



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

GUILHERME ALVES DE LIMA HENN

CARACTERIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES COINFECTA-
DOS POR HIV E FATORES ASSOCIADOS A ÓBITO E RECIDIVA

FORTALEZA

2016

GUILHERME ALVES DE LIMA HENN

CARACTERIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES COINFECTADOS POR HIV E FATORES ASSOCIADOS A ÓBITO E RECIDIVA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Mônica Cardoso Façanha

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

H442c

Henn, Guilherme Alves de Lima.

Caracterização da leishmaniose visceral em pacientes coinfetados por HIV e fatores associados a óbito e recidiva/ Guilherme Alves de Lima Henn. – Fortaleza, 2016.
140 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2016.

Orientação: Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha.

1. Leishmaniose Visceral. 2. HIV. 3. Coinfecção. 4. Recidiva. 5. Morte. I. Título.

CDD 616.9364

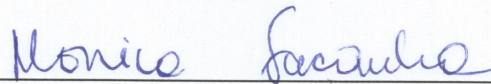
GUILHERME ALVES DE LIMA HENN

CARACTERIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES COINFECTADOS POR HIV E FATORES ASSOCIADOS A ÓBITO E RECIDIVA

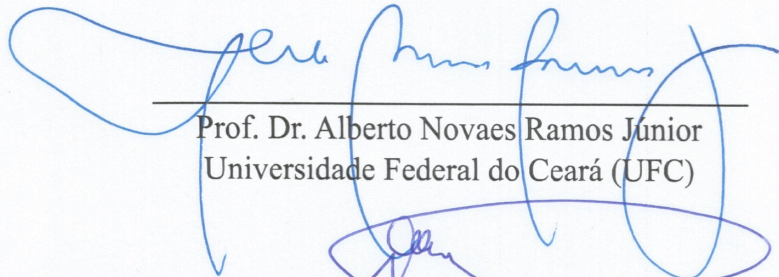
Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

Aprovada em: 29/02/2016


BANCA EXAMINADORA



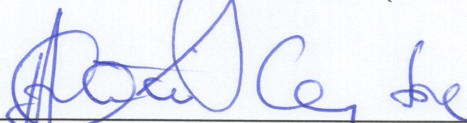
Prof^a. Dr^a. Mônica Cardoso Façanha (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)



Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pacientes, razão de todo o meu esforço e a quem eu emprego meu mais profundo respeito.

AGRADECIMENTOS

A Deus, princípio e fim de tudo nesta vida.

Aos meus pais, Aquilles e Norma, por serem minhas referências em tudo.

Aos meus irmãos, Emanuel e Gustavo, por me ensinarem os caminhos da ciência.

À minha esposa, Natália, por me ofertar, gratuitamente, todo o amor que existe abaixo do sol.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Mônica Façanha, pela paciência e serenidade ao me guiar pelos caminhos corretos ao longo da jornada.

Aos professores do Programa de Mestrado em Saúde Pública/UFC, pelos ensinamentos dos últimos dois anos.

Aos Profs. Drs. Alberto Novaes, Keny Colares e Anastácio Queiroz, pela disponibilidade e cooperação.

Aos meus colegas de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Ao Dr. Rafael Sucupira, pelas valiosíssimas e oportunas sugestões em relação à análise estatística.

À Dr^a Lorena Mendes e aos acadêmicos Bárbara Pontes, Anderson Alberto e João Gabriel, sem os quais este trabalho teria sido impossível.

Aos funcionários do ambulatório e do SAME do Hospital São José, por terem viabilizado a estrutura necessária para a execução do projeto.

“Se, querendo partir uma pedra, bateste nela cem vezes e nada conseguiste, e, se na centésima primeira vez a pedra se rompeu, não foi esta batida que conseguiu o que querias, mas as cem primeiras”

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é endêmica em 70 países, dentre eles o Brasil, e o estado do Ceará se destaca pelo grande número de casos notificados. Sabe-se que a infecção por *L. infantum* acelera a evolução para aids, enquanto a imunossupressão causada por HIV permite a replicação descontrolada do parasito. Contudo, não estão claros quais os fatores associados a desfechos desfavoráveis para a coinfeção. Este estudo objetivou descrever a apresentação clínico-laboratorial de pacientes com coinfeção LV-HIV e identificar potenciais fatores associados a recidiva e óbito. Foram arrolados pacientes com diagnóstico de LV acompanhados no Hospital São José, Fortaleza-CE, entre julho de 2010 e dezembro de 2013. Variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com coinfeção LV-HIV foram comparadas com um grupo controle de pacientes com LV não-coinfectados. Os desfechos e os fatores associados a recidiva e óbito após um ano do tratamento foram avaliados, para o grupo HIV-positivo, por meio de coorte retrospectiva. Foram incluídos 81 pacientes HIV-positivos e 365 controles HIV-negativos. Verificou-se que indivíduos com LV coinfectados por HIV utilizam drogas lícitas e ilícitas mais frequentemente; se apresentam menos comumente com febre, adinamia, anorexia, icterícia e edema e têm mais diarreia; anemia e linfopenia são mais pronunciadas e AST e bilirrubina direta são menos elevadas. A sensibilidade do anti-rK39 foi menor nesse grupo. A infecção por HIV aumentou em 26 vezes a chance de recidiva e o momento crítico para se modificar a história natural da coinfeção pareceu ser o primeiro episódio de LV. Sintomas há mais de 6 meses, diarreia e contagem de linfócitos T CD₄ menor que 200 células/mm³ se associaram a maior chance de recidiva, enquanto hipoalbuminemia, plaquetopenia, candidíase oral/esofágica e tuberculose concomitantes à LV foram associados a óbito. Tabagismo e residência no interior do Ceará também se associaram à ocorrência de desfechos desfavoráveis. Contagem de linfócitos T CD₄ superior a 350 células/mm³ e uso de anfotericina B desoxicolato foram fatores protetores. Recomenda-se aumentar a suspeição clínica para LV em indivíduos infectados por HIV, de forma a diagnosticá-los e tratá-los mais precocemente e evitar evolução para recidiva ou óbito.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral, HIV, Coinfeção, Recidiva, Morte

