos e de anexos. Pesquisa de BAAR negativa. O quadro histopatológico é inespecífico, não afastando farmacodermia. Diagnóstico: processo inflamatório crônico cutâneo.

- 27 de março: recebida **sorologia positiva para HIV** e VDRL negativo. Encaminhado para acompanhamento especializado para HIV, a hipótese do quadro cutâneo foi de farmacodermia ou lesão específica do HIV.
- 07 de maio: inicia acompanhamento em centro de referência para AIDS, foi realizado diagnóstico de tuberculose pulmonar (diagnóstico por cultura de escarro), e candidíase esofagiana; inicia esquema com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, zidovudina, lamivudina e efavirenz e **fluconazol**. Não foram coletados as amostras para quantificação de células CD4 nem carga viral.
- 15 de maio: **primeira internação no IIER**. No pronto socorro relata febre vespertina, sudorese, lesões na pele, lesões em cavidade oral há 20 dias, odinofagia, não está se alimentando. Ao exame físico: Candidíase oral, abdômen: sem visceromegalias; lesões hipercrômicas e descamativas em face, e membros inferiores com úlcera em perna direita, placas eritemato-violáceas lisas em tronco, placas ora infiltradas, ora lisas, e nódulos em tronco, membros superiores atingindo incluso palmas da mão (Figura 1). Ulcerações múltiplas superficiais em bolsa escrotal; avaliado pela

dermatologista, que interroga dermatite de contato/fotossensibilidade e herpes simples genital. Foi iniciada prednisona e aciclovir via oral.

16 de maio: endoscopia digestiva de vias altas: pólipos gástricos em antro, bulboduodenite erosiva. Resultados das biópsias:

Pólipo gástrico: fragmentos superficiais de mucosa gástrica, apresentando a lâmina própria alargada às custas de processo inflamatório caracterizado por edema e infiltrado linfoplasmocitário, além de vasos dilatados e congestos. Pesquisa positiva para *Helicobacter pylori*. Diagnóstico: gastrite crônica de leve intensidade.

Duodeno: crônica inespecífica.

- 20 maio: VDRL: não reagente. *T.pallidum* hemagglutination assay: Não reagente
- 26 de maio: **avaliação da dermatologia** que descreve lesões em placas disseminadas eritematosas e descamativas em todo corpo, com hipótese diagnóstica de psoríase, eczema por fotossensibilização, dermatite seborréica; realizadas biópsias. **Avaliação da saúde bucal** que descreve mucosa avermelhada em palato duro, região de incisivos centrais e lábio superior com edema e infiltrado denso, feita hipótese diagnóstica de histoplasmose, paracoccidioidomicose, candidíase ou outra lesão fúngica. Realizadas biópsias de palato duro e lábio superior.
- 27 de maio: solicitada avaliação pela hematologia para avaliar anemia e trombocitose. Paciente entra no protocolo de co-infecção HIV-*Leishmania*.

Aspirado de medula óssea: cultura negativa para *Leishmania*, fungos e micobactérias. **Pesquisa direta negativa para *Leishmania*** e micobactérias.

- 29 de maio: recebido resultado de biópsia de pele que acusa histoplasmose. Contagem de células $CD4^+$ = 23 células/mm³. Foi **iniciada anfotericina B tendo completado dose total de 560 mg**.
- 2 de junho: avaliação da otorrinolaringologia: ampla perfuração septal anterior com crostas hemáticas e secreção purulenta. Impressão diagnóstica de seqüela de histoplasmose e sinusite infecciosa aguda.
- 3 de junho: entregue resultado de **sorologia para leishmaniose pelo método Elisa: 1/640**, feito diagnóstico de leishmaniose cutânea disseminada. Resultado da **biópsia de lábio superior e palato duro (27 maio)**: Os cortes corados pela hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson permitiram o diagnóstico de histoplasmose de mucosa oral.
- 6 de junho: recebido resultado da **biópsia de pele (26 maio)**:

Processo inflamatório caracterizado por área de denso infiltrado histiocitário e de linfócitos. Em várias células destaca-se a ocorrência **de grupos de pequenas estruturas esféricas que se coram pelos métodos “periodic acid Schiff” e Grocott, característico de *Histoplasma sp.*** A epiderme está espessada por acantose com hipergranulose e hiperqueratose.
- 9 de junho: Biópsia de úlcera de MID: Exame micológico direto negativo para fungos (IAL). Laudo do histopatológico (IIER):

Cortes de pele cuja epiderme está ulcerada, com a superfície recoberta por exudato fibrinoso e leucocitário. Nota-se na derme processo inflamatório caracterizado por intenso infiltrado linfocitário com histiócitos tendo em meio eosinófilos e neutrófilos, além de

proliferação conjuntivo-fibrosa e neoformação vascular. Diagnóstico: processo inflamatório crônico cutâneo ulcerado em reparação.

- 14 de junho: recebe resultados da imunodifusão dupla para pesquisa de **antígenos anti-*H. capsulatum* negativa**. (IAL).
- 17 de junho: laudo de revisão das biópsias de palato e pele (27 maio) e pele (26 maio) com resultado **positivo para imuno-histoquímica para *Leishmania***.
- 18 de junho: completa **dose total de 560 mg de anfotericina B em 19 dias**, melhora das lesões no corpo e resolução de lesões orais. Alta hospitalar com itraconazol 400 mg/dia para tratamento de manutenção da histoplasmose. Diagnósticos do resumo de alta: AIDS, tuberculose pulmonar, anemia, histoplasmose crônica disseminada.
- 4 de julho: cultura de pele para fungos: negativa após 30 dias de incubação.
- 15 de julho: **segunda internação** no IIER. Paciente apresenta-se com queixa de disfagia e odinofagia, dificuldade para caminhar por “feridas” nas pernas.

Houve piora das lesões com nódulos, pápulas e placas eritematosas infiltradas em face, com madarose e infiltração de narina, lesões infiltrativas, papulares algumas ulceradas em sola do pé, nódulos e placas infiltradas com algumas ulcerações em membros superiores, extensas ulcerações, lesões violáceas de bordas irregulares de 2cm a 3cm, eritemato-descamativas em membros inferiores, com sinais flogísticos, edema e rubor e, úlceras em mucosa nasal e orofaringe

(Figura 2). Feito diagnóstico de celulite e linfangite, internado para tratamento com ceftriaxone e oxacilina. Foi continuada administração do itraconazol.

- 5 de agosto: piora clínica das lesões, com descrição de lesões ulceradas e crostosas, algumas apresentando sangramento em membros inferiores que impossibilitam caminhar. Piora da disfagia.
- 12 de agosto: **iniciada administração de anfotericina B** para cobertura da leishmaniose.
- 20 de agosto: resultado de **pesquisa direta e cultura de pele positiva para *Leishmania*, posteriormente identificada como *L. braziliensis***. Paciente refere melhora do quadro clínico, lesões descamativas em membros inferiores.
- 21 de agosto: iniciada administração de antimonial pentavalente.
- 24 de agosto: paciente com melhora significativa das lesões, já consegue deambular e se alimentar sem dor.
- 16 de setembro: resolução das úlceras em membros inferiores completando 26 dias de antimonial pentavalente. Houve diminuição da infiltração das lesões do rosto, e resolução de úlceras em lábios, resolução das lesões ulceradas em membros inferiores com reepitelização, resolução das lesões nodulares, pequenas úlceras com aspecto cicatricial em membros superiores(Figura 3), ulcera no membro inferior direito em processo de cicatrização e lesões cicatriciais em membros inferiores.

Recebe alta hospitalar, continua acompanhamento no hospital dia.

- 30 de setembro: **intradermoreação de Montenegro 15 mm.**
- 3 de outubro: finaliza tratamento para tuberculose.
- 18 de novembro: resultado da imunohistoquímica para *Leishmania* solicitada em 8 agosto.
- **Biópsia de palato duro. A pesquisa para antígeno de *Leishmania* foi positiva pela técnica imunohistoquímica.**
- **Biópsia de pele. A pesquisa para antígeno de *Leishmania* foi positiva pela técnica imunohistoquímica.**

Ano 2004

- 13 de janeiro: paciente refere aparecimento de úlceras genitais há duas semanas. Ao exame físico, lesões ulceradas circulares de bordas elevadas, duas em escroto e uma em pênis (Figura 4). Realizada biópsia:

Processo inflamatório caracterizado por infiltrado histiocitário e de linfócitos, destaca-se a ocorrência de grupos de pequenas estruturas esféricas sugestivas de *Leishmania* sp.

A cultura da biópsia foi negativa para *Leishmania*.
- 19 de janeiro: inicia tratamento para **leishmaniose genital** (recidiva) com antimonial pentavalente.
- 17 de fevereiro: completa 28 dias de tratamento com total regressão de lesões ulceradas em escroto e pênis.
- 13 de outubro: última consulta realizada, paciente sem intercorrências e estável.

(Tabela 15)

Tabela 15 - Paciente 1- Resumo comparativo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
2002	Maio Sep Lesões em pele disseminadas: MH? Sífilis? BCP	Poliquimioterapia para MH Penicilina benzatínica 1 d Amoxicilina -sic-								
	Dec Refere perda de peso 25 Kg/ 1 ano									
	27 mar HIV									
	07 mai AIDS Tuberculose Pulmonar	AZT-3TC-EFV Esquema I 6 meses								
	15 mai Primeira internação no IIER Dermatite de contato? Úlcera genital -Herpes simples?	Prednisona Aciclovir								
2003	29 mai Histoplasmoze disseminada*	Anfotericina B (1)	23 (7,9)	122 (41)		9,8	8.300	3,3	5,1	
	3 jun Sorologia para Leishmania 1/640									
	18 jun Alta hospitalar	Itraconazol 200mg dia (2)								
	15 jul Segunda internação no IIER Celulite - Odionofagia	Oxacilina 15 dias Vancomicina - Ceftriaxone Itraconazol 200 mg dia								
	12 ago Plora da histoplasmoze* 21 ago Leishmaniose mucocutânea disseminada. Cultura de pele positiva para L. braziliensis	Anfotericina B (3) Glucantime (4)								

Continua

Conclusão

Data	Manifestações e Diagnósticos Tratamentos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)	
19 ago			93	324							
30 set	Intradermoreação de Montenegro 15 mm					9,7	5.100	3,9	5,5	3,4	
07 out											
18 dec			226 (16)	517 (37)		12,4	6.000	4,5	4,3	2,4	
19 jan	Leishmaniose genital, recidiva	Glucantime (5)	288 (15)	665 (35)		12,8	4.200	4,7	4,4	2,2	
16 mar				277 (16)	492 (30)	< 400	12,5	3.800			
07 jun				328 (19)	505 (30)	< 400	12,8	5.200	4,7		2,4
13 out	Estável										

* Diagnóstico que foi retificado posteriormente para leishmaniose após evidências clínicas e laboratoriais.

(1) Anfotericina B, 40 mg/dia, endovenoso, completando dose total de 580 mg após 18 dias de tratamento.

(2) Itraconazol 200 mg/dia, oral, completando 54 dias.

(3) Anfotericina B, 40 mg/dia ou dias alternados devido a comprometimento da função renal, endovenoso, completando 210 mg após 9 dias de tratamento.

(4) Glucantime®: Antimonial pentavalente, 850 mg/dia, endovenoso, por 26 dias.

(5) Glucantime ®: antimonial pentavalente, 850 mg/dia, endovenoso, por 28 dias.

Figura 1 - Paciente 1 com Leishmaniose cutânea e mucosa disseminada. Fotografias da primeira internação, 10 dias após iniciar terapia antirretroviral. Foi feito diagnóstico de histoplasmose disseminada, iniciou tratamento com Anfotericina B e recebeu alta com Itraconazol como tratamento de manutenção. (A) Placas infiltradas no rosto; (B) Membros inferiores: placas infiltradas e nódulos disseminados. No requadro, detalhe da úlcera em tornozelo direito, provável lesão inicial; (C) Placas e nódulos disseminados inclusive em tronco, membros superiores inclusive em palmas das mãos; (D) Nódulos e máculas arroxeadas disseminados no tronco

Figura 2 - Paciente 1 durante a segunda internação; em uso de antirretroviral há três meses, e itraconazol há um mês reinterna por piora das lesões cutâneas e mucosas, consistente em ulceração e disseminação das lesões nodulares e placas infiltrativas. (A) Nódulos e placas infiltrando o rosto, lábios e mucosa nasal; presença de madarose; (B) Lesões ulceradas, papulares, e infiltrativas na sola do pé; (C) Lesões nodulares e placas infiltradas, algumas com ulceração em membro superior esquerdo; (D) Lesões nodulares e ulceradas disseminadas nos membros inferiores após uso de antibiótico para tratar infecção bacteriana

Figura 3 - Paciente 1 durante a segunda internação, após receber 21 dias de tratamento com glucantime: lesões ulceradas em processo de cicatrização, diminuição de infiltração nas placas e nódulos. (A) Diminuição da infiltração das lesões do rosto, e resolução de úlceras em lábios; (B) Resolução das lesões ulceradas em membros inferiores com re-epitelização; (C) Resolução das lesões nodulares, pequenas úlceras com aspecto cicatricial em antebraço; (D) Úlcera em membro inferior direito em processo de cicatrização; (E) Lesões cicatriciais em membros inferiores

Figura 4 - Paciente 1 apresentando recidiva da leishmaniose tegumentar com comprometimento genital. (A) Úlceras de fundo limpo em pênis e escroto; (B) Úlceras em escroto

Paciente 2 - Leishmaniose muco-cutânea

- **Identificação:** masculino, 51 anos, Operador de máquinas na área rural, natural de Jacareí – SP, procedente de São Paulo, SP (um ano).
- **Antecedentes epidemiológicos:** Paulínia – SP por 18 meses, Bom Jesus – SP por um ano, Jacareí – SP por 20 anos.
- **Tempo do último contato com área endêmica:** 12 meses.
- **Data primeira sorologia positiva para HIV:** 4 de fevereiro de 2002.
- **Data do início e esquema da primeira terapia antirretroviral:** maio de 2002.
- **Primeira terapia prescrita:** estavudina, lamivudina e efavirenz.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 11 de outubro de 2002.
- **Classificação CDC no evento da leishmaniose:** C3.
- **Antecedentes mórbitos:** não.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher.
- **Doenças oportunistas:** sarcoma de Kaposi.
- **Antecedente de leishmaniose:** não.
- **Outros antecedentes:** não.
- **Evolução:** recidiva a forma mucosa.