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis (VL) is endemic in 70 countries, including Brazil, and Ceará stands out for the large number of reported cases. It is known that *L. infantum* infection accelerates progression to AIDS while immunosuppression caused by HIV allows uncontrolled replication of the parasite. However, it is not clear what factors are associated with unfavorable outcomes for coinfection. This study aimed to describe clinical and laboratory presentation with VL-HIV coinfection and to identify potential factors associated with relapse and death. VL patients were enrolled from São José Hospital, Fortaleza-CE, between July 2010 and December 2013. Epidemiological, clinical, laboratory and treatment variables of patients with VL-HIV coinfection were compared with a control group of patients with non-coinfected VL. Outcomes and associated factors for relapse and death after one year of treatment were evaluated for the HIV-positive group, through retrospective cohort. Eighty-one HIV-positive patients and 365 HIV-negative controls were included. It was found that individuals with VL coinfecting by HIV were licit and illicit drug-users more often; they presented less commonly with fever, malaise, anorexia, jaundice and edema and had more diarrhea; anemia and lymphopenia were more pronounced and AST and conjugated bilirubin were lower. Anti-rK39 sensitivity was lower in this group. HIV infection increased 26 times the chance of relapse and the first episode of kala-azar appeared to be the critical moment to modify the natural history of coinfection. Symptoms for more than six months, diarrhea and T CD4 cell count less than 200/mm³ were associated with greater chance for relapse, while hypoalbuminemia, thrombocytopenia, and oral/esophageal candidiasis or tuberculosis previous or concomitant to VL were associated with death. Smoking and residence in the countryside were also associated with occurrence of unfavorable outcomes. T CD4 cell count above 350/mm³ and use of amphotericin B deoxycholate were protective factors. It is recommended to increase clinical suspicion for VL in HIV-infected individuals in order to diagnose and treat them as early as possible and avoid progression to relapse or death.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, HIV, Coinfection, Relapse, Death

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estado de endemicidade de LV no mundo (2012).....	10
Figura 2 - Distribuição de casos de LV nas Américas segundo nível administrativo (2013).....	11
Figura 3 - Escore prognóstico clínico-laboratorial para pessoas maiores de 2 anos com LV.....	18
Figura 4 - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral e nível de evidência.....	23
Figura 5 - Taxas de mortalidade ajustadas por idade (mortes por 1 milhão de habitantes) relacionadas à coinfeção LV-HIV no Brasil, 2000-2011.....	26
Figura 6 - Diagrama representativo do desenho do estudo.....	35
Figura 7 - Rotina de atendimento a pacientes com leishmaniose visceral no Hospital São José (2016).....	36
Figura 8 - Processo de seleção da amostra do estudo.....	46
Figura 9 - Mudanças na terapia inicial do grupo LV e droga substituta (HSJ, 2010-2013).....	55
Figura 10 - Mudanças na terapia inicial do grupo LV-HIV e droga substituta (HSJ, 2010-2013).....	56
Figura 11 - Pacientes com recidivas e número total de recidivas após o primeiro episódio de LV, segundo status de infecção por HIV, independente do tempo de seguimento (HSJ, 2010-2013).....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	47
Tabela 2 - Hábitos e comorbidades dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	48
Tabela 3 - Apresentação clínica do primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	50
Tabela 4 - Sítios de hemorragias no primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	51
Tabela 5 - Exames laboratoriais do primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	53
Tabela 6 - Droga inicial prescrita para o primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	54
Tabela 7 - Número de pacientes do grupo LV-HIV com doenças oportunistas segundo a relação temporal com a leishmaniose.....	60
Tabela 8 - Contagem de células T CD ₄ e dosagem de carga viral plasmática do HIV anteriores, posteriores e mais próximas ao diagnóstico da LV dos pacientes do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).....	61
Tabela 9 - Doses prescritas para profilaxia secundária no grupo LV-HIV e adesão dos pacientes ao esquema prescrito (HSJ, 2010-2013).....	69
Tabela 10 - Desfechos dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV até e após um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).....	71
Tabela 11 - Tempo decorrido (meses) entre o diagnóstico do primeiro episódio de LV e os desfechos desfavoráveis, segundo status de infecção por HIV, até e após um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).....	72
Tabela 12 - Estratificação dos desfechos segundo contagem de células T CD ₄ mais próxima ao diagnóstico da LV.....	73
Tabela 13 - Comparação da apresentação clínica do primeiro episódio e recidivas do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).....	76

Tabela 14 - Comparação dos exames laboratoriais do 1º episódio e recidivas do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).....	78
Tabela 15 - Associação de coinfeção por HIV com os desfechos do primeiro episódio de LV (HSJ, 2010-2013).....	81
Tabela 16 - Variáveis potencialmente associadas a recidiva após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV, selecionadas para análise multivariada (HSJ, 2010-2013).....	82
Tabela 17 - Variáveis potencialmente associadas a óbito após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV, selecionadas para análise multivariada (HSJ, 2010-2013).....	83
Tabela 18 - Variáveis potencialmente associadas a desfechos desfavoráveis após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV, selecionadas para análise multivariada (HSJ, 2010-2013).....	84
Tabela 19 - Fatores associados de forma independente a recidiva após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).....	85
Tabela 20 - Fatores associados de forma independente a óbito após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).....	85
Tabela 21 - Fatores associados de forma independente a desfechos desfavoráveis após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).....	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Proporção de mudança de terapia inicial e seus motivos, segundo droga prescrita e status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	57
Gráfico 2 -	Medianas de doses acumuladas de anfotericina B em terapia inicial para pacientes com LV, segundo formulação da droga e infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).....	58
Gráfico 3 -	Diagrama de dispersão da contagem de células T CD ₄ dos pacientes do grupo LV-HIV, antes e após o diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).....	62
Gráfico 4 -	Diagrama de caixas da contagem de células T CD ₄ dos pacientes do grupo LV-HIV, antes e após o diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).....	63
Gráfico 5 -	Diagrama de caixas do logaritmo de carga viral dos pacientes do grupo LV-HIV, antes e após o diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).....	64
Gráfico 6 -	ITRN em uso pelos pacientes do grupo LV-HIV na ocasião do diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).....	66
Gráfico 7 -	ITRNN, IP/r e II em uso pelos pacientes do grupo LV-HIV na ocasião do diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).....	67
Gráfico 8 -	Motivos para mudança de TARc nos pacientes do grupo LV-HIV na ocasião do diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).....	68
Gráfico 9 -	Frequência de administração das drogas de profilaxia secundária para o grupo LV-HIV após o primeiro episódio de LV (HSJ, 2010-2013).....	70
Gráfico 10 -	Curvas de sobrevida dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV, considerando pacientes vivos em um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).....	74
Gráfico 11 -	Curvas de sobrevida dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV, considerando pacientes vivos e sem recidiva em um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).....	74
Gráfico 12 -	Distribuição dos desfechos dos pacientes do grupo LV-HIV após 1º episódio e recidivas de LV (HSJ, 2010-2013).....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
AmB	Anfotericina B
ARV	Antirretroviral
AST	Aspartato aminotransferase
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AZT	Zidovudina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CL-AmB	Anfotericina B, Complexo Lipídico
d4T	Estavudina
D-AmB	Anfotericina B, Desoxicolato
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
ddI	Didanosina
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
EFV	Efavirenz
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio de Imunoabsorbância Ligado a Enzima)
EUA	Estados Unidos da América

GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (Terapia Antirretroviral Altamente Potente)
HEMOCE	Hemocentro do Ceará
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Adquirida)
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen, Class DR</i> (Antígeno Leucocitário Humano, Classe DR)
HSJ	Hospital São José
IFI	Imunofluorescência Indireta
IFN- γ	Interferon-gama
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assay</i> (Ensaio de Liberação de Interferon-gama)
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
ITRN	Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleos(t)ídeo
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
L-AmB	Anfotericina B, Lipossomal
LPS	Lipopolissacarídeo
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
LT	Leishmaniose Tegumentar

LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de chances)
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia de Polimerase)
PVHA	Pessoas vivendo com HIV e aids
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucleico)
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARc	Terapia Antirretroviral combinada
TB	Tuberculose
TDF	Tenofovir
Th-1	<i>T helper-1</i> (T auxiliar 1)
Th-2	<i>T helper-2</i> (T auxiliar 2)
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> (Fator de Necrose Tumoral alfa)
T-reg	T regulatório
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Epidemiologia da Leishmaniose Visceral	10
1.2	Etiologia	12
1.3	Imunopatogênese	13
1.4	Apresentação clínico-laboratorial clássica da LV	16
1.5	Diagnóstico	18
1.6	Tratamento	20
1.7	Prognóstico	22
1.8	Particularidades da coinfeção LV-HIV	24
1.9	Justificativa do estudo	31
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo geral	33
2.2	Objetivos específicos	33
3	METODOLOGIA	34
3.1	Desenho do estudo.....	34
3.2	Local do estudo.....	35
3.3	População do estudo.....	37
3.4	Delineamento do estudo.....	37
3.5	Fontes de dados e variáveis do estudo.....	40
3.6	Variáveis.....	41
3.7	Controle de qualidade.....	44
3.8	Análise estatística.....	44
3.9	Aspectos éticos.....	45

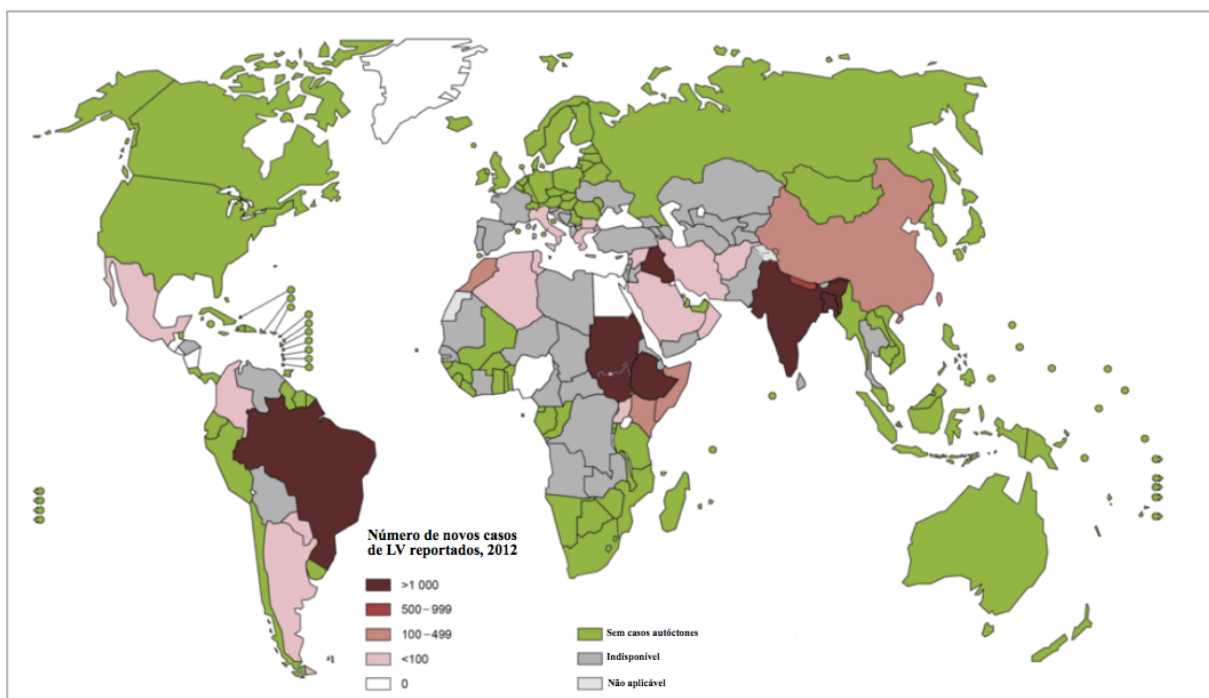
4	RESULTADOS.....	46
4.1	Dados epidemiológicos.....	47
4.2	Dados clínicos.....	48
4.3	Exames laboratoriais.....	52
4.4	Tratamento.....	54
4.5	Características dos pacientes coinfectados.....	59
4.6	Desfechos.....	71
4.7	Fatores associados aos desfechos desfavoráveis.....	81
5	DISCUSSÃO.....	86
6	CONCLUSÕES.....	109
7	RECOMENDAÇÕES.....	110
	REFERÊNCIAS.....	112
	APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS PRÉ-TRATAMENTO... 	127
	APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS DE PACIENTES HIV-NEGATIVOS.....	130
	APÊNDICE C - FICHA DE COLETA DE DADOS DE PACIENTES HIV-POSITIVOS.....	132
	APÊNDICE D - FICHA DE COLETA DE DADOS DE RECIDIVAS.....	136
	ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HSJ.....	138

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Leishmaniose Visceral

As leishmanioses são doenças parasitárias de importância mundial e compreendem duas formas clínicas: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LT), cujo nome deriva da localização geográfica em que é mais frequente (América Latina) e se apresenta com acometimento cutâneo ou de mucosas (isoladamente ou em associação); e a Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como calazar, caracterizada por parasitismo de órgãos como fígado, baço e medula óssea. Apesar de ser a forma mais frequente, a LT raramente leva ao óbito; a LV representa a forma clínica mais grave e de maior importância global devido à elevada morbimortalidade e aos custos implicados em seu diagnóstico e tratamento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2015, que ocorram 300 mil casos e pelo menos 20 mil mortes por LV no mundo anualmente. Setenta países são considerados endêmicos para a doença, mas apenas seis são responsáveis pelo registro de mais de 90% dos casos: Índia, Bangladesh, Etiópia, Sudão, Sudão do Sul e Brasil (FIGURA 1). A LV faz parte do rol de doenças negligenciadas da OMS (WHO, 2015b).