História da doença:**Ano 2002**

- 4 de fevereiro: refere emagrecimento de 20 kg em cinco meses, realizado teste para HIV que foi positivo.

- 5 de maio: inicia acompanhamento num centro de referência para DST/AIDS, foi prescrita terapia anti-retroviral com estavudina, lamivudina e efavirenz.
- 6 de junho: procura atendimento médico por tosse e aparição de lesões cutâneas papulares em costas e genitais, foi prescrito anti-histamínico por suspeita de reação alérgica aos anti-retrovirais.
- 15 de agosto: paciente procura atendimento no centro de referência por febre e piora das lesões cutâneas que disseminaram pelo corpo todo, atingindo palma da mão e sola do pé, assim como aparecimento de lesões em nariz e mucosa oral com disfonia, disfagia e odinofagia. Foi levantada a hipótese diagnóstica de sífilis e prescrita penicilina benzatina intramuscular semanal por três doses.
- 4 de setembro: **primeira internação no IIER**. Procura PS com piora do quadro geral, febre, diarreia, disfagia e odinofagia que dificulta a alimentação e aumento de lesões cutâneas. Ao exame físico, paciente emagrecido em regular estado geral, desidratado, lesões em placa eritematosas e com edema infiltrando áreas do rosto, predominando em região peri-nasal e narina, edema de septo nasal; lesões ulceradas em mucosa oral, língua e orofaringe; lesões papulares eritematosas e acastanhadas disseminadas pelo corpo atingindo membros superiores, palma da mão e sola do pé; placas eritematosas e arroxeadas em tronco, algumas lesões cicatriciais nas costas (Figura 5); lesão em placa arroxeadada em pênis e úlcera em glândula; adenopatias cervicais. Com hipóteses diagnósticas de sífilis secundária, candidíase oral e esofagiana,

histoplasmose, linfoma e sarcoma de Kaposi. Paciente é internado e iniciada terapia com fluconazol. Exame laboratorial com creatinina de 3,2 mg/dl e uréia de 129mg/dl

- 5 de setembro: endoscopia de vias digestivas altas com descrição de lesões nodulares avermelhadas em estômago e 1ª e 2ª porção de duodeno.
- 06 de setembro: sorologias: citomegalovirose: IgG positiva, IgM negativa; VDRL negativo, ELISA negativo para sífilis; toxoplasmose IgG negativa, IgM negativa.
- 09 de setembro: **biópsia de lesão de membro inferior direito**:

Fragmentos de pele corados pela hematoxilina-eosina, Ziehl-Neelsen, Grocott, Masson e Perls. A epiderme mostra discreta acantose e paraqueratose. Derme com intenso infiltrado de mononucleares com distribuição difusa, contendo macrófagos com debris celulares e formas pequenas e arredondadas no interior do citoplasma. Ausência de granulomas. A pesquisa de BAAR e fungos resulto negativa neste material. Diagnóstico: dermoepidermite crônica intensa.
- 17 de setembro: observa-se discreta melhora das lesões, foi suspenso **fluconazol** no dia 14 de terapia e iniciado **itraconazol**.
- 20 de setembro: **biópsia de pele**.

Fragmentos corados pela hematoxilina-eosina, Grocott, Ziehl-Neelsen e “periodic acid Schiff”. A epiderme mostra discreta hiperqueratose. Na derme há intenso infiltrado inflamatório de mononucleares, com padrão difuso de distribuição, contendo numerosos macrófagos de

permeio. Estes têm citoplasma amplo contendo, no interior, numerosas amastigotas de *Leishmania* sp. Ausência de granulomas.

Diagnóstico: leishmaniose cutânea.

Exame Imunohistoquímico da biópsia de pele no IAL:

antígeno pesquisado: *Leishmania* sp. Anticorpo utilizado: Anti-*Leishmania* sp. Resultado: a pesquisa de *Leishmania* foi fortemente positiva (+++++) no material enviado.

- 08 de outubro: aspirado de medula óssea. Pesquisa e cultura para *Leishmania*, fungos e micobactérias foram negativas. Pesquisa de micobactérias em escarro foi negativa em três amostras.
- 10 de outubro: aspirado de medula óssea hipocelular, linfócitos atípicos 15%, não foram observados parasitas. **Biópsia nasal:**

Fragmentos histológicos de mucosa malpighiana com processo inflamatório crônico granulomatoso no córion. Este é caracterizado por acúmulo de células epiteloideas e raras células gigantes, sem necrose e contendo **escassas estruturas arredondadas, semelhantes à forma amastigota da *Leishmania* sp.** O epitélio pavimentoso de revestimento mostra acantose e paraqueratose. Não há sinais de neoplasia. Diagnóstico: leishmaniose.

- 25 de outubro: pesquisa de anticorpos anti-histoplasma em soro foi negativa. Endoscopia digestiva alta:

Lesões vinhosas em câmara gástrica e duodeno, pangastrite enantemática leve com erosões no antro, realizadas biópsias das lesões para histologia e pesquisa de sarcoma de Kaposi.

Biópsia de duodeno:

Fragmentos de mucosa duodenal que apresentam infiltrado inflamatório caracterizado por infiltrado linfocitário com plasmócitos, edema e congestão vascular, observando-se dissociação da lâmina própria; em certos campos há exudato de piócitos que agride o epitélio glandular. Duodenite crônica.

Biópsia gástrica:

Cinco fragmentos de mucosa gástrica que apresentam processo inflamatório crônico caracterizado por moderado infiltrado linfocitário com plasmócitos, edema e congestão vascular, observando-se dissociação da lâmina própria. Diagnóstico: gastrite crônica moderada.

O estudo imunohistoquímico para *Leishmania* sp realizado posteriormente foi negativo nestas duas amostras.

- 28 de outubro: paciente entra no protocolo de HIV/*Leishmania*. Pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* pelo método **ELISA foi positiva 1/320**.

Ano 2003

- 24 de abril: aspirado de medula óssea normocelular.

Ano 2004

- 02 de fevereiro: endoscopia digestiva alta que evidencia pangastrite enantemática leve com erosões em antro. Bulboduodenite erosiva. Não foram observadas lesões descritas na primeira endoscopia. Realizadas biópsias:

Biópsia de duodeno:

Os cortes corados pela hematoxilina-eosina, Masson, Ziehl-Neelsen, Grocott e “periodic acid Schiff” revelaram duodenite crônica inespecífica moderada, ausência de neoplasia, não há sinais de infecção viral, pesquisa para BAAR e fungos resultou negativa, não foram observados parasitas neste material.

Biópsia gástrica:

Gastrite crônica leve em mucosa pilórica, não ativa, com metaplasia intestinal completa. Pesquisa para *Helicobacter pylori* resultou negativa, não há neste material sinal de infecção viral (citomegalovírus), ausência de neoplasia neste material e pesquisa para BAAR e fungos resultou negativa.

- 14 de maio: paciente apresenta prurido e secreção nasal fétida. Ao exame físico com edema de asas nasais, eritema, secreção seropurulenta, com área extensa ulcerada em septo nasal; foi realizada biópsia que demonstrou presença de formas amastigotas da *Leishmania* sp. Foi identificada *L. brasiliensis* pela técnica de PCR. Foi internado na enfermaria da MI do HC para tratamento com anfotericina B recebendo 2 g com resolução dos sintomas e melhora do aspecto do septo nasal.

(Tabela 16)

Figura 5 - Paciente 2 com leishmaniose cutânea e mucosa disseminada, um mês após início da terapia antiretroviral. (A) Lesões infiltradas em face, narina e ulceradas em septo nasal e lábios; (B) Lesões papulares disseminadas algumas ulceradas em membro superior direito; (C) Lesões papulares disseminadas no tronco

Paciente 3 - Leishmaniose cutânea e mucosa

- **Identificação:** 49 anos, masculino, comerciante, natural de São Paulo, procedente de São Paulo.
- **Antecedentes epidemiológicos:** Cananéia – PR em fevereiro de 2001 por 15 dias. Praia Grande – SP em janeiro de 2002 por 10 dias.
- **Antecedentes mórbidos:** não
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com homem e mulher.
- **Doenças oportunistas:** não.
- **Antecedente de leishmaniose:** não.
- **Tempo do último contato com área endêmica para leishmaniose:** há 15 meses.
- **Data da primeira sorologia positiva para HIV:** 23 de abril de 2003
- **Data do início e esquema da primeira terapia antiretroviral:** não fez uso.
- **Primeira terapia prescrita:** nenhuma.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 24 de junho de 2003.
- **Classificação CDC no episódio da leishmaniose:** C3.
- **Evolução:** óbito.

História da doença:**Ano 2002**

- Junho de 2002: aparecimento de lesão papular em mão direita que evoluiu para úlcera.

Ano 2003

- Janeiro: refere perda de 10 kg em dois meses, febre, diarreia recorrente e lesões papulares em pênis e escroto, pruriginosas, que evoluíram para ulceração. Procurou urologista que prescreveu quatro doses de ceftriaxone por hipótese diagnóstica de sífilis. Nesta época inicia lesão ulcerada em palato.
- 23 de abril: dermatologista solicita **sorologia para HIV que foi positiva**. Lesão ulcerada extensa em pênis e escroto com comprometimento da área perineal.
- Maio: refere início de odinofagia e disfagia.
- 3 de junho: apresenta febre e piora da lesão genital com secreção purulenta e fetidez. Consulta no PS do IIER onde é coletada secreção de úlcera genital com crescimento de *E. coli*. Foi dispensado com prescrição de ciprofloxacina com retorno ambulatorial marcado.
- 12 de junho: paciente com piora do estado geral, é levado para o PS do IIER; ao exame físico: Lesão ulcerada de 3 cm em palato, placas brancas na mucosa oral, ulceração em septo nasal, lesões papulares umbilicadas e lesões verrucosas em face, região anterior de tórax e abdome; lesão ulcerada em dorso da mão esquerda de 10 cm de diâmetro , extensa área cruenta em genitais, região perineal e pubiana, com necrose, exposição de tecido muscular com secreção fétida (Figura 6); nódulos subcutâneos em braço esquerdo e cadeia ganglionar cervical esquerda. O paciente foi internado com diagnósticos de AIDS, lesão genital a esclarecer, infecção secundária, candidíase oral e molusco contagioso. Iniciada terapia com **fluconazol**, clindamicina e ceftriaxone.

- 16 de junho: avaliação da Dermatologia:

Úlceras bem delimitadas com fundo limpo, bordo regular em região genital e dorso da mão esquerda. Hipótese diagnóstica: citomegalovirose cutânea? Síndrome de Fournier?

Prescrito ganciclovir que recebe por oito dias. Contagem de células T CD4⁺ = 51 células/ml.

- 17 de junho: realizada biópsia de pele – mão esquerda:

Processo inflamatório crônico granulomatoso com células epitelióides e **numerosos parasitas intracelulares**. A pesquisa para fungos e micobactérias foi negativa. **A pesquisa para antígenos de *Leishmania* sp. foi positivo pela técnica de imunofluorescência.**

Biópsia de pele – região genital:

Processo inflamatório crônico granulomatoso com células epitelióides e **numerosos parasitos intracelulares**. Pesquisa para fungos e micobactérias foi negativa. **A pesquisa para antígenos de *Leishmania* sp. foi positivo pela técnica imunohistoquímica.**

- 24 de junho: Recebida biópsia de pele sendo feito diagnóstico de leishmaniose mucosa e cutânea e iniciada **anfotericina B** na dose de 40 mg/dia. Suspenso fluconazol no 12º dia. Avaliação da otorrinolaringologia: lesão em palato duro de aproximadamente 3 cm avermelhada com ponto sangrante. Septo nasal à direita com formação de crostas e pontos de sangramento.

Biópsia de palato duro:

epitélio com exocitose de linfócitos, denso infiltrado linfo-histiocitario

difuso, pesquisa de fungos negativa. Observação: infiltrado fortemente sugestivo de leishmanioses.

A cultura do material obtido – palato duro- foi negativa para *Leishmania*.

- 27 de junho: biópsia de septo nasal na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo:

infiltrado linfoplasmocitário por vezes circundando glândulas mucosas.

Pesquisa de formas amastigotas de *Leishmania* sp. foi negativa. PCR para *Leishmania*: negativo. Diagnóstico: processo inflamatório crônico inespecífico de mucosa nasal.

Pesquisa de antígenos anti-*Histoplasma* foi negativa em sangue periférico.