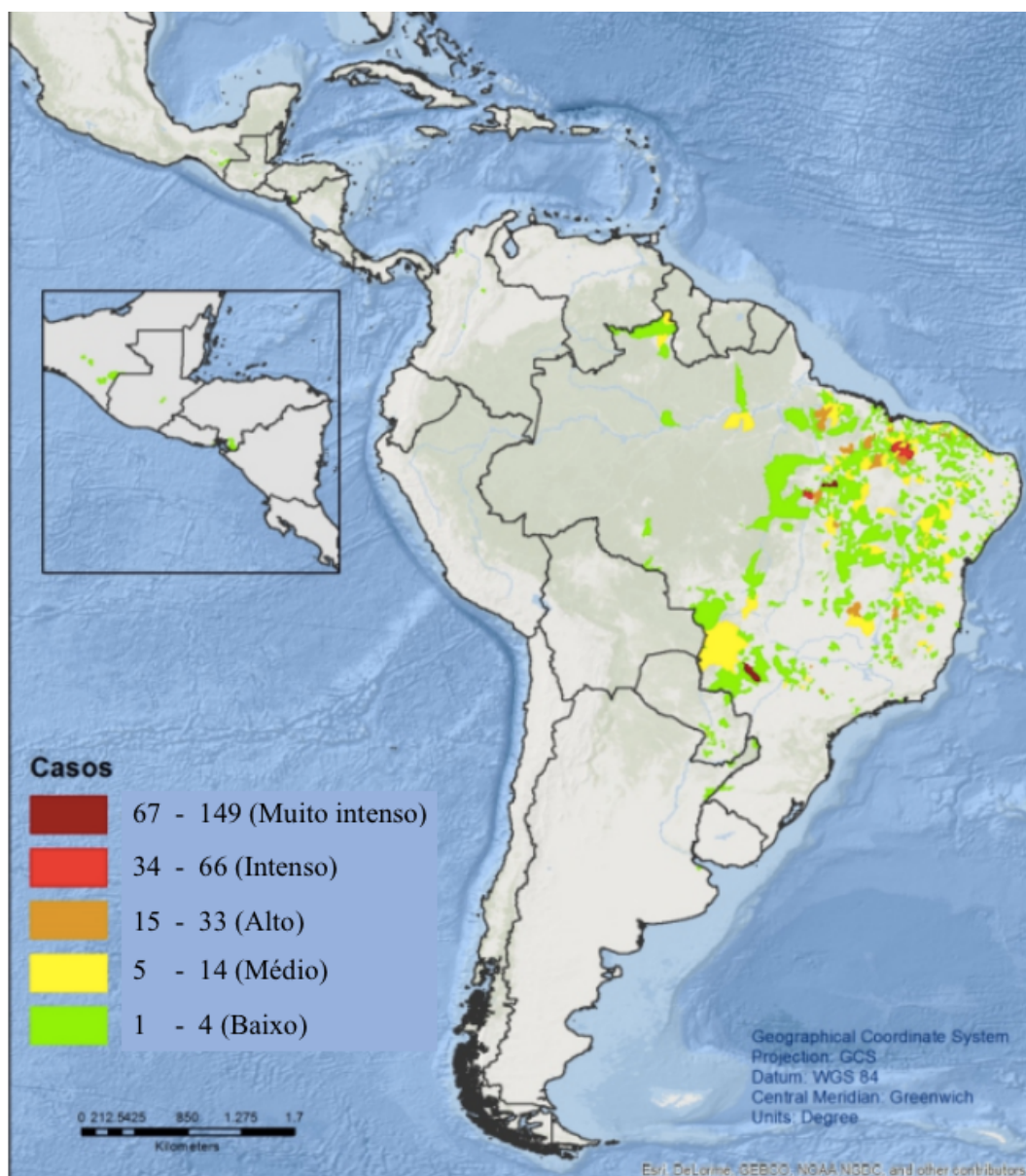
Figura 1 - Estado de endemicidade de LV no mundo (2012).



Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde, 2012.

Entre 2001 e 2011, 38.808 casos de calazar foram notificados nas Américas. Doze países registraram casos autóctones, e o Brasil foi responsável por 96% deste total, com incidência de 4,35 casos/100 mil habitantes em 2013 (FIGURA 2) (LINDOSO *et al.*, 2014; PAHO, 2015). A doença é relatada em território brasileiro desde 1913, já tendo sido notificada em 26 unidades da federação (apenas o Acre não tem casos), das quais 18 têm registrado casos anuais desde 2007 (BRASIL, 2006b, 2015). Segundo o Ministério da Saúde (MS), entre 2001 e 2013 sete estados (Ceará, Minas Gerais, Maranhão, Bahia, Piauí, Tocantins e Pará) foram responsáveis por aproximadamente 75% dos registros. No mesmo período, 3.058 indivíduos evoluíram para óbito e tiveram LV como causa básica (letalidade de 6,5%) (BRASIL, 2016a).

Figura 2 - Distribuição de casos de LV nas Américas segundo nível administrativo (2013).



Fonte: Adaptado de Organização Panamericana da Saúde, 2013.

Desde a década de 1980, a crescente migração de indivíduos das zonas rurais para a periferia das grandes cidades levou a mudanças epidemiológicas significativas na notificação de casos de LV, que passou a assumir caráter urbano (BRASIL, 2006b). A existência de grande número de cães, a pobreza, as condições precárias de saneamento e habitação e o clima propício para o desenvolvimento e multiplicação dos vetores são fatores que têm sido apontados como responsáveis para a alta prevalência da doença e sua tendência de expansão no país. Tal fenômeno tem se verificado em estados das regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte (a última em menor proporção): na década de 1990 quase 90% dos casos brasileiros se concentravam na região Nordeste, valor que caiu para aproximadamente 50% em 2007 (MARTINS-MELO *et al.*, 2014b; WERNECK, 2010). Além do aumento do número de casos, maior mortalidade atribuível à doença também tem sido apontada nas regiões Norte, Sudeste e Nordeste (MARTINS-MELO *et al.*, 2014b).

Nos últimos anos, o estado do Ceará tem sido a unidade da federação com o maior número de notificações de LV. No período compreendido entre 2007 e 2013, o estado registrou 3.855 casos da doença (14,7% dos casos brasileiros). No mesmo período, registraram-se 214 óbitos relacionados à doença (letalidade de 5,5%) (BRASIL, 2016a). Artigo recente que analisou dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), relatou coeficiente de incidência de 6,1 casos/100 mil habitantes, com notificações em 162 dos 184 municípios. A cidade de Fortaleza foi responsável pela notificação de 51,4% dos casos do estado entre 2007 e 2011 (CAVALCANTE; VALE, 2014).

1.2 Etiologia

Os agentes causadores do calazar são protozoários do gênero *Leishmania*, que fazem parte da família *Trypanosomatidae* e se dividem em três subgêneros, dos quais apenas *Leishmania* e *Viannia* interessam à parasitologia humana. São organismos unicelulares dimórficos, de ciclo de vida heteroxênico, se apresentando sob a forma flagelada (promastigota) nos vetores e sob a forma amastigota nos hospedeiros vertebrados. Os vetores são insetos da família dos flebotomíneos, e se distribuem nas áreas temperadas e intertropicais do globo. No Brasil, a principal espécie implicada é *Lutzomyia longipalpis* (GRIMALDI; TESH, 1993). Os hospedeiros primários são mamíferos, dentre os quais se destacam os canídeos e os humanos. Os

cães são os principais reservatórios de *Leishmania* e têm grande importância no ciclo de transmissão para os humanos por deterem grande densidade de amastigotas na derme e podem permanecer assintomáticos por longos períodos, mesmo com infecção ativa (DANTAS-TORRES, 2007).

Leishmania é parasito das células do sistema mononuclear-fagocitário, com tendência de concentração nos tecidos e órgãos em que abundam os macrófagos. Desta feita, o tropismo da espécie infectante é um dos principais responsáveis por determinar a forma clínica apresentada pelo hospedeiro. As espécies viscerotrópicas, causadoras de LV, fazem parte do subgênero *Leishmania* e compõem o complexo *Leishmania donovani*. Deste complexo emergem duas espécies, a saber: *L. (L.) donovani* e *L. (L.) infantum* (subespécies *infantum* e *chagasi*). No continente americano o agente causador do calazar é *L. (L.) infantum chagasi* (ALVAR *et al.*, 2008; BRASIL, 2006b; LUKES *et al.*, 2007; SCHONIAN; CUPOLILLO; MAURICIO, 2012). Apesar do tropismo, *L. infantum* é eventualmente isolada de lesões cutâneas de pacientes infectados por HIV (BOSCH *et al.*, 2002; GONZALEZ-BEATO *et al.*, 2000), e espécies dermatotrópicas já foram identificadas como causa de doença visceral em indivíduos com aids (BARRAL *et al.*, 1991; SILVA *et al.*, 2002).

1.3 Imunopatogênese

A possibilidade de um indivíduo desenvolver LV após a infecção inicial depende basicamente da qualidade da resposta imune elaborada contra o parasito; a suscetibilidade é multifatorial e os determinantes da evolução são complexos e muito estudados, mas apenas parcialmente compreendidos. Sabe-se que apenas uma fração das pessoas imunocompetentes infectadas por *L. infantum* desenvolve a doença; um estudo realizado em 2004 em área endêmica no nordeste do estado de São Paulo estimou que 12-20% dos indivíduos infectados evoluiriam para LV clinicamente ativa (BARÃO *et al.*, 2007). A capacidade do organismo em controlar a replicação do parasito e permanecer assintomático se repete em outras doenças causadas por tripanossomatídeos e tem sido estudada, recebendo a designação “tripanotolerância” (BERTHIER *et al.*, 2016).

Estudos mostram evidências de que características genéticas desempenham papel significativo para o processo de suscetibilidade/resistência à doença. Mutações no gene

SLC11A1, localizado no cromossomo 2q35, são relacionadas à rápida replicação do parasito no fígado nas primeiras semanas de infecção em modelos murinos (BUCHETON, *et al.*, 2003b). Essas mesmas mutações também são historicamente ligadas a suscetibilidade a outras doenças causadas por microorganismos intracelulares obrigatórios (*Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*) (BUCHETON *et al.*, 2003b; CROCKER; BLACKWELL; BRADLEY, 1984; VIDAL *et al.*, 1995). Estudos em famílias do Sudão identificaram um *locus* no cromossomo 22q12 que contém um polimorfismo do gene IL2RB (BUCHETON *et al.*, 2003a). Sugeriu-se que a presença desse polimorfismo poderia estar relacionada à anergia de células T tipicamente encontrada em pacientes com LV, cujo mecanismo seria a produção deficiente de IL-2 diante da infecção (BERTHIER, 2016; BUCHETON *et al.*, 2007). Outros genes que codificam proteínas que funcionam como fatores líticos para a membrana dos tripanossomatídeos também se localizam no cromossomo 22q12, o que tem aumentado o interesse no estudo deste cromossomo (SAMANOVIC *et al.*, 2009).

As pesquisas de imunopatogênese em modelos animais de LV mostram que o perfil de citocinas do tipo Th-1, mediador da ativação de resposta imune celular, é protetor contra o desenvolvimento da doença. A capacidade de ativação macrofágica, capaz de levar à destruição dos amastigotas no interior dos fagolisossomos, é a condição fundamental para a evolução ou interrupção do processo patológico. Um marcador desse tipo de imunidade nos indivíduos resistentes à infecção é a reatividade a antígenos de *Leishmania* no teste intradérmico de Montenegro. Este teste, tipicamente não reator em indivíduos que desenvolvem LV, torna-se positivo após um tratamento bem-sucedido, e essa característica se correlaciona com a recuperação da capacidade de produção de citocinas do perfil Th-1, em especial IL-2, interferon-gama (IFN- γ) e IL-12 (CARVALHO *et al.*, 1985, 1992; NYLÉN; SACKS, 2007). Após o estímulo inicial, os fagócitos produzem TNF- α , gerando resposta de linfócitos T regulatórios (T-reg) que secretam pequenas quantidades de IL-10 (uma interleucina antiinflamatória, produzida por monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T, dentre outras). A IL-10, em pequenas concentrações, é suficiente para minorar os danos teciduais que seriam resultantes de ativação excessiva. Nos indivíduos que desenvolvem esse tipo de resposta imune, ocorre morte dos parasitos e controle da infecção.

Por outro lado, os pacientes que adoecem, via-de-regra, são aqueles que desenvolvem resposta do tipo Th-2. Nessas pessoas, os macrófagos residentes e os monócitos circulantes

são incapazes de se proliferar e produzir IFN- γ em resposta a antígenos de *Leishmania* (SACKS *et al.*, 1987). As causas dessa resposta deficiente, entretanto, não são restritas à imunoparalisia codificada geneticamente; a produção em excesso de TNF- α após contato com o parasito induz à formação também excessiva de IL-10. Grandes concentrações dessa interleucina reduzem a sensibilização dos macrófagos ao IFN- γ , deixam as células dendríticas tolerantes a novos antígenos, reduzem a produção de IL-12 (que ajudaria na formação de granulomas), geram apoptose de linfócitos T e promovem diferenciação de linfócitos B em plasmócitos. Essa cascata imunológica, secundária à desregulação da resposta imune, leva à hiperprodução de imunoglobulinas (ineficazes no controle do parasito), formação de imunocomplexos (que eventualmente promovem lesão tecidual), e manutenção da viabilidade dos amastigotas com consequente disseminação para outros órgãos do sistema linfo-histiocitário (KUMAR; NYLÉN, 2012; NYLÉN; SACKS, 2007). Além da influência genética, desvios da resposta imune para o pólo Th-2 podem acontecer em decorrência de outras condições do hospedeiro, que eventualmente interfiram na produção de citocinas envolvidas na ativação de macrófagos, ou que suprimam a atividade dos linfócitos T CD₄ (quali ou quantitativamente). Essas condições incluem idade avançada, desnutrição, uso medicamentos imunodepressores e doenças imunodepressoras, entre elas a aids (BADARÓ *et al.*, 1986; FERNANDEZ-GUERRO *et al.*, 1987; HARRISON *et al.*, 1986).