- 10 de julho: paciente evolui com aumento da creatinina sérica, sendo suspensa anfotericina B com 490 mg administrados em 17 dias. Avaliação da dermatologia: molusco contagioso em abdome.
- 15 de julho: iniciada administração de antimonial pentavalente.
- 22 de julho: apresenta pancreatite e piora da insuficiência renal.
- 26 de julho: paciente em insuficiência respiratória e acidose metabólica, insuficiência renal e pancreatite, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) onde recebe suporte ventilatório, drogas vasoativas e nutrição parenteral.
- 30 de julho: crise convulsiva e arritmia cardíaca com bloqueio átrio-ventricular de 2ª grau mobitz II, foi realizada cardioversão com amiodarona.
- 31 de julho: aspirado de medula óssea: cultura positiva para *s. aureus*, pesquisa e cultura negativa para *Leishmania*. Iniciada vancomicina.

- 22 de agosto: paciente estável; devido às lesões cutâneas da leishmaniose não terem resolvido completamente, e o paciente apresentar estabilidade foi iniciada administração de anfotericina B – infusão lipídica a 10% 50 mg/dia.
- 29 de agosto: houve melhora das lesões em mão esquerda e genitais com re-epitelização.
- 2 de setembro: completa 550 mg de anfotericina B administrados em 11 dias. Apresenta choque séptico evoluindo para **óbito** no 39º dia de internação na UTI. Diagnósticos do atestado de óbito: septicemia, broncopneumonia, leishmaniose tegumentar, AIDS.

(Tabela 17)

Tabela 17 - Paciente 3 - Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
2002										
Jun	Úlcera em mucosa e mão D									
Jan	Perda 10 Kg/ 2 meses, febre Lesão em pênis - escroto	Ceftriaxone 4 doses								
23 abr	Diagnóstico de HIV									
Maio	Disfagia, odinofagia									
02 jun	Febre - feidez de lesão									
12 jun	Interna no IIER COE	Fluconazol (1) Clindamicina - Ceftriaxone ganciclovir 8 dias								
16 jun	S. Fournier? Molusco contagioso		51 (11)	233 (5)		7,8	4.200	3,9	4,0	2,1
24 jun	CMV genital?					7,7	3.000			
11 jul	Leishmaniose mucocutânea	Anfoterina B (2) Suspensa anfoterina B								
15 jul	Insuficiência renal	Glucantime (3)								
22 jul	Pancreatite	Nutrição parenteral								
26 jul	UTI	Suporte hemodinâmico Vancomicina-ceftriaxone				6,5	2.000	3,2	3,7	
30 jul	Sepsis hospitalar					7,9	2.200			
3 ago	Sepsis hospitalar	Vancomicina - Imipenem								
7 ago	Epistaxe, sangramento conjuntival e de cavidade oral									
22 ago	Leishmaniose tegumentar não resolvida	Anfoterina B lipídica (4)				9,5	8.000			
2 set	Óbito: Choque séptico, Pancreatite, AIDS, Leishmaniose mucocutânea - Insuficiência renal.					7,4	16.200			

(1) Fluconazol. 100 mg/dia v.o tratamento prescrito para candidíase oral.
(2) Anfoterina B, dose de 40 mg/dia e.v, algumas doses interdiárias devido a aumento da creatinina, completou 520 mg em 17 dias de tratamento.
(3) Glucantime® - antimonial pentavalente 5 ml/dia equivalentes a 405 mg/dia, completou 7 dias de tratamento.
(4) Anfoterina B manipulada em suspensão lipídica ao 10%, na dose de 50 mg/dia completando 520 mg em 11 dias de tratamento; COE: candidíase orofaríngea

Figura 6 - Paciente 3 com leishmaniose mucu-cutânea. Aspectos do palato, úlcera em mão esquerda e genitais antes e depois do tratamento com 520 mg de Anfotericina B mais sete dias de antimonial pentavalente. O paciente evoluiu a óbito um mês após o ingresso na UTI com diagnóstico de pancreatite e insuficiência renal. (A) Úlcera em palato e placas infiltrativas em face; (B) Úlcera em mão esquerda com exposição de tecido subcutâneo; (C) Úlcera em mão esquerda em fase de cicatrização após tratamento; (D) Lesão ulcerada extensa em pênis, escroto e pele circundante, antes do tratamento; (E) Mesma lesão genital em fase de re-epitelização após o tratamento

Paciente 4 - Leishmaniose cutânea

- **Sexo:** masculino, 26 anos, Agricultor – pedreiro, natural de Pinheiro – MA, procedente de São Paulo, SP (um mês).
- **Antecedentes epidemiológicos:** Belém do Pará, Redenção e Tucumã, PA (nove anos).
- **Tempo do último contato com área endêmica:** um mês.
- **Data primeira sorologia positiva para HIV:** fevereiro de 2002.
- **Data do início e esquema da primeira terapia anti-retroviral:** 10/01/2003, zidovudina, lamivudina, efavirenz.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 26/12/2002.
- **Classificação CDC no evento da leishmaniose:** C3.
- **Antecedentes morbidos:** não.
- **Fatores de exposição para HIV:** homem que faz sexo com mulher.
- **Doenças oportunistas:** não.
- **Antecedente de leishmaniose:** sim, cutânea em março de 2002.
- **Outros antecedentes:** não.
- **Evolução:** estável.

História da doença:**Ano 2002**

- **Fevereiro:** Belém do Pará. Quadro de emagrecimento, diarreia recorrente e úlcera cutânea, realizada **sorologia para HIV que foi positiva**.
- **Março:** diagnóstico de **leishmaniose cutânea - primeiro episódio:** lesão única em braço direito. Paciente refere ter recebido tratamento com

antimonial pentavalente - 30 injeções intramusculares e 30 endovenosas com cicatrização parcial da lesão descrita no final do tratamento.

- Junho: paciente evolui com diarreia recorrente e reativação da úlcera em braço direito, foi tratado com ciprofloxacina.
- Novembro: migra de Belém do Pará para São Paulo para melhor atender o estado de saúde, procura consulta no HC.
- 20 de novembro: refere que há seis meses apresenta quadro de diarreia recorrente, cinco episódios por dia com muco, dor abdominal e perda de 18 kg, assim como piora de lesão em braço direito, que corresponde à úlcera central de bordas irregulares de aproximadamente 8 cm, com pequenas ulcerações puntiformes em volta (Figura 7). Foi realizada **biópsia de pele que revelou presença de amastigotas; o estudo imunohistoquímico foi positivo para *Leishmania***; posteriormente foi identificada espécie de *Leishmania* como *L. guyanensis*.
- 23 de novembro: internado na enfermaria da MI do HC para receber tratamento com **anfotericina B lipídica** 80 mg/dia, tendo completado 1 500 mg/dose total cumulativa.
- 27 de novembro: feito diagnóstico de isosporíase, recebeu tratamento com trimetoprim/sulfametoxazol por sete dias.
- 29 de novembro: aspirado de medula óssea normocelular, não revelou presença de parasitas.
- 30 dezembro: entra no protocolo de co-infecção HIV/*Leishmania*; **pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* pelo método ELISA foi negativa.**

Ano 2003

- 10 de janeiro: inicia terapia anti-retroviral com zidovudina, lamivudina e efavirenz.
- 20 de janeiro: resolução da lesão ulcerada em braço direito.

Ano 2004

Setembro: paciente estável sem ter apresentado recidiva.

(Tabela 18)

Tabela 18 - Paciente 4- Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Ano Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
HIV										
Fev										
Mar	Leishmaniose cutânea (1º)	Glucantime® (1)								
Jun	Diarréia crônica + lesão cutânea	Ciprofloxacina 7 dias								
20 nov	Leishmaniose cutânea (2º)									
23 nov	Biópsia de pele									
2002	Internado na enfermaria de MI do HC para tratamento	Amphocyl (2)								
	Isosporiase	Bactrim	135 (24)	283 (50)	253.000	7,8	2.270	3,1	3,2	
	AMO: normocelular									
	Candidíase oral e esofágica grau I									
30 dez	Sorologia para leishmaniose negativa									
10 jan		AZT - 3TC - EFV								
20 jan	Resolução da lesão	D4T-3TC-EFV								
2003		D4T-3TC-NVP								
			328 (19)	849 (50)	130.000			4,3	4,1	2,1
18 jul										
2004 set	Estável sem recidiva									

(1) Glucantime® - antimonial pentavalente, tratamento ministrado em Belém do Pará, refere ter recebido 60 aplicações sendo 30 intravenosas e 30 intramusculares com resolução da lesão.

(2) Amphocyl – anfotericina B formulação lipídica 80 mg/dia, completou 1 500 mg.

Paciente 5 - Leishmaniose muco-cutânea

- **Identificação:** 66 anos, feminina, dona de casa, natural do interior de Minas Gerais, procedente de Suzano há 50 anos, mora em uma chácara.
- **Antecedentes epidemiológicos:** vários municípios do interior de MG.
- **Antecedentes mórbidos:** arritmia cardíaca.
- **Fatores de exposição para HIV:** mulher que faz sexo com homem.
- **Doenças oportunistas:** não.
- **Antecedente de leishmaniose:** dois episódios de leishmaniose mucosa.
- **Tempo do último contato com área endêmica para leishmaniose:** 50 anos, porém as filhas da paciente referiam que já havia viajado para MG, sem saber quando; a paciente não esclareceu por estar em estado confusional.
- **Data da primeira sorologia positiva para HIV:** 22 de setembro de 2002.
- **Data do início da primeira terapia anti-retroviral:** 22 de outubro de 2002.
- **Primeira terapia anti-retroviral prescrita:** estavudina, lamivudina, lopinavir/ritonavir.
- **Data do diagnóstico do atual episódio de leishmaniose:** 2 de setembro de 2004.
- **Classificação CDC no episódio da leishmaniose:** C3.
- **Evolução:** óbito.

História da doença:**Ano 1999**

- **Fevereiro:** inicia quadro de lesão em septo nasal que piora progressivamente.

Ano 2001

- Outubro: procura dermatologista que realiza **intradermoreação de Montenegro: 12 mm; realizado diagnóstico de leishmaniose mucosa.**

Novembro: com diagnóstico de **leishmaniose mucosa primeiro episódio** inicia tratamento com **antimonial pentavalente**, 30 doses via intramuscular, evoluindo com artralgias e arritmia cardíaca pelo que foi suspenso o medicamento. Houve melhora moderada da lesão.

Ano 2002

- Fevereiro: lesão nasal piora com comprometimento de lábio superior e aparecimento de lesões papulares em tórax.
- 29 de abril: realizadas biópsias da mucosa nasal e pele do tórax na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Biópsia de pápula em tórax: Epiderme de espessura irregular, na derme intenso e difuso infiltrado linfoplasmocitário com grande quantidade de eosinófilos de permeio. Diagnóstico: Dermatite inflamatória crônica com eosinofilia.

Biópsia de lábio superior: intenso infiltrado linfohistiocitário com células gigantes multinucleadas que assume arranjo granulomatoso em derme. Diagnóstico: dermatite inflamatória crônica granulomatosa.

Internou para tratamento com anfotericina B recebendo dose total de 1 g sem apresentar melhora importante.

- 3 de junho: repetida biópsia de septo nasal na Santa Casa, neste material foi **encontrada presença de parasitos compatíveis com *Leishmania* sp e DNA de *Leishmania* pelo PCR.** Não há descrição histológica.

A paciente foi encaminhada para o IIER no intuito de reiniciar tratamento para leishmaniose com antimonial pentavalente, medicamento não disponível nesse momento na Santa Casa. Exames encaminhados: **intradermoreação de Montenegro: 12 mm**, PPD: 26 mm, esporotriquina: negativa.

- 01 de agosto: avaliada no ambulatório do IIER, solicitados exames para início de tratamento: pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* por **imunofluorescência indireta: 1/32**. Sorologia para Chagas: hemaglutinação pasiva: negativa, imunofluorescência indireta: negativa. VDRL: não reagente.
- 2 de setembro: **Primeira internação**. Procura o PS do IIER com história de febre há uma semana e persistência das lesões em mucosa nasal, pele circundante e lesões em mucosa oral com odinofagia e disfagia. Refere também emagrecimento de 16 kg em três meses. Trouxe resultado de protoparasitológico de fezes com presença de *estrongiloides*. Ao exame físico, em regular estado geral, descorada, sopro holosistólico, fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito, presença de lesões papulares e eritematosas de aproximadamente 0,5 cm, algumas com crostas em abdômen e membros inferiores; avaliação da otorrinolaringologia:

Oroscopia: hipertrofia de loja amigdalina à direita com hiperemia e presença de exudato. Nasoscopia: edema e hiperemia em região nasal, edema de septo anterior e crostas nasais que não permitem visualização de região posterior.

Internada para tratamento, sendo iniciada azitromicina para infecção secundária das lesões nasais e de orofaringe.

- 4 de setembro: inicia tratamento com **anfotericina B lipossomal**, iniciando com dose de 50 mg/dia com aumento de 50 mg até dose de 200 mg/dia.
- 12 de setembro: evolui com insuficiência renal e piora do quadro confusional, sendo **suspensa a anfotericina lipossomal (dose total= 1 600 mg em 10 dias)**.
- 17 de setembro: apresenta enterorragia, pancitopenia e insuficiência respiratória e é internada na UTI. **Resultado de células T CD4⁺: 56 células/mm³, sendo solicitada sorologia para HIV.**
- 18 de setembro: foi solicitada avaliação pela hematologia, para investigar provável leishmaniose disseminada (imunodeprimida pancitopênica). A **pesquisa direta e culturas foram negativas para *Leishmania* em aspirado de medula óssea.**
- 19 de setembro: **reinicia administração de anfotericina lipossomal:** dose de 150 mg/dia.
- 21 de setembro: recebida **sorologia (ELISA) positiva para HIV**. Paciente evolui com taquicardia supraventricular que foi revertida. Iniciada vancomicina e ceftazidima. Paciente entra no protocolo de co-infecção HIV/*Leishmania* após autorização das filhas. Resultado das **sorologias para leishmaniose: ELISA: 1/320.**
- 22 de setembro de 2002: Realizada endoscopia de vias digestivas altas: múltiplas úlceras rasas em estômago e duodeno. Por piora do quadro

pulmonar foi introduzido sulfametoxazol e trimetoprim em dose de ataque para pneumocistose (21 dias), ganciclovir e esquema para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Transferida para a UTI por piora do quadro clínico. Hemoculturas para bactérias, micobactérias e fungos foram negativas.

- 24 de setembro: suspensão **anfotericina B lipossomal, dose total = 2 450 mg em 16 dias**, administrada em dois períodos durante esta internação.
- 01 de outubro: alta da UTI com melhora do quadro pulmonar e moderada melhora das lesões cutâneo-mucosas da leishmaniose.
- 4 de outubro: resultado da **segunda contagem de células T CD4⁺: 5 células/mm³**
- 9 de outubro: suspenso esquema I para tuberculose no dia 18 e ganciclovir no dia 20 de tratamento.
- 17 de outubro: segunda internação na UTI por edema pulmonar, por dois dias.
- 24 de outubro: alta hospitalar com melhora das lesões da leishmaniose, em fase de cicatrização, **porém sem resolução completa**.
- 5 de novembro: **segunda internação**. Procura PS do IIER por quadro febril, tosse e dor lombar. A paciente encontrava-se em regular estado, desidratada, confusa, emagrecida, taquicárdica e taquipnêica, estertores bilaterais em bases pulmonares, fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito, hiperemia em região nasal com manchas hipercrômicas infiltradas e lesão de aspecto violáceo e discreto edema, sem sinais de sobreinfecção; lesões maculares arroxeadas em membros inferiores de aproximadamente

0,5 cm. Foi internada com diagnóstico de broncopneumonia e delírio e foi iniciada terapia com ceftazidima e vancomicina.

- 14 de novembro: paciente com piora progressiva do estado geral. Descrita presença de lesão genital ulcerada de 2 cm em região de grande lábio à esquerda, e lesão nodular em grande lábio à direita; não foram realizadas biópsias pelo estado grave da paciente.
- 17 de novembro: apresenta instabilidade hemodinâmica com choque e enterorragia.
- 18 de novembro: **óbito**; diagnósticos que constam no atestado: septicemia, broncopneumonia, AIDS, leishmaniose muco-cutânea e miocardiopatia.

(Tabela 19)

Tabela 19 - Paciente 5- Resumo da evolução do diagnóstico, principais manifestações, tratamentos, e parâmetros laboratoriais

Ano Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
2001	Nov Leishmaniose mucosa 1º episódio	Glucantime (1)								
	Dec Arritmia cardíaca	Amiodarona								
	02 fev Leishmaniose mucosa 2º episódio - recidiva	Anfotericina B (2)								
	30 jul IFI para leishmaniose 1/32							2,4	6,2	3,3
	02 set IIR: 1º internação					9,2	4 300	2,7	5,2	
	Leishmaniose mucosa 3º episódio	Ambisome (3) Ivermectina								
	estrongiloidíase									
	06 set UTI. Insuficiência respiratória		56 (4,1)	998 (73)		8,3	3 300	2,4	5,4	
	17 set Pancitopenia, enterorragia									
	21 set HIV	Amiodorona - eletrocardioversão ganciclovir 20 dias Bactrim 20 dias Esquema I Vanco - fortaz				10,5	2 500	2,4	5,3	
2002	Taquicardia supraventricular CMV - empírico PCP - empírico Tuberculose - empírico Sepsis									
	1 out Alta UTI					10,7	1 300			
	03 out UTI - Edema de pulmão		5 (1,4)	237 (69)						
	17 out Inicia antiretrovirais					9,1	2 200			
	22 set Alta hospitalar	D4T - 3TC - LPV/r								
	23 out Melhora importante de lesão mucosa					9,3	2 500			

Continua

Conclusão

Data	Manifestações e Diagnósticos	Tratamentos	Linfócitos T CD4+ (cel/mm ³)	Linfócitos T CD8+ (cel/mm ³)	CV (cp/ml)	Hb (mg/dl)	Leucócitos (cel/ml)	Alb (mg/dl)	Glob (mg/dl)	G glob (mg/dl)
5 nov	PS do IIR: 2º internação Broncopneumonia bacteriana Síndrome confusional	cefazidima - Vancomicina								
14 nov	Úlcera e nódulo genital	Aciclovir tópico								
17 nov	Choque - enterorragia									
18 nov	Óbito (atestado) Septicemia, BCP, AIDS, Leishmaniose cutaneomucosa, miocardiopatia									

- (1) Antimonal pentavalente – glucantime®, endovenoso (EV) por 30 dias. Não foi descrita a dose administrada, tratamento realizado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
- (2) Anfotericina B dose total de 1 gr EV. Tratamento administrado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
- (3) Ambisome dose total de 2450 mg em 16 dias, tendo interrompido por 7 dias. A dose variou entre 50 mg/dia e 200 mg/dia. CP: pneumocistose; BCP: broncopneumonia

Figura 7 - Paciente 4 com leishmaniose cutânea. Aspectos da úlcera no membro superior direito antes e depois do tratamento. (A) Úlcera em braço direito com três lesões satélite; recidiva da lesão; (B) Resolução da úlcera e lesão cicatricial após completar tratamento com anfotericina B de dispersão coloidal. [Fotos gentilmente cedidas pelo Dr. Valdir Amato]

4.5.3 Tratamento e evolução

Tratamentos administrados e a evolução dos pacientes se encontram no Tabela 20.

Tabela 20 - Pacientes co-infectados por HIV e *Leishmania*: resumo da história prévia e forma clínica de leishmaniose, tratamento, eventos adversos da terapia e evolução do caso

Paciente	Episódios de leishmaniose pregressa	Tratamento da leishmaniose pregressa	Apresentação atual da leishmaniose	Tempo desde o último episódio	Tratamento de leishmaniose	Eventos adversos com tratamento	Evolução	Realização de profilaxia secundária
1	-	---	LCMD	---	Anfotericina B Glucantime	Insuficiência Renal Artralgia	Recidiva	Não
2	-	---	LCMD	---	Anfotericina B		Recidiva	Não
3	-	---	LCM	---	Glucantime Anfotericina B	Pancreatite Insuficiência renal	Óbito	---
4	LC	Glucantime	LC	9 meses	Ambisome**		Cura	Não
5	2 LM	Glucantime Anfotericina B*	LCM	5 meses	Ambisome	Arritmia Insuficiência renal	Óbito	---
6	1 LV	Anfotericina B	LV	8 meses	Glucantime	Insuficiência cardíaca congestiva	Recidiva	Sim
7	1 LV	Anfotericina B	LV	17 meses	Amphocil		Cura	Sim
8	-	---	LV	---	Anfotericina B Glucantime	Insuficiência renal Arritmia	Óbito	---
9	-	---	LV	---	Anfotericina B	Insuficiência renal	Óbito	---
10	Provável LC	---	LV	---	Anfotericina B		Cura***	Não

LC: leishmaniose cutânea; LMC: leishmaniose muco-cutânea; LCMD: leishmaniose cutânea e mucosa com lesões disseminadas; LV: leishmaniose visceral; *Anfotericina B deoxicolato; **Ambisome ®; Anfotericina B lipossomal; *** Situação dois meses após finalizar tratamento.

Três pacientes evoluíram com complicações levando a mudança do medicamento: anfotericina B para antimonial pentavalente em dois casos (evolução para óbito num caso e em recidiva noutro) e antimonial pentavalente para anfotericina B em um caso que evoluiu para óbito.

Efeitos adversos com a terapia anti-*Leishmania* ocorreram em seis pacientes (60%), provavelmente relacionadas à evolução para óbito em três deles. Paciente 5, portadora de arritmia de base, evoluiu com insuficiência renal, piora da insuficiência cardíaca, sepsis e óbito. Paciente 3 apresentou pancreatite grave secundária a antimonial pentavalente e posteriormente insuficiência renal secundária a anfotericina B. Paciente 8, inicialmente tratado com anfotericina B, apresentou discreta elevação nos níveis de creatinina, sendo modificada terapêutica para antimonial pentavalente; o paciente apresentou arritmia diagnosticada como síndrome de Wolf-Parkinson-White, parada cardíaca súbita no 7º dia de tratamento, evoluindo para óbito.

Outros dois pacientes apresentaram insuficiência renal, um deles reverteu a insuficiência renal, mas, ambos evoluíram para óbito por insuficiência respiratória e hemorragia pulmonar.

Dos dez pacientes, quatro evoluíram para óbito: dois com LV e dois com LMC, com uma taxa de mortalidade de 40%.

De seis pacientes vivos a taxa de recidiva segundo apresentação clínica foi: dois pacientes com LMCD (100%), dois de LV (66%) e o único paciente com LC (100%), para uma taxa total de 83% (cinco de seis pacientes vivos); cabe notar que o único paciente que não apresentou recidiva foi diagnosticado LV no final do período do estudo.

4.5.4 Outros diagnósticos e tratamentos

O resumo da forma clínica da leishmaniose, doenças prévias, doenças associadas no momento do atendimento atual e tratamento ministrado se encontram no Tabela 21.

Tabela 21 - Pacientes co-infectados por HIV e *Leishmania*: forma clínica da leishmaniose, doenças prévias e outras doenças associadas no momento do atendimento atual

ID	Forma da Leishmaniose	AIDS*	Linfócitos TCD4+	Doenças prévias	Tratamentos prévios para outras doenças	Doenças associadas atuais	Tratamentos atuais indicados para as doenças associadas
MM	LC	C3	135	Isosporíase	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	COE, Diarréia Crônica	Ciprofloxacina
OC	LCM	C3	5	CO	Cetoconazol	TB pulmonar, CMV disseminado, estrongiloidíase, sepsis	E1, ganciclovir, Ivermectina, Amidorronea. AB
PRC	LCM	B3	51	-		CO, Pancreatite, sepsis	Fluconazol, AB
GRS	LCMD	C3	75	-		SK, COE, Convulsão isolada.	Fluconazol, itraconazol
EGS	LCMD	C3	93	-		TB pulmonar, Histoplasmosse*	E1, Itraconazol
EO	LV	B3	66	BCP	AB	Esquistossomose, Pancitopenia, HCV	Oxamiquine, GCSF
LMM	LV	C3	80	Isosporíase, sífilis, estrongiloidíase	Bactrim, albendazol	D. Chagas indeterminada, Giardíase, BCP, Herpes labial.	Secnidazol, AB, aciclovir.
DLM	LV	C3	56	COE	Fluconazol	MAC, NTB, CMV(?), Herpes genital, COE , Neurocisticercose, sepsis.	ganciclovir, Fluconazol, E2, Cláritromicina-Etambutol, Anfotericina B, AB, GCSF
MPS	LV	C3	15	-		TBD, Pneumopatia fúngica(?), Esquistossomose, Ancilostomose	E1, Anfotericina B, Oxamiquine, Albendazol GCSF
JLM	LV	C3	27	-		TBD-empírico, COE, Colite indeterminada, CMV(?)	Fluconazol, E1, ganciclovir, GCSF

LC: Leishmaniose cutânea; LMC: Leishmaniose muco-cutâneo. LCMD: Leishmaniose cutânea e mucosa disseminada. LV: Leishmaniose visceral. CO: Candidíase oral; COE: Candidíase oral e esofágica; CMV: citomegalovírose; TB: Tuberculose; TBD: tuberculose disseminada; SK: Sarcoma de Kaposi; HCV: Hepatite pelo vírus C; BCP: Pneumonia Bacteriana; TBD: Tuberculose disseminada; NTB: neurotuberculose; E1: Esquema 1 para Tuberculose; AB: antibiótico terapia; GCSF: Fator estimulador de colônias granulocíticas; (?): suspeita diagnóstica tratada empiricamente; *Paciente fez uso de Itraconazol devido a dx de Histoplasmosse, porém tratava-se de infecção por leishmania sp.

Todos os pacientes apresentaram outras doenças associadas durante o episódio de leishmaniose e, portanto, fizeram uso de outros medicamentos (Tabela 21). A infecção oportunista mais freqüente foi por micobactérias, diagnosticada em cinco (50%) pacientes; outras parasitoses foram diagnosticadas em cinco pacientes: doença de Chagas, esquistossomose, estrongiloidíase, giardíase, ancilostomíase e neurocisticercose. O diagnóstico de leishmaniose não foi considerado nas hipóteses diagnósticas iniciais nos seis casos que não referiam infecção previa por este parasito, dando-se prioridade à suspeita de infecções mais freqüentes nos pacientes imunocomprometidos, como citomegalovirose com acometimento tegumentar e visceral, herpes simples, sífilis secundária, histoplasmose disseminada, paracoccidioidomicose, micobacteriose disseminada, linfoma e hanseníase.

Em relação à classificação de AIDS, utilizando-se os critérios do CDC modificado, observamos que 80% dos pacientes enquadravam-se na categoria C3, e dois na B3, sendo nestes últimos a leishmaniose a única infecção apresentada até esse momento; os outros pacientes apresentaram previamente ou simultaneamente outras doenças definidoras de AIDS.

No que diz respeito à terapêutica instituída no episódio atual, não relacionada à infecção por *Leishmania*, foram prescritos compostos azólicos (fluconazol e cetoconazol) em cinco casos e anfotericina B em dois. Estes medicamentos foram administrados antes da confirmação do diagnóstico de leishmaniose para tratar candidíase oral ou oroesofagiana. Quatro pacientes com a forma visceral da leishmaniose fizeram uso de fator estimulador de

colônias de granulócitos. Outros tratamentos prescritos freqüentemente foram o esquema 1 (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) para tratamento de tuberculose pulmonar ou disseminada em cinco (50%) pacientes, e oxaminiquine para tratamento de dois pacientes com esquistossomose.