Além de fundamentar os primeiros estágios fisiopatogênicos do desenvolvimento da LV, estudos adicionais caracterizaram o intenso processo de ativação imune que ocorre na doença. Goto e Prianti (2009), em revisão sobre o assunto, concluíram que na LV ativa ocorre imunoativação generalizada, ao mesmo tempo em que se verifica imunodepressão específica para antígenos de *Leishmania*. Santos-Oliveira *et al.* (2011), por sua vez, demonstraram que pacientes no período de estado da doença apresentam elevadas concentrações de LPS na corrente sanguínea. Esse achado se correlacionou com altas concentrações de diversas citocinas pró-inflamatórias e foi inversamente proporcional à contagem de linfócitos T CD₄, sugerindo que ruptura da integridade da mucosa intestinal ocorre em pacientes com LV, e a ativação imune resultante seria tóxica para as células T CD₄, piorando o estado imunitário do paciente e promovendo progressão da doença. Mecanismo semelhante de apoptose de linfócitos T CD₄ foi demonstrado em estudos com infecção por HIV e é considerado causa majoritária da depleção dessas células em pacientes com aids (BENITO *et al.*, 1997; GIORGI *et al.*, 1999). A

magnitude dessa “tempestade imunológica” parece guardar relação com a gravidade da doença (em especial sintomas como hepatoesplenomegalia e achados laboratoriais como neutropenia e plaquetopenia), conforme sugerido por Dos Santos *et al.* (2016). O mesmo estudo encontrou forte relação entre elevadas concentrações séricas de IL-6 e morte, sugerindo que a dosagem de citocinas poderia funcionar como mais um marcador de gravidade no calazar.

1.4 Apresentação clínico-laboratorial clássica da LV

Clinicamente, o calazar clássico costuma se apresentar como quadro febril insidioso, de duração prolongada (semanas a meses), raramente tendo duração menor que 2 semanas. A febre pode ser irregular e tanto ocorrer várias vezes por dia, quanto ter caráter intermitente. Sinais e sintomas constitucionais se associam à febre e por vezes a antecedem: emagrecimento progressivo, anorexia, adinamia e palidez cutâneo-mucosa. A desnutrição protéico-calórica que se instala pode ser acompanhada de aspecto pardacento e desidratado da pele, cabelos opacos e quebradiços, e cílios aumentados de tamanho. Eventualmente há edema periférico, resultante de desnutrição e hipoalbuminemia. Hepatoesplenomegalia de dimensão variável (embora, em geral, diretamente proporcional ao tempo de doença) é observada na quase totalidade dos pacientes, e pode ser acompanhada de dor ou desconforto abdominal vagos, náuseas e vômitos esporádicos. Embora pouco observadas na América e na Europa, linfonodomegalias são frequentes na Índia e no Sudão. Outros órgãos, como pulmões e intestino, podem ser parasitados; no trato respiratório inferior é comum pneumonite intersticial leve com achado eventual de amastigotas, e no trato gastrointestinal se verifica infiltração da submucosa por amastigotas, atrofia de vilosidades e enteropatia perdedora de proteínas. Essas alterações podem, eventualmente, levar ao surgimento de tosse - normalmente seca - e diarreia. Tais sintomas, embora relativamente frequentes, não dominam o quadro clínico (DUARTE *et al.*, 1989; MAGILL, 2015; PRATA, 1957; TIMERMAN, 1990).

Os achados laboratoriais principais decorrem de invasão dos órgãos hematopoiéticos pelo parasito, destruição periférica das células sanguíneas no fígado e baço (principalmente) e de deposição de imunocomplexos. O hemograma típico apresenta citopenias em diferentes combinações, e invariavelmente evolui para pancitopenia conforme progressão da doença. A diminuição ou ausência completa de eosinófilos no sangue periférico (eosinopenia ou aneosi-

nofilia) é frequentemente observada. O parasitismo de células de Küpffer e a presença de granulomas no fígado podem levar a lesão secundária de hepatócitos que resulta em elevação discreta a moderada das aminotransferases (que eventualmente podem ser normais). O mesmo parasitismo hepático, associado à desnutrição progressiva e enteropatia perdedora de proteínas leva a diminuição progressiva da albumina sérica, ao mesmo tempo em que sobrevém hipergamaglobulinemia (policlonal). Essa alteração na relação das proteínas plasmáticas é conhecida por “inversão albumina-globulina” e é observada na maioria dos pacientes (BADARÓ; DUARTE, 2006; BERMAN, 1997; EL HAG *et al.*, 1994).

A grande quantidade de imunocomplexos gerada no curso da doença e a hipoperfusão renal crônica resultante da hipoalbuminemia podem levar a insuficiência renal, que foi descrita por vários autores, inclusive no Ceará; os pacientes podem se apresentar com elevação dos níveis de creatinina e escórias nitrogenadas, além de piora no edema resultante da hipoalbuminemia (DAHER *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Em fases mais avançadas da doença, podem se manifestar icterícia colestática, hemorragias, superinfecções bacterianas e insuficiência cardíaca, que são as causas mais frequentemente envolvidas nos óbitos dos pacientes com calazar (ANDRADE; CARVALHO; ROCHA, 1990). Em 2005, o MS editou um protocolo definindo critérios de gravidade para LV no Brasil (BRASIL, 2006a); posteriormente, esses critérios foram refinados com a construção de escore clínico-laboratorial para definição de casos graves e instituição de terapia diferenciada (BRASIL, 2011a) (FIGURA 3).

Figura 3 - Escore prognóstico clínico-laboratorial para pessoas maiores de 2 anos com LV.

Variável	Peso da variável
Idade	
2-20 anos	-
21-40 anos	1
> 40 anos	2
Sangramento	
1-2 sítios	1
3-4 sítios	2
5-6 sítios	3
Aids	3
Edema	1
Icterícia	1
Dispneia	1
Infecção bacteriana	1
Leucócitos abaixo de 1.500/mm³	2
Plaquetas abaixo de 50.000/mm³	3
Insuficiência renal	3

Fonte: Adaptado de Brasil (2011a). O caso é considerado grave se a pontuação for maior ou igual a 6.

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico etiológico pode ser realizado por meio do encontro do parasito nos tecidos afetados (visualização direta ou isolamento em cultura), sorologias [detecção de anticorpo anti-rK39 por imunocromatografia, imunofluorescência indireta (IFI), ELISA, teste de aglutinação direta, imunoblot ou ensaios de liberação de IFN- γ (IGRA)], e testes moleculares [reação em cadeia de polimerase (PCR)] (SINGH; SUNDAR, 2015).