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho diagnosticamos 10 pacientes com co-infecção HIV/*Leishmania* em dois anos, oito no IIER. No Brasil não há estudos de prevalência para analisar se este número de casos seria o esperado, porém, houve aumento no número de casos diagnosticados por procura ativa no IIER em relação a um estudo retrospectivo, no mesmo instituto, passando de um caso/ano (Barbosa, 2002) para quatro casos/ano neste período. Durante a pesquisa, apesar da ampla divulgação do projeto junto aos médicos do hospital, apenas cinco pacientes foram encaminhados com suspeita clínica de leishmaniose.

Os pacientes incluídos no estudo resultaram do convite, feito pelos investigadores, para participar da pesquisa após constatar que preenchiam os critérios de inclusão, durante a consulta no serviço de hematologia ou em visitas no Pronto Socorro e enfermarias.

Este fato mostra que leishmaniose não é um diagnóstico diferencial considerado pelos médicos e, por conseguinte, deve existir sub-diagnóstico da infecção por *Leishmania* em pacientes com HIV/AIDS no nosso meio, o que estaria de acordo com a visão da Organização Mundial da Saúde que acredita existir falta de conhecimento da frequência desta co-infecção e escassez de recursos diagnósticos nas áreas afetadas. De qualquer forma, o

número de casos é reduzido se compararmos aos dados de outras regiões endêmicas.

No Mediterrâneo, 50% dos pacientes com LV são soropositivos para HIV, 70% dos pacientes co-infectados são UDEV e a leishmaniose é a doença oportunista mais prevalente nos pacientes com AIDS. Tal discrepância poderia ser atribuída à forma de transmissão, já que o uso de seringas contaminadas seria uma forma de disseminação rápida e eficaz pela alta carga parasitária dos dois patógenos, resultando num número maior de pessoas concomitantemente infectadas pelo HIV e pela *Leishmania*. Esses dados apontam também para a existência de um ciclo antroponótico da leishmaniose com transmissão de homem para homem por compartilhamento de seringas contaminadas nessa região (Desjeux e Alvar, 2003).

Entre os pacientes co-infectados HIV/*Leishmania*, do nosso trabalho, não houve UDEV, talvez por ser um grupo pequeno, porém, isto concorda com dados brasileiros atuais onde o contato heterossexual é o fator de exposição para HIV mais freqüente na população geral (Ministério da Saúde, 2004), assim como no grupo de co-infectados por HIV e *Leishmania* (Rabello *et al.*, 2003).

Todos os pacientes co-infectados estiveram expostos à infecção em áreas conhecidas como endêmicas para leishmanioses, tanto visceral como tegumentar, e em relação à área endêmica para leishmaniose, em média referiram: passagem recente há 1,6 anos, permanência de 13,4 anos e passagem em duas regiões. Convém ressaltar, no entanto, o relato do paciente 3 que referia contato com área endêmica, há dois anos, somente

durante 15 dias de férias na ilha de Cananéia (SP), o que nos leva a pensar que independentemente do tempo de permanência, qualquer contato com área endêmica de leishmaniose deve ser valorizado, quando um paciente imunocomprometido pelo HIV apresentar um quadro clínico compatível com leishmaniose visceral ou tegumentar, principalmente se o contato foi recente. Portanto, no Brasil, considerar a história epidemiológica é de grande importância, porque existem amplas áreas endêmicas para diferentes espécies de *Leishmania*, e esta parasitose está em processo de expansão geográfica.

Também foi encontrada a diversidade de procedência dos pacientes sendo que apenas dois deles eram naturais da cidade de São Paulo, e dois do interior evidenciando a já descrita freqüente migração de pessoas, geralmente de áreas rurais para urbanas como São Paulo (CVE, 2003).

A idade média, na maior casuística brasileira de pacientes co-infectados, é de 38 anos (Rabello *et al.*, 2003), talvez por terem sido incluídos pacientes menores de 18 anos essa média é menor que a encontrada no nosso estudo. A prevalência do sexo masculino sobre o feminino concorda com os dados brasileiros. Em relação à ocupação, a maioria referia atividades em área rural, considerada endêmica para leishmaniose; sendo assim, pode-se pensar que pessoas do sexo masculino, trabalhadores de áreas rurais, com média de idade de 46 anos, estiveram expostas à infecção por *Leishmania* durante um período considerável de tempo, exceto o paciente 3.

5.1 Avaliação Imunológica

Nos pacientes com co-infecção, a contagem de linfócitos T CD4⁺ foi menor de 100 células/ μ l nos pacientes com LV (média de 48 células/ μ l) e LT (média de 71 células/ μ l), sendo concordante com os dados da literatura, conhecendo-se séries de casos com contagens médias de linfócitos T CD4⁺ sempre menores que 200 células/ μ l (Russo *et al.*, 2003).

5.2 Leishmaniose Visceral

Independentemente do estado imune, três casos dos cinco referiam antecedente de leishmaniose visceral. Em três pacientes foi diagnosticado, como primeiro episódio de LV, todos eles sem tratamento antirretroviral, e, em dois pacientes o quadro apresentou-se como episódio de recidiva da LV ainda na vigência da terapia HAART, sendo que um deles contabilizava cinco recidivas até o momento da perda de contato com a instituição. A ocorrência de recidiva é bem descrita no Mediterrâneo.

Desde a introdução da HAART, houve diminuição da incidência anual da leishmaniose visceral como primeiro episódio, de 4,8/100 para 0,8/100 casos entre os pacientes com AIDS, porém, a HAART não parece ter tido impacto na diminuição de recidivas de LV, que se manifesta em até 70% dos pacientes, fato que acontece ainda quando o paciente experimenta aumento na contagem de linfócitos T CD4⁺ e tem carga viral não detectável. (López-Vélez, 2003).

Se consideramos que dois pacientes que apresentaram a recidiva pertenciam ao grupo de três que sobreviveram, a recidiva foi um achado

freqüente nos nossos pacientes, em concordância aos dados da literatura. Quanto à evolução, esses pacientes que apresentaram LV como recidiva na vigência do HIV evoluíram com remissão do quadro, enquanto dois dos três casos que tinham LV, como primeiro episódio, evoluíram para óbito tendo apresentado quadros mais graves e mais efeitos colaterais durante o tratamento. Diante desses dados, podemos especular que os pacientes com LV de recidiva, na vigência de HIV e tendo antecedente de leishmaniose, poderiam ter desenvolvido uma memória imunológica no passado, quando ainda estivesse imunocompetente, propiciando melhor controle da infecção atual e menor carga parasitária. Isto é, teria desenvolvido algum grau de resposta imune que, mesmo na vigência de uma imunodepressão por infecção por HIV, teria capacidade de desenvolver uma resposta protetora em alguma medida.

A infecção por *Leishmania* não foi considerada nas hipóteses diagnósticas iniciais nos três casos que não referiram infecção prévia por este parasito, suspeitando-se de infecções mais freqüentes nos pacientes imunocomprometidos quais sejam citomegalovirose, micobacteriose disseminada, histoplasmosse disseminada além de linfoma. O diagnóstico foi realizado sem que os médicos tivessem levantado a hipótese de leishmaniose, infecção que foi confirmada na realização de exames para a inclusão no protocolo da pesquisa: sorologia para leishmaniose, pesquisa direta ou cultura para *Leishmania* no material de biópsia.

Convém destacar que o quadro clínico da LV tem grande semelhança com o de patologias comuns nos pacientes com AIDS, como são

micobacteriose disseminada (tuberculosa ou não tuberculosa), linfoma, infecção disseminada pelo citomegalovírus e infecção disseminada por fungos (criptococose, paracoccidioidomicose) entre outras. Esta similaridade nas manifestações clínicas com outras doenças nos leva a pensar que poderiam acontecer duas situações: a) o diagnóstico de leishmaniose seja postergado ou b) realizado por acaso durante a investigação.

Na primeira situação, se o paciente não tiver o tratamento específico para leishmaniose introduzido prontamente, este evoluiria com piora do quadro clínico pela evolução natural da doença; na hipótese da tentativa de diagnosticar leishmaniose neste momento, o paciente já poderia estar em uso de medicamentos que têm ação anti-*Leishmania* (por exemplo, anfotericina B, compostos azólicos, pentamidina, azitromicina) usados freqüentemente para outras doenças oportunistas mais prevalentes. *tornando difícil* a procura do parasita tanto pela diminuição parcial da carga parasitária como pela inibição do crescimento nos meios de cultura. Podemos sugerir que isto tenha ocorrido com os três pacientes que não referiam antecedente de LV. A segunda situação, do diagnóstico "por acaso", ocorreu em apenas um dos nossos pacientes (encontro de parasito em material de biópsia de gânglio).

O fato de leishmaniose não constar nas hipóteses diagnósticas nos pacientes com HIV, leva à baixa detecção de amastigotas no aspirado de medula nos serviços de hematologia ou de patologia gerais. No nosso estudo, observamos que a positividade para *Leishmania* foi constatada apenas nas amostras examinadas no Instituto Adolfo Lutz, Seção de

Parasitoses Sistêmicas, onde se realiza procura sistemática de amastigotas por pessoal treinado e direcionada para procura de *Leishmania*. Já nas amostras enviadas para o laboratório central do IIER, para avaliação do mielograma, não foi constatada a presença de parasitos nestes mesmos pacientes, talvez por falta de atenção dirigida à busca desse parasito. Considerando que este seria o exame de maior valor na investigação de leishmaniose visceral, uma orientação aos médicos para explicitar na solicitação a pesquisa de *Leishmania* no mielograma seria muito importante.

No tocante ao quadro clínico, os cinco pacientes apresentaram manifestações típicas da LV: pancitopenia, hepatomegalia e esplenomegalia, como é descrito em outras regiões endêmicas nos casos de co-infecção HIV/*Leishmania*. Enquanto a outras manifestações, encontramos fenômenos hemorrágicos em quatro, e tosse e diarreia em três dos cinco pacientes.

Sangramento é um sintoma observado na LV, é fator associado à mortalidade (WHO, 1990) e preditor independente de morte (Lyons *et al.*, 2003). Os fenômenos hemorrágicos observados poderiam estar correlacionados à alta mortalidade, e/ou corresponder a uma manifestação predominante em pacientes co-infectados, própria desta população, já que não tem sido relatada aumento da freqüência em pacientes do mediterrâneo ou da Etiópia (Lyons *et al.*, 2003; Russo, 2003).

O comprometimento gastrointestinal pela *Leishmania* em pacientes com HIV é freqüente em regiões como o Mediterrâneo, Sudão e Etiópia (Laguna *et al.* 1994 e 1997; Lyons *et al.*, 2003). Apesar da alta freqüência de acometimento do trato gastrointestinal por patógenos diferentes da

Leishmania, alguns autores, recomendam considerar esta última hipótese entre os diagnósticos diferenciais da diarreia crônica nos pacientes com AIDS com algum contato com a área endêmica para leishmaniose visceral, uma vez que, segundo esses autores, *Leishmania* foi encontrada em até em 90% das amostras de duodeno e 75% de mucosa gástrica (Russo *et al.*, 2003). No grupo observado, não foi encontrada evidência de comprometimento tecidual em biópsias de estômago, duodeno e cólon de alguns pacientes, sendo negativa a pesquisa de antígenos de *Leishmania* por imunohistoquímica quando realizada. Cabe destacar que as amostras foram coletadas tardiamente, quando os pacientes já haviam recebido medicamentos com alguma ação anti-*Leishmania*, além disso, a pesquisa de antígeno pela imunohistoquímica foi negativa. Essas observações apontam para a importância de se levantar a suspeita de leishmaniose e fazer a abordagem diagnóstica precocemente para poder avaliar se os pacientes brasileiros co-infectados pelo HIV/*Leishmania* apresentam acometimento gastrointestinal tão freqüente quanto em outras áreas endêmicas.

Ressaltamos o caso do paciente 10 que apresentou quadro de abdome inflamatório não cirúrgico sem ter sido possível isolar nenhum agente etiológico nas duas biópsias de cólon realizadas; cabe destacar que as biópsias foram realizadas quando o paciente já havia recebido 1.300 mg de anfotericina B, 12 dias de fluconazol, sete dias de aciclovir, 12 dias de ganciclovir, o que pode ter impossibilitado o diagnóstico etiológico, mesmo com estudo imunohistoquímico. Neste caso, por outro lado, a biópsia de gânglio foi rica em parasitos mesmo após receber 60 mg de anfotericina B e

sete dias de fluconazol. O aumento de fosfatase alcalina e a pancitopenia teriam sido sugestivas de micobacteriose disseminada, porém culturas e ou pesquisa direta realizadas em sangue, medula óssea e biópsias de cólon foram negativas para micobactérias. A melhora do quadro clínico na ausência de tratamento específico sugere que micobactérias não estariam implicadas no quadro apresentado pelo paciente.

Quanto ao acometimento de trato respiratório, três dos pacientes referiam tosse e um apresentou hemoptise evoluindo para óbito, sem ter encontrado na necropsia evidência de *Leishmania* no tecido pulmonar. É necessário ampliar a amostra e fazer uma abordagem diagnóstica oportuna para definir se nossos pacientes apresentam ou não o que é relatado na literatura, onde autores descrevem comprometimento pulmonar freqüente com presença de amastigotas em interstício e alvéolos até em 76,8% nos estudos anátomo-patológicos (Rosenthal *et al.*, 1991).

Manifestações cutâneas podem estar presentes em pacientes com LV disseminada e ainda como primeira manifestação de recidiva em alguns casos (Puig e Prainaud, 2003). Nos pacientes com LV do nosso estudo não observamos estas lesões e sem máculas arroxeadas que foram consideradas equimoses.

No hemograma, as alterações esperadas para leishmaniose visceral foram encontradas em todos os pacientes com este diagnóstico: anemia, leucopenia e plaquetopenia. Apesar dos pacientes com LT apresentarem anemia (8,3 g/dl), a média de concentração de hemoglobina foi menor naqueles com LV (7,0 g/dl).

Embora os pacientes com HIV apresentem freqüentemente alterações nas proteínas séricas com aumento de globulinas, houve uma marcada alteração entre aqueles com LV comparados com aqueles com LT, apresentando hipoalbuminemia (2,1 g/dl) e hipergamaglobulinemia (4,2 g/dl), parâmetros esperados nesta patologia.

Dos parâmetros bioquímicos séricos, notamos apenas uma alteração importante na fosfatase alcalina (média de 587 U/L), achado esperado na LV como já foi descrito por Nicodemo *et al.* (1988). A alteração da fosfatase alcalina é um achado comum nos pacientes com AIDS que sugere comprometimento por micobactérias na forma disseminada, principalmente por cepas não tuberculosas, que tem quadro clínico semelhante à LV, apresentando pancitopenia, esplenomegalia e hepatomegalia. Enfatizamos então, diante do encontro do aumento da fosfatase alcalina, a importância de considerar LV como diagnóstico diferencial, se o paciente tiver antecedente epidemiológico e quadro clínico sugestivo.

No que diz respeito ao tratamento, os pacientes receberam antimonial pentavalente e anfotericina B, como indicado pelo Ministério da Saúde. Os três pacientes que sobreviveram responderam com melhora clínica e negatificação do aspirado de medula óssea (dois pacientes) porém, efeitos tóxicos foram freqüentes (insuficiência renal, alterações de ritmo cardíaco, anemia e mal estar geral severo associado à anfotericina B e antimonial pentavalente). A alta freqüência de eventos tóxicos talvez seja explicada pelo uso concomitante de outros medicamentos tóxicos e estado grave dos pacientes.

5.3 Leishmaniose tegumentar

De cinco casos de LT, dois referiram leishmaniose pregressa: o paciente 4, em uso de HAART, evoluiu com remissão da lesão, enquanto que o paciente 5, que apresentava o terceiro episódio (ocasião em que foi diagnosticada infecção por HIV e, portanto não fora tratado com antiretrovirais), evoluiu para óbito por doenças associadas à AIDS.

Quanto aos dois pacientes com LCM com disseminação das lesões, embora não referissem leishmaniose pregressa, é possível que tenham tido, no passado, formas subclínicas ou oligossintomáticas não diagnosticadas, uma vez que referiam o último contato com área endêmica há mais de um ano. No nosso meio, devemos ter em mente a possível existência de formas oligossintomáticas de leishmaniose na população exposta e, diante de um paciente imunocomprometido com sintomas sugestivos, considerar essa possibilidade mesmo que não mencione antecedentes de leishmaniose. Além disso, devemos suspeitar da ocorrência desta co-infecção mesmo em pacientes sem contato com área endêmica há mais de um ano.

A infecção por *Leishmania* não foi considerada nas hipóteses diagnósticas iniciais nos três casos que não referiram infecção prévia por este parasito, mas suspeitou-se da presença de outras infecções ou patologias: citomegalovirose com acometimento tegumentar, herpes simples, sífilis secundária, histoplasmose disseminada, paracoccidioidomicose, micobacteriose disseminada, hanseníase, síndrome de Fournier.

A apresentação clínica teve uma ampla gama de manifestações, desde úlcera única até lesões atípicas com disseminação cutânea, como

descrito na literatura (Puig e Pradinaud, 2003); também foi encontrado acometimento de genitais, e lesões cutâneas e mucosas presentes concomitantemente, sendo estas últimas, múltiplas em septo nasal e cavidade oral sugerindo a disseminação do parasita; o comprometimento funcional da alimentação e respiração dos pacientes foi uma condição que agravava o estado destes pacientes.

Lesões genitais foram encontradas em quatro de cinco pacientes, sendo que em dois foi confirmada a presença de *Leishmania* no tecido. Leishmaniose genital já foi relatada anteriormente por outros autores em pacientes não imunocomprometidos (Cabello *et al.*, 2002; Richens, 2004) e em HIV positivos (Amato *et al.*, 2000), porém, chama-nos atenção a grande proporção neste estudo, um achado inusitado. Estas lesões provavelmente são produto da disseminação do parasita.

Nos dois pacientes com LMC com disseminação de lesões (casos 1 e 2), observamos que as manifestações mucosas e cutâneas apareceram ou pioraram 10 a 30 dias após o início da terapia com antirretrovirais, o que levou-nos à hipótese da implicação da recuperação do sistema imune após o início da HAART na origem destas manifestações. Houve resolução das lesões após tratamento específico para leishmaniose, sem ter encontrado evidências de outra etiologia que explicasse a piora.

É cada vez mais diagnosticada e associada a diversos patógenos a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica em pacientes em uso recente de HAART. A síndrome inflamatória de reconstituição imunológica corresponde a uma piora paradoxal do quadro clínico, secundário a uma

exacerbação da resposta inflamatória no contexto de uma recuperação do sistema imunológico, afastando-se o acometimento agudo de um agente infeccioso, falha terapêutica no tratamento de uma infecção definida ou efeitos secundários de medicamentos (Shelburne 3rd e Hamill, 2003). Esta recuperação incipiente é capaz de gerar tal resposta inflamatória ainda sem um aumento significativo de linfócitos T CD4⁺, devido provavelmente a uma rápida redistribuição de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ de memória sensibilizados com antígenos prevalentes a partir de tecido linfóide, após a queda abrupta da carga viral do HIV com a introdução da HAART (Lederman, 2001), assim como a conseqüente alteração do equilíbrio nas respostas Th1 e Th2 devido a mudança na produção de citocinas (Autran *et al.*, 1999). Alguns autores sugerem haver maior lesão tecidual na LM que na LC, o que estaria relacionada à função exacerbada de linfócitos T sensibilizados a antígenos de *Leishmania*, com aumento da atividade citotóxica específica e a uma desregulação de citocinas (Da-Cruz *et al.*, 2002), também facilitada na presença de uma resposta Th2 (Conceição-Silva *et al.*, 1990). Os dois pacientes do nosso estudo apresentaram lesões mucosas incapacitantes, associadas às lesões cutâneas, sugerindo a presença de uma atividade inflamatória agressiva que aconteceu após o início da HAART.

A síndrome inflamatória de reconstituição imunológica foi descrita pela primeira vez associada à infecção por micobactérias (tuberculosa e não tuberculosa) e posteriormente a outros patógenos comuns em pacientes com AIDS: citomegalovírus, vírus JC, vírus da hepatite C, criptococo, toxoplasma e outros; porém, não há na literatura relatos desta síndrome

associada a leishmaniose tegumentar. Nos pacientes do nosso estudo, os aspectos que sugerem o diagnóstico de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica foram: a) apresentaram ou pioraram as lesões após uso HAART; b) não foi provável que as manifestações corresponderam a leishmaniose aguda por estarem fora de área endêmica há mais de um ano; c) houve resolução das lesões com tratamento específico para leishmaniose; d) após o tratamento para leishmaniose não houve piora com continuação dos antirretrovirais, afastando a possibilidade de farmacodermia. Nesses pacientes, o aparecimento e a piora da lesão sugerem não ser devidos a imunodeficiência, pois, justamente ocorreram na fase inicial de recuperação da imunidade. Experimentalmente, Wolday *et al.* (1999) observaram que a queda rápida da carga viral do HIV resulta em recuperação da função do macrófago na infecção pela *Leishmania*. Se este fenômeno está implicado nas manifestações clínicas, é uma questão a ser estudada. Os dados sugerem, por outro lado, que com o aumento na circulação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, sensibilizados de novo ou de memória previamente sensibilizados por antígenos de *Leishmania sp.*, estabeleceriam uma resposta imune patogênica, levando à ulceração por agressão tecidual. A importância dos linfócitos T CD4⁺ na patogenia da lesão cutânea na leishmaniose já foi observada experimentalmente por Soong *et al.*, (1977) e Terabe *et al.* (2000).

Quanto à recidiva na LT, pouco sabemos do comportamento da LT causada por espécies do Novo Mundo em relação à recidiva em pacientes com HIV/AIDS. Os três pacientes vivos com LT apresentaram recidiva: um

com LC (paciente 4) e os dois pacientes com LCM com disseminação de lesões apresentaram recidiva localizada em genitais (paciente 1) e septo nasal (paciente 2). Formas recidivantes tegumentares têm sido descritas como complicação da infecção por *L. tropica* e os mecanismos que poderiam estar envolvidos nesta apresentação seriam a reativação de parasitos latentes, mudança no estado imune do hospedeiro e/ou uma infecção exógena (Puig e Pradinaud, 2003). Nos nossos pacientes excluimos a terceira hipótese por evidência epidemiológica e clínica.

Na LT não houve alterações laboratoriais importantes.

O tratamento realizado nesses pacientes foi com antimonial pentavalente e anfotericina B, como indicado pelo Ministério da Saúde. Independentemente do esquema de tratamento, todos eles responderam com melhora parcial ou resolução das lesões, porém, alterações na medicação foram freqüentes por efeitos tóxicos apresentados em 60% dos pacientes, (pancreatite, insuficiência renal e alterações de ritmo cardíaco), em dois deles, provavelmente associada à evolução para óbito. A freqüência de eventos tóxicos graves foi superior à apresentada por pacientes imunocompetentes em tratamento para leishmaniose tegumentar ou visceral, talvez pelo uso concomitante de outros medicamentos tóxicos e estado grave dos pacientes.

A paciente 5 com LCM respondeu pobremente aos tratamentos com antimonial pentavalente e anfotericina B, evoluindo com comprometimento de região perinasal; cabe anotar que foi modificada a dose terapêutica ante efeitos colaterais graves com antimonial pentavalente (arritmia) e

anfotericina B (insuficiência renal), provavelmente pela idade e comprometimento multisistêmico secundário à imunossupressão. Neste paciente, quando investigada a disseminação do parasito para vísceras, não foi encontrada evidência da sua presença em medula óssea, porém o aspirado foi coletado após ter sido administrada anfotericina lipossomal; tem sido demonstrado, por alguns autores, que 1.600 mg é uma dose suficiente para tratamento de leishmaniose visceral. Em relação à disseminação para pele, não foi possível realizar estudo complementar na biópsia de pápula torácica por insuficiência de material, nem biópsia das lesões genitais pelo grave estado da paciente no momento do aparecimento da lesão.

5.4 Mortalidade

No total, a taxa de mortalidade foi 40% (quatro de 10 pacientes), correspondendo a dois óbitos em cada grupo LV e LT respectivamente, porém, morte associada à leishmaniose propriamente dita podemos considerar apenas uma, cuja causa foi sangramento pulmonar e insuficiência respiratória aguda associada à tuberculose disseminada em um paciente com LV (paciente 9). Os outros três pacientes faleceram por complicações do tratamento e outras doenças associadas, possivelmente, sem ter a leishmaniose um papel fundamental. A taxa de mortalidade foi alta comparando a mortalidade com pacientes HIV negativos (7,5% a 10%) que apresentaram LV (WHO, 1990), porém é concordante com os dados da literatura que referem 57% no Mediterrâneo (Pintado *et al.* 2001).

5.5 Diagnóstico

5.5.1 Sorologia

Nos pacientes com LV na região do Mediterrâneo se observar sensibilidade baixa à maioria dos testes sorológicos para leishmanioses, sendo a positividade geralmente entre 40 e 60%, chegando em raras séries a 90%, (Desjeux, 1999; Deniau *et al.*, 2003). Contrastando com esses dados da literatura, encontramos na LV do nosso estudo 100% de positividade no teste ELISA com antígeno total de *L. major*-like e com títulos altos. Embora o número de casos tenha sido baixo, consideramos que a sorologia é uma ferramenta útil quando houver a suspeita de leishmaniose visceral em paciente imunocomprometidos pelo HIV. Há necessidade de prosseguimento da pesquisa ampliando o grupo, para se chegar a resultados com maior consistência.

Nos pacientes com LT, a positividade foi de 60% (três de cinco pacientes). Os dois casos com reação negativa corresponderam ao paciente com leishmaniose cutânea com úlcera única (paciente 4) e ao que teve um curto período de exposição dentro de área endêmica desenvolvendo leishmaniose mucosa e cutânea, com forma genital severa (paciente 3).

Analisando nossos dados com o que é relatado na literatura, notamos que, em geral, os pacientes que apresentaram sorologia positiva eram aqueles com exposição à leishmaniose provavelmente antes da aquisição do HIV, sendo longa a permanência em área endêmica de leishmaniose. Um paciente que referia curta exposição (15 dias) há dois anos teve sorologia negativa. Um fato que consideramos importante nos dados do Mediterrâneo é que 70% dos pacientes co-infectados com HIV e *Leishmania* eram

usuários de drogas endovenosas e, portanto, teriam provavelmente exposição episódica ao parasita por inoculação endovenosa.