Os testes padrão-ouro são os parasitológicos, que possuem especificidade de 100%. O parasito pode ser visualizado ou isolado dos materiais clínicos em que é mais abundante, como fígado, baço, medula óssea e linfonodos. A maior sensibilidade (97-100%) foi demonstrada para a cultura de aspirado esplênico ou medular, e quando se objetiva visualização de amastigotas, o esfregaço de aspirado esplênico oferece a melhor sensibilidade (93-99%)

(MAURYA *et al.*, 2010; SRIVASTAVA *et al.*, 2011). Esses testes, no entanto, são pouco utilizados na prática diária; a cultura possui custo mais elevado, necessita laboratório dedicado e demora dias para fornecer um resultado, enquanto a aspiração esplênica é potencialmente perigosa para o paciente, pelo risco de desencadear hemorragia intra-abdominal e necessita profissional médico treinado (SINGH; SUNDAR, 2015). No Brasil, o teste de referência, na prática dos serviços especializados, é a visualização de amastigotas no aspirado medular. Este procedimento é menos propenso a causar complicações graves, embora seja desconfortável para o paciente; possui sensibilidade entre 53-86% e fornece resultado em algumas horas (BRASIL, 2011a; SRIVIDYA *et al.*, 2012).

No tocante ao diagnóstico sorológico, os testes rápidos por imunocromatografia têm sido amplamente utilizados nas regiões endêmicas para LV em todo o mundo. Têm a vantagem de serem prontamente disponíveis, baratos, não requerem grande conhecimento técnico e fornecerem resultado em minutos; seu valor preditivo positivo é elevado em pacientes com suspeita clínica de LV (98%, em estudo brasileiro) (DE ASSIS *et al.*, 2011), possuindo sensibilidade de 96-100% e especificidade de 90-100% (BOELAERT *et al.*, 2008; DE ASSIS *et al.*, KUMAR *et al.*, 2013; MAIA *et al.*, 2012; SUNDAR *et al.*, 2006). Os testes utilizam fitas impregnadas com antígenos recombinantes de *L. donovani* e se baseiam na detecção de anticorpos contra tais antígenos. O teste mais frequentemente utilizado (e que é disponibilizado pelo MS do Brasil) é o anti-rK39 (BRASIL, 2011a). Suas principais limitações incluem: a não diferenciação entre infecção atual e passada (pois o teste pode permanecer reagente por meses a anos após a doença), tornando-o inútil na investigação de recidivas; e a não diferenciação entre doença ativa e infecção assintomática, o que pode gerar falsos-positivos em regiões hiperendêmicas com elevada prevalência de outras doenças clinicamente semelhantes à LV (como a malária e a febre tifoide) (SINGH; SUNDAR, 2015). Outro teste sorológico que é usado no Brasil com menor frequência é a IFI. Sua vantagem sobre os testes imunocromatográficos reside no fato de que é capaz de titular a quantidade de anticorpos, ganhando capacidade de diferenciar infecção atual de doença prévia e infecção ativa de assintomática. O teste é menos utilizado atualmente por requerer maior capacidade técnica e laboratório habilitado para realização, e tem sido mais útil em inquéritos soro-epidemiológicos (BADARÓ; REED; CARVALHO, 1983).

Os testes moleculares, por sua vez, têm representado avanço científico importante no campo de estudo das leishmanioses, embora seu impacto em termos de utilidade clínica ainda seja incerto. Apesar de possuir boas sensibilidade e especificidade (respectivamente, 95% e 92%, em medula óssea), a falta de padronização para os genes específicos de DNA e/ou RNA a serem utilizados é o principal fator que impede a ampla adoção desta técnica. Além disso, o custo e a exigência de elevado grau de treinamento técnico para a realização de PCR têm limitado sua utilização em regiões que carecem de recursos (de RUITER *et al.*, 2014; SINGH; SUNDAR, 2015).

1.6 Tratamento

Cinco fármacos (alguns em diferentes formulações) estão em uso atualmente no mundo para tratamento de LV: antimoniais pentavalentes, anfotericina B, miltefosina, paromomicina e pentamidina. Todos são de administração parenteral (à exceção de miltefosina), e apenas os dois primeiros são oficialmente recomendados no Brasil.

Existem duas formulações de antimoniais pentavalentes: o estibogluconato de sódio (Pentostam[®]), utilizado na África oriental e subcontinente indiano; e o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime[®]), disponível no Mediterrâneo e América. Esses compostos evoluíram dos antimoniais trivalentes, mais tóxicos, e desde a primeira metade do século XX são administrados para o tratamento de calazar. Seus mecanismos de ação ainda são parcialmente compreendidos; há evidências de que haja potencialização da capacidade oxidativa lisossomal dos macrófagos sobre a membrana plasmática dos amastigotas, prejuízo da replicação e reparo do DNA do parasito e interferência no seu metabolismo energético (BERMAN; GALLALEE; HANSEN, 1987; DEMICHELI *et al.*, 2008; MUKHOPADHYAY *et al.*, 1996; NO, 2015). No Brasil, Glucantime[®] é considerado droga de primeira linha para o tratamento da maior parte dos casos de LV, por ser de administração rápida, ser relativamente bem tolerado e poder ser administrado pelas vias endovenosa ou intramuscular. Essas características o tornam a terapia preferível para casos não graves de calazar, que podem ser tratados ambulatorialmente, diminuindo os riscos relacionados à hospitalização (BRASIL, 2011a; COSTA *et al.*, 2007). Seus principais efeitos adversos são arritmias cardíacas (particularmente alargamento

do intervalo QT), mialgia/artralgia e pancreatite aguda (frequentemente subclínica). É contraindicado para gestantes por ser cardiotoxíco para o feto (BRASIL, 2011a).