Esses dados nos levam a especular que os pacientes que adquirem a leishmaniose posteriormente ao HIV, pela exposição não continuada ao parasito, não desenvolveriam uma resposta imune a antígeno novo, no caso com produção de anticorpos anti-*Leishmania*, devido ao comprometimento do sistema imunológico. Por outro lado, os pacientes com exposição à *Leishmania* por permanência prévia em área endêmica, independentemente da história de leishmaniose pregressa, teriam desenvolvido uma memória imunológica que garantiria a produção de anticorpos diante de um novo episódio de infecção ou de uma reativação. Veiga. (2003) demonstrou que a produção de anticorpos induzidos pela vacina contra hepatite B em pacientes HIV positivos é dependente do número de linfócitos T CD4⁺; assim pacientes imunocomprometidos com baixas contagens de linfócitos T CD4⁺ teriam menor chance de elaborar anticorpos quando desafiados por um antígeno "novo". Portanto podemos sugerir que o paciente deste estudo que referia contato por período curto com a área endêmica, há dois anos, provavelmente, já teria imunodeficiência importante.

5.6 Intradermoreação de Montenegro

O teste de Montenegro foi positivo nos três pacientes com leishmaniose tegumentar em que o teste foi realizado, com a ressalva de que em dois foi testado após o tratamento da leishmaniose. Em pacientes com LV o teste foi negativo como esperado. Poderíamos especular que a reposta de hipersensibilidade retardada estivesse presente ainda na vigência de uma imunodepressão predominantemente de células T CD4⁺, devido à presença de linfócitos T CD8⁺ de memória sensibilizados a antígenos de *Leishmania*, que tem sido associados à presença de lesão principalmente na leishmaniose mucosa, por uma atividade citotóxica específica (Da-Cruz *et al.*, 2002). Podemos concluir que este exame pode ser útil quando há suspeita de leishmaniose tegumentar ainda em pacientes com comprometimento da resposta imune com predomínio da depleção de linfócitos T CD4⁺, porém faltam dados para determinar sua sensibilidade nos pacientes co-infectados, além do grau de reatividade nos pacientes HIV positivos provenientes de área endêmica, sem leishmaniose. Os dados na literatura a esse respeito são escassos. A falta de antígeno padronizado e disponível comercialmente tem sido uma limitação para avaliar este teste em pacientes co-infectados (Deniau *et al.*, 2003).

5.7 Pesquisa do parasita

Houve dificuldade para isolar em cultura a *Leishmania* durante diagnóstico parasitológico na maioria dos pacientes. Naqueles com leishmaniose visceral, foi baixa a proporção de culturas positivas (uma de cinco) o que poderia ser explicada pelo uso de medicamentos com ação anti-*Leishmania* antes da coleta, freqüentemente prescritos por outras condições: anfotericina B, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, azitromicina entre outros. Isto teria implicações também na diminuição da carga parasitária dificultando a leitura dos esfregaços de medula óssea.

Nos pacientes com leishmaniose tegumentar a principal dificuldade foi a ausência de parasitos visíveis na pesquisa histopatológica direta e a dificuldade de distinção de fungos, especificamente *Histoplasma capsulatum*. Um dos pacientes foi tratado inicialmente como histoplasmose disseminada por esta razão e mesmo diante da sorologia positiva para leishmaniose pensou-se tratar de uma reação falso-positiva, diante de quadro atípico, mas posteriormente o diagnóstico foi retificado diante da cultura positiva para *Leishmania* de uma biópsia de pele. Todas as biópsias foram submetidas à pesquisa de antígenos pela imunohistoquímica.

A análise dos dez casos de co-infecção HIV-*Leishmania*, do presente estudo, permite-nos apontar algumas questões e sugerir algumas diretrizes para o diagnóstico desta condição patológica. O fato de ter conseguido identificar esses dez casos está ligado à busca ativa feita nos pacientes HIV positivos que tiveram algum contato com área endêmica e com ou sem sintomas sugestivos de leishmanioses. Se a busca ativa direcionada a

leishmaniose foi necessária, é porque por meios normais não se teria o diagnóstico firmado. Concluímos, portanto, que a leishmaniose na co-infecção é subdiagnosticada nos doentes HIV positivos, principalmente nos serviços onde o enfoque é dirigido ao tratamento desta infecção.

São várias as causas que levam ao subdiagnóstico e neste trabalho identificamos algumas delas: a) o fato de leishmaniose não fazer parte do diagnóstico diferencial de infecções intercorrentes nos pacientes HIV/AIDS; b) quadro clínico semelhante ou diferente das manifestações habituais de leishmanioses; c) quadro clínico semelhante ao de outras condições patológicas comumente associadas a HIV/AIDS, principalmente algumas infecções sistêmicas; d) não valorização devida da história de contato com área endêmica de leishmaniose que pode ser por um período curto de dias ou semanas. Contribuem ainda para o subdiagnóstico, mesmo quando a suspeita diagnóstica é levantada: a) a dificuldade em fazer diagnóstico etiológico da leishmaniose em pacientes que usam freqüentemente medicamentos, principalmente anti-fúngicos, com ação anti-*Leishmania*; b) profissional não alertado para procura de amastigota em esfregaço de medula óssea; c) não realização de testes sorológicos ou Montenegro pela crença de que esses testes serem pouco sensíveis ou negativos nos casos de co-infecção.

Acreditamos que a contribuição principal deste trabalho é a identificação desses elementos e com isso possibilitar o delineamento inicial de algumas diretrizes, principalmente alertando os médicos para esses aspectos para que o diagnóstico seja feito e que o tratamento correto seja instituído prontamente.

O prosseguimento deste trabalho trará, certamente, um conhecimento mais aprofundado dos aspectos estudados e de outros que, seguramente, contribuirão no tratamento dos pacientes com a co-infecção HIV/*Leishmania*.

6. CONCLUSÕES

a) - Pelos critérios clínicos, parasitológicos e sorológicos, dez casos de infecção por Leishmania sp em pacientes HIV/AIDS, foram identificados por busca ativa, sendo dez com LV e dez com LT.

b) - Encontro da maioria dos casos somente por busca ativa, sugere a existência de subdiagnóstico dessa co-infecção em nosso meio, sendo esse um dos fatores da não inclusão da leishmaniose como diagnóstico diferencial de infecções oportunistas nos pacientes com HIV.

c) - A manifestação clínica da LV semelhante à de outras doenças intercorrentes na AIDS e as manifestações atípicas da LT dificultam o diagnóstico de leishmanioses no HIV.

d) - Leishmaniose tegumentar pode apresentar-se como síndrome inflamatória da reconstituição imune.

e) - A maioria dos pacientes fez uso de medicamentos com alguma ação anti-*Leishmania*, possivelmente dificultando o diagnóstico etiológico de leishmanioses em pacientes HIV positivos.

f) - Testes sorológicos e reação de Montenegro contribuem no diagnóstico da leishmaniose em pacientes HIV positivos.

g) - O contato com área endêmica para leishmanioses, mesmo por um período de tempo curto, é um parâmetro importante para formular a hipótese diagnóstica de leishmaniose em pacientes HIV positivos.

7. ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO						
I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL 1. NOME DO PACIENTE : DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ? F ? DATA NASCIMENTO:/...../..... ENDEREÇO Nº APTO: BAIRRO: CIDADE CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) 2. RESPONSÁVEL LEGAL NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ? F ? DATA NASCIMENTO.:/...../..... ENDEREÇO: Nº APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONE: DDD (.....).....						
II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO POR <u>LEISHMANIA SP</u> EM PACIENTES COM HIV/SIDA ATENDIDOS NO INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS, E SUA CORRELAÇÃO COM ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS PESQUISADOR: Profa. Dra. Hiro Goto CARGO/FUNÇÃO: Professora INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL MEDICINA SÃO PAULO: 18.228 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Laboratório de Soroepidemiologia LIM- 38 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">SEM RISCO ?</td> <td style="text-align: center;">RISCO MÍNIMO ?</td> <td style="text-align: center;">RISCO MÉDIO ?</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">RISCO BAIXO X</td> <td style="text-align: center;">RISCO MAIOR ?</td> <td></td> </tr> </table> (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo) 4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos	SEM RISCO ?	RISCO MÍNIMO ?	RISCO MÉDIO ?	RISCO BAIXO X	RISCO MAIOR ?	
SEM RISCO ?	RISCO MÍNIMO ?	RISCO MÉDIO ?				
RISCO BAIXO X	RISCO MAIOR ?					

CARTA DE INFORMAÇÕES

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

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA.

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

1) é HIV positivo 2) Tem um fator de risco para padecer da infecção (morou ou provem de uma área onde ocorre esta doença, ou é usuário de drogas endovenosas) . Também pode ser seu caso, de apresentar sintomas clínicos ou exames laboratoriais que podem ser produzidos pela infecção por um parasito chamado Leishmania.

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

OS PROCEDIMENTOS. O estudo inclui:

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

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

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

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

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

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

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

IV - AS GARANTIAS.

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

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

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

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

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

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

Telefones de contato com os pesquisadores.

Dra. Maria Paulina Posada. CEL: (011) 9522-1377, e no IIER, Hospital Dia. tel: 3896-1213

Dr. Rodrigo Nascimento tel. 9318-1508, e no IIER, Hospital Dia. TEL: 3896-1213

Dr. Angelo Lauletta Lindoso tel. 3066-7027

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo B -

QUESTIONARIO
PROTOCOLO COINFECCAO HIV-LEISHMANIOSE

Nº _____

ETIQUETA

	A.End	A. Não End
Sintomático		
Assintom.		

Responsável

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

Internado andar: _____ Ambulatório infecto: _____ Ambulatório hemato: _____ Outro: _____

Data de preenchimento: _____ Data de internação: _____

Sexo: Fem. _____ Masc _____ Idade: _____ Data Nasc: ____/____/____

Naturalidade: _____ -- _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Telefones contato: (____) _____

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

1. _____ Est: _____ Ano: _____ Tempo _____ Área endêmica? _____

2. _____ Est: _____ Ano: _____ Tempo _____ Área endêmica? _____

3. _____ Est: _____ Ano: _____ Tempo _____ Área endêmica? _____

4. _____ Est: _____ Ano: _____ Tempo _____ Área endêmica? _____

5. _____ Est: _____ Ano: _____ Tempo _____ Área endêmica? _____

6. _____ Est: _____ Ano: _____ Tempo _____ Área endêmica? _____

Atual: _____ Est: _____ Tempo: _____ Área endêmica? _____

Área provável de infecção _____

Casos de Leishmaniose na comunidade: sim: _____ não: _____ ignora: _____

2) ANTECEDENTES

-HIV: sorologia (+) em data: ____/____/____ Classificação (CDC) atual: ____

2.1) FATORES DE RISCO PARA HIV

HSH: ____ HSM: ____ MSH: ____ MSM: ____ Promiscuidade: ____ Contato HIV (+): ____

Transfusão: ____ UDEV: ____ Desconhecido: ____ Outros: ____

2.2) PATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

2.2.1) CO-INFECÇÃO VIRAL: HCV ____ HBV ____ HTLV ____ Outro ____

2.2.2) DOENÇAS E MEDICAMENTOS PRÉVIOS (vide codificação inferior)

DOENÇA	DATA	MEDICAMENTO	TEMPO USO	OBS

CODIFICAÇÃO DE DOENÇAS

(1) C MV (2) Criptococose (3) Criptosporidíase (4) Esofagite por Cândida
 (5) Herpes Zóster (6) Histoplasmoze (7) Linfoma Não Hodgkin
 (8) Linfoma primário de Cérebro (9) LEMP (10) MAC (11) Pneumocistose
 (12) Neurotoxoplasmoze (13a) TB pulmonar (13b) TB ganglionar
 (13c) TB disseminada (14) S.Kaposi (15) Outras (especificar)
 (16) Neúma (0) Ignorado

CODIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS (Atenção aos provavelmente relacionados a Leishmaniose)

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

(1) AZT (2) DDI (3) DDC (4) D4T (5) 3TC (6) ABC (7) Nevirapina (8) Efavirenz

(14) Amprenavir (15) Hidroxiuréia (16) Kaletra (17) Outros (0) Não Usa

Número	Esquema (COD)	Início (data)	Tempo de Uso	Motivo de Troca
--------	---------------	---------------	--------------	-----------------

3.1) Todos os diagnósticos relacionados a episódio atual: (usar codificação acima)

DOENÇA (COD)	Nº	Data	Tratamento (COD)	Tempo (to)	Observações
--------------	----	------	------------------	------------	-------------

[illegible]

3.2) Contagem de CD4 /CD8 e Carga Viral

	DATA	CD 4	% CD 4	CD 8	% CD 8	REL	DATA	CV	LOG
INICIAL									
NADIR									
Prév. Evento 1									
Rel. Evento 1									
Pós ev. 1									

4) **DIAGNÓSTICO:**4.1) **LABORATÓRIO GERAL** (primeiro colhido após internação, episódio ou entrevista).

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

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

Outros: _____

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

No ep	Pre/pós	TIPO	COD. am	DA
-------	---------	------	---------	----

[illegible]

AMOSTRA	CÓD.	No. IIER	DATA	MÉTODO	RESULTADO	L (
---------	------	----------	------	--------	-----------	-----

[illegible]

CULTURA

Amostra: Sangue, AMO, Liq. Cavitarios, Bx.... **Médio:** NNN, Micobactérias, Fungos, Bactérias

[illegible]

OBS: _____

[illegible]

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

Leishmaniose: Não: ____ Sim: ____ Número de episódios: ____

Episódio 1: Data ____/____/____ Tipo: ____ Tratamento: Sim ____ Não ____

Droga: ____

Diagnóstico: Sorologia 1: ____ 2: ____ 3: ____

Pesquisa direta: ____ Resultado: ____

Cultura de: ____ Resultado: ____ Cura: Sim: ____ Não: ____

Obs: ____

Episódio 2: Data ____/____/____ Tipo: ____ Tratamento: Sim ____ Não ____ Droga: ____

Diagnóstico: Sorologia 1: ____ 2: ____ 3: ____

Pesquisa direta: ____ Resultado: ____

Cultura de: ____ Resultado: ____ Cura: Sim: ____ Não: ____

Obs: ____

Episódio 3: Data ____/____/____ Tipo: ____ Tratamento: Sim ____ Não ____ Droga: ____

Diagnóstico: Sorologia 1: ____ 2: ____ 3: ____

Pesquisa direta: ____ Resultado: ____

Cultura de: ____ Resultado: ____ Cura: Sim: ____ Não: ____

Obs: ____

6) QUADRO CLÍNICO**6.1) Manifestações Clínicas / Lab**

Febre ? ____ C Astenia ? Perda de peso ? ____ kg em ____

Icterícia ? Diarreia ? Disfagia/odinofagia? Dor Abdominal ? HVDA ?

Lesão cutânea ? Lesão mucosa ? Tosse? Pancito ? ou

(Anem ? Leuc ? Plaquetop ?)

Observação: ____

6.2) Exame Físico (medir na folha hepato/esplenomegalia na Linha média claviclar)
Peso: _____ Kg Hepatomegalia ? _____ cm Esplenomegalia ? _____ cm
Adenomegalia ? Cadeias _____
Lesão cutânea ? No. _____ Lesão mucosa ? local _____ Lesão genital ? _____
Observação: _____
6) DIAGNÓSTICO DEFINITIVO E TRATAMENTO INICIADO
6.1) LEISHMANIOSE. Sim _____ não _____ Episódio No _____
Primeiro episódio sim _____ não _____ Recaída sim _____ não _____
a) Visceral _____ Típica _____ Atípica _____
Órgãos _____
b) Tegumentar _____ Mucosa _____ No Lesões _____ Local _____

Cutânea _____ No Lesões _____ Local _____

Mucocutânea _____ No Lesões _____ Local _____
Disseminada _____
c) Mista (Visceral + Tegumentar) _____ (utilizar campo 1 e 2 para descrição)
Tratamento da Leishmaniose
a) Droga _____ dose _____ inicio ____/____/____ tempo _____
Finalizou? _____ Trocou? _____ motivo: _____
b) Droga _____ dose _____ inicio ____/____/____ tempo _____
Finalizou? _____ Trocou? _____ motivo: _____
c) Droga _____ dose _____ inicio ____/____/____ tempo _____
Finalizou? _____ Trocou? _____ motivo: _____

[illegible]

8. *REFERÊNCIAS*

Abajo P, Buezo GF, Fraga J, Anz J, Dauden E. Leishmaniasis and Kaposi's sarcoma in an HIV-infected patient. *Abbr: Am J Dermatopathol.* 1997; 19:101-3.

Altes J, Salas A, Riera M, Udina M, Galmes A, Balanzat J, Ballesteros A, Buades J, Salva F, Villalonga C. Visceral leishmaniasis: another HIV-associated opportunistic infection? Report of eight cases and review of the literature. *AIDS.* 1991; 5(2):201-7.

Alvar J, Blazquez J, Najera R. Association of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus infections. *J Infect Dis.* 1989; 160(3):560-1.

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

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

Autran B, Carcelaint G, Li TS, Gorochoy G, Blanc C, Renaud M, Durali M, Mathez D, Calvez V, Leibowitch J, Katlama C, Debre P. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol Lett*. 1999; 66(1-3):207-11.

Barbosa RN. *Co-infecção HIV-Leishmania em 10 anos, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas*. [monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; 2002.

Brasil, Ministério da Saúde, Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da Co-infecção Leishmania – HIV, 2003. Disponível em [www.saude.gov.br]. Acesso em 24 set. 2004.

Brasil, Ministério da Saúde, MS/PN-DST e Aids. Boletim epidemiológico da AIDS. ANO XVII nº01, 2004 - 01 à 52 Semanas epidemiológicas janeiro a dezembro de 2003. Disponível em [www.aids.gov.br]. Acesso em 14 mai. 2004.

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

Centro de Vigilância Epidemiológica “ Alexandre Vranjac” (CVE) Dados disponíveis por agravo. 2004. Disponível em [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/CVE_DAT.HTM].

Chicharro C, Alvar J. Lower trypanosomatids in HIV/AIDS patients. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97(Suppl 1):75-8.

Chicharro C, Jiménez MI, Alvar J. Iso-enzymatic variability of *Leishmania infantum* in Spain. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97(Suppl 1):57-64.

Colebunders R, Depratere K, Verstaeten T, Lambert J, Hauben E, van Marck E, Maurer T, Banuls A, Dujardin JC. Unusual cutaneous lesions in two patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1999. 41:847-50.

Conceição-Silva F, Dorea RC, Pirmez C, Schubach A, Coutinho SG. Quantitative study of *Leishmania braziliensis* reactive T cells in peripheral blood and in the lesions of patients with American mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Immunol*. 1990 Feb; 79(2):221-6.

Condom MJ, Clotet B, Sirera G, Milla F, Foz M. Asymptomatic leishmaniasis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1989; 111(9):767-8.

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

Da-Cruz AM, Bittar R, Mattos M, Oliveira-Neto MP, Nogueira R, Pinho-Ribeiro V, Azeredo-Coutinho RB, Coutinho, SG. T-Cell-Mediated Immune Responses in Patients with Cutaneous or Mucosal Leishmaniasis: Long-Term Evaluation after Therapy. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9(2): 251-6.

Davidson RN. Visceral Leishmaniasis in clinical practice. *J Infect.* 1999; 39:112-6.

Del Guidice P. Leishmania infection occurring in herpes zoster lesions in na HIV positive patient. *Br J Dermatol.* 1996; 135:1005-6.

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

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

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

Fernandez-Guerrero ML, Robles P, Rivas P, Mojer F, Muniz G, de Gorgolas M. Visceral leishmaniasis in immunocompromised patients with and without AIDS: a comparison of clinical features and prognosis. *Acta Trop.* 2004 Mar; 90(1):11-6.

Frances C, Merle Beral H, Franceschini P, Lessana-Leibowitch M, Escande JP. Kala-azar in immunosuppressed patients. Apropos of a case disclosed by skin lesions. *Presse Med.* 1984; 13(40):2433-6.

Fuzibet JG, Marty P, Taillan B, Bertrand F, Pras P, Pesce A, LeFichoux Y, Dujarin P. Is Leishmania infantum an opportunistic parasite in patients with anti-human immunodeficiency virus antibodies? *Arch Intern Med.* 1988; 148(5):1228.

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

Gramiccia M. The identification and variability of the parasites causing leishmaniasis in HIV-positive patients in Italy. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003; 97(Suppl 1):65-73.

Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2:494-501.

Jimenez MI, Lopez-Velez R, Molina R, Canavate C, Alvar J. HIV co-infection with a currently non-pathogenic flagellate. *Lancet.* 1996;3 47(8996):264-5.

Kubar J, Marty P, Lelievre A, Quaranta JF, Staccini P, Caroli-Bosc C, Le Fichoux Y. Visceral leishmaniasis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. *AIDS.* 1998; 12(16):2147-53.

Laguna F, García-Samaniego J, Soriano V, Valencia E, Redondo C, Alonso MJ, González-Lahoz JM. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients, report of five cases and review. *Clin Inf Dis.* 1994; 19:48-53.

Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, Polo R, Verdejo J, Jimenez MI, Martinez P, Martinez ML, Gonzalez-Lahoz JM. Visceral Leishmaniasis in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997; 16:898-903.

Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97(Suppl 1):135-42.

Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS.* 2001;15(Suppl 2):S11-5.

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

López-Vélez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003 Oct; 97(Suppl 1): 143-7.

Lyons S, Veeken H, Long J. Visceral leishmaniasis and HIV in Tigray, Ethiopia. *Trop Med Int Health.* 2003; 8:733-9.

Masseo A, Raimo C, Foti G, Pellicano S, Foti N. Visceral leishmaniasis as an opportunistic infection. Our experience. *Minerva Med.* 1989; 80(3):303-4.

Medrano FJ, Canavate C, Leal M, Rey C, Lissen E, Alvar J. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 ;59(1):155-62.

Molina R, Gardoni L, Alvar J. HIV and the transmission of *Leishmania*. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003 Oct; 97(Suppl 1):3-15.

Montalbán C, Calleja JL, Erice A, Laguna F, Clotet B, Podzamczar D, Cobo J, Mallolas J, Yebra M, Gallego A. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Co-operative Group for the Study of Leishmaniasis in AIDS. *J Infect.* 1990; 21(3):261-70.

Nicodemo EL, Goto H, Corbett CEP, Duarte MIS. *Comprometimento hepático na leishmaniose visceral humana: estudo dos parâmetros laboratoriais.* XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Manaus, AM, Fev. 28 - Mar. 3, 1988. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1988 ; 21(Suppl.):111. [Abstract. 221]

Olivier M, Badaro R, Medrano FJ, Moreno J. The pathogenesis of Leishmania/HIV co-infection: cellular and immunological mechanisms. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003; 97(Suppl 1):79-98.

Pierrin C, Taillan B, Hofman P, Monadin V, Lê Fichoux Y, Michiels JF. Atypical cutaneous histological features of visceral leishmaniasis in acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1995. 17:145-50.

Pineda JA, Gallardo JA, Macias J, Delgado J, Regordan C, Morillas F, Relimpio F, Martin-Sanchez J, Sanchez-Quijano A, Leal M, Lissen E. Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients in southern Spain. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(9):2419-22.

- Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected and Non-HIV-infected Patients: A comparative study. *Medicine* (Baltimore). 2001; 80:54-73.
- Postigo C, Llamas R, Zarco C, Rubio R, Pulido F, Costa JR, Iglesias L. Cutaneous lesions in patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. *J Infect*. 1997. 35:265-8.
- Pratlong F, Dereure J, Deniau M, Marty P, Faraut-Gambarelli F, Dedet JP. Enzymatic polymorphism during Leishmania/HIV co-infection: a study of 381 Leishmania strains received between 1986 and 2000 at the international cryobank in Montpellier, France. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97(Suppl 1): 47-56.
- Puig L, Pradinaud R. Leishmania and HIV co-infection: dermatological manifestations. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97(Suppl 1):107-14.
- Rabello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003 Oct; 97(Suppl 1):17-28.
- Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect*. 2004 Feb; 80(1):12-7.
- Romeu J, Milla F, Battle M, Sirera G, Ferrandiz C, Carreres A, Condom MJ, Clotet B. Visceral leishmaniasis involving lung and a cutaneous Kaposi's Sarcoma lesion. *IDS*. 1991; 5:1272.

Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Reynes J, Pratlong F, Lefeullade A, Jauber D, Boulat O, Dereure J, Gambarelli F, Gastaut JÁ, Dujardin P, Dellamonica P, Cassuto JP. Visceral leishmaniasis and HIV co-infection in southern France. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995; 89:159-62.

Rosenthal E, Marty P, Pesce A. Leishmania in bronchoalveolar lavage. *Ann Int Med.* 1991; 114: 1064-5.

Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, Pradier C, Ceppi C, Gastaut JA, Le Fichoux Y, Cassuto JP. HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(4):1093-5.

Russo R, Laguna F, Lopez-Velez R, Medrano FJ, Rosenthal E, Cacopardo B, Nigro L. Visceral leishmaniasis in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003; 97(Suppl 1): 99-105.

Schillig HDFH, Schoone GJ, Kroon CCM. *Development of a freeze-dried antigen for the diagnosis of visceral Leishmaniasis.* Annals p-9. (Presented at XI International Congress of Protozoology. ICOP; 2001 Jul 15-19, Salzburg – Austria. [Abstracts].

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

Silva, Pacheco RS, Gonrijo CMF, Carvalho IR, Brazil RP. Visceral Lishmaniasis caused by Leishmania (V) brasiliensis in a paciente infected with HIV. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002; 44:140-5.

Soong L, Chang C-H, Sun J, Longley Jr J, Ruddle NH, Flavell RA and McMahon-Pratt D. Role of CD4+ cells in pathogenesis associated with *Leishmania amazonensis* infection. *J Immunol.* 1997; 158: 5374-83.

Terabe M, Kuramochi T, Ito M, Hatabu T, Sanjoba C, Chang KP, Onodera T, Matsumoto Y. CD4(+) cells are indispensable for ulcer development in murine cutaneous leishmaniasis. *Infect Immun.* 2000; 68(8): 4574-7.

Veiga AP. *Avaliação da restauração imune pela resposta vacinal anti-vírus da hepatite B e a quantificação de linfócitos T CD4+ virgens e de memória em pacientes infectados pelo HIV sob terapia anti-retroviral* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

Wolday D, Berhe N, Akuffo H, Britton S. Leishmania-HIV interaction: immunopathogenic mechanisms. *Parasitol Today.* 1999; 15(5):182-7.

World Health Organisation. Control of the Leishmaniases. WHO tech. Rep. Ser. 1990; No. 701, p111.

World Health Organisation. *Leishmania/HIV co-infection: Epidemiological analysis of 692 retrospective cases*. WHO, Weekly Epidemiological Record. Feb 1997; 72: 49-56.

World Health Organisation. Report on the third consultative meeting on leishmania/HIV co-infections, held in Mahon (Spain). Document WHO/CTD/LEISH. Geneva: WHO; 1998.

World Health Organisation. The Leishmaniases and Leishmania/HIV co-infections. Fact Sheet N° 116. WHO, 2000.

Yebra M, Segovia J, Manzano L, Vargas JÁ, Bernaldo de Quiros L, Alvar J. Disseminated-to-skin Kala-azar and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1988. 108:490-1.