Anfotericina B (AmB) é considerada a droga mais potente contra *Leishmania*, *in vitro* e *in vivo* (ESCOBAR; YARDLEY; CROFT, 2001; THAKUR; NARAYAN, 2004). A exemplo de sua conhecida atividade antifúngica, atua se ligando aos esteróis presentes na membrana plasmática de *Leishmania*, promovendo sua destruição (KAMINSKI, 2014). Existem quatro formulações da droga: desoxicolato (D-AmB, a formulação convencional); lipossomal (L-AmB), complexo lipídico (CL-AmB) e dispersão coloidal. As três últimas são conhecidas como “formulações lipídicas”, e foram concebidas com o intuito de minorar a toxicidade (especialmente renal) do desoxicolato. Apenas D-AmB e L-AmB são fornecidas pelo MS para tratamento de LV no Brasil. D-AmB é conhecida por sua nefrotoxicidade, e, em menor grau, cardiotoxicidade e anemia hipoproliferativa. Seus principais parafefeitos ainda incluem reações relacionadas à infusão, e sua administração é feita por via endovenosa lenta, o que a faz ser recomendada apenas para tratamento intra-hospitalar. Devido à sua elevada potência e superioridade clínica diante dos antimoniais, as formulações de AmB são recomendadas no Brasil desde 2006 para tratamento das formas graves de calazar, para os casos refratários a Glucantime® e para pacientes que tenham alguma contra-indicação a esta droga (BRASIL, 2006a). Em um momento inicial, D-Amb era recomendada para as situações listadas acima, enquanto L-AmB era reservada apenas para refratariedade a D-Amb ou casos de LV com insuficiência renal. Conforme comentado anteriormente (na seção 1.4), o MS lançou em 2011 uma atualização das recomendações, refinando os critérios de gravidade e estendendo as indicações de L-AmB para pessoas com mais de 50 anos e para indivíduos transplantados cardíacos, renais e hepáticos, ainda que não existissem evidências para sustentá-las (BRASIL, 2011a). Em 2013, o Grupo Técnico de Leishmanioses do MS lançou nota técnica recomendando a não utilização de D-AmB devido à sua toxicidade e expandindo as indicações de L-AmB para diversas condições, justificando a decisão pela capacidade em se adquirir mais facilmente o medicamento após acordo entre a OMS e o laboratório fabricante, que possibilitou a venda do produto a preço mais acessível a países em desenvolvimento. As novas indicações, que são as atualmente seguidas no Brasil, incluem, além das já estabelecidas anteriormente: pessoas menores de 1 ano, presença de insuficiência hepática e cardíaca, intervalo QT alargado (ou uso de medicamentos que causem esta alteração), hiperssensibilidade ou falha terapêu-

tica a Glucantime[®], gestação e imunodepressão (causada por medicamentos ou doenças, incluindo infecção por HIV) (BRASIL, 2013a).

1.7 Prognóstico

A leishmaniose visceral é fatal na ausência de tratamento (WHO, 2015b). Diversos fatores já foram relacionados, em diferentes estudos, a desfechos desfavoráveis, em especial para o risco de morrer (FIGURA 4). Em particular, interessam trabalhos desenvolvidos em Salvador-BA e Teresina-PI, pela semelhança demográfica das amostras com a população do Ceará (GUERREIRO *et al.*, 1985; SANTOS *et al.*, 2002; WERNECK *et al.*, 2003). Estes autores encontraram febre prolongada, sintomas gastrointestinais (diarreia e vômitos), icterícia e superinfecção bacteriana como fatores de risco para óbito em adultos com calazar. Ademais, um estudo com mais de mil pacientes com LV no Sudão tratados pela organização Médicos Sem Fronteiras, encontrou longo tempo de doença, idade avançada e anemia severa como fatores de risco para óbito (SEAMAN *et al.*, 1996). Para recidivas, o principal fator de risco é a presença de uma condição imunodepressora. Depressão de imunidade celular pode suscitar recrudescência da doença porque o parasito pode não ser completamente eliminado do organismo após um tratamento, ainda que este tenha sido clinicamente bem-sucedido (BOURGEOIS *et al.*, 2010; MURRAY, 2005). No Brasil, entre 2007-2011, 4,1% dos casos de LV notificados ao MS foram recidivas (BRASIL, 2016). Atualmente, quase toda a literatura que aborda recidivas o faz em populações coinfectadas por HIV.

Figura 4 - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral e nível de evidência.

Fatores associados	Nível de evidência
Idade inferior a 1 ano	B
Idade superior a 40 anos	B
Infecção bacteriana	B
Recidiva ou reativação da LV	D
Diarreia ou vômitos	B
Edema	B
Febre há mais de 60 dias	B
Icterícia	B
Fenômenos hemorrágicos	B
Toxemia	B
Desnutrição grau III	C
Comorbidades	B
Leucócitos < 1.000 ou > 7.000/mm ³	D
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	D
Plaquetas < 50.000/mm ³	B
Hemoglobina < 7,0 g/dL	B
Creatinina acima do valor de referência para a idade	D
TAP < 70% ou INR > 1,14	D
Bilirrubina acima do valor de referência	B
ALT/AST acima de 5 vezes o valor de referência	D
Albumina < 2,5 g/dL	D

Adaptado de Brasil (2011a). LV, Leishmaniose Visceral; TAP, Tempo de protrombina; INR, relação de normatização internacional; ALT, Alanina aminotransferase; AST, Aspartato aminotransferase. Níveis de evidência (baseados no National Health Service, Inglaterra): (A) estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência; (B) estudos experimentais ou observacionais de menor consistência; (C) relatos de casos ou estudos não controlados; (D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

1.8 Particularidades da coinfeção LV-HIV

1.8.1 Histórico e Epidemiologia

Os primeiros casos de infecção por HIV no mundo ocorreram no início da década de 1980. Desde então, o número de novos casos e óbitos continua a ter destaque, em especial nos países em desenvolvimento. A OMS estima que, em 2014, aproximadamente 37 milhões de pessoas viviam com HIV, com cerca de 2 milhões de casos novos diagnosticados apenas naquele ano (WHO, 2015a). No Brasil, entre 1980 e 2015, foram notificados 798.366 casos de aids; nos últimos anos, têm-se verificado tendências de redução das taxas de detecção de novos casos e de mortalidade (embora não em todas as unidades da federação). As atuais tendências epidemiológicas da epidemia de infecção por HIV no Brasil incluem pauperização, interiorização, feminização e aumento do número de novos casos em jovens (faixa etária de 15 a 24 anos) e idosos (pessoas acima de 60 anos) (BRASIL, 2015a).

Poucos anos após o início da pandemia de aids, surgiram os primeiros casos de coinfeção HIV-*Leishmania*, sendo o primeiro registro datado de 1985 (DE LA LOMA *et al.*, 1985). Desde então, o número de coinfectados tem crescido substancialmente devido à superposição geográfica das duas doenças, seguindo as tendências de urbanização da LV e ruralização do HIV/aids. De fato, a infecção por HIV tem modificado a história natural da LV. Nos países europeus que mais notificam casos de coinfeção (Espanha, França, Itália e Portugal), observou-se mudança da faixa etária primariamente acometida por calazar: até 1985, 70% dos casos de LV ocorriam em menores de 15 anos, enquanto, cerca de uma década depois, 75% eram registrados em adultos (dos quais 50 a 60% eram coinfectados por HIV) (ALVAR, 1994). No prisma individual, estima-se que a retrovírose aumente o risco de desenvolvimento de calazar em 100 a 2.320 vezes em áreas endêmicas, além de reduzir a chance de resposta terapêutica e aumentar a chance de recidivas (ALVAR *et al.*, 1997, 2008; LOPEZ-VELEZ *et al.*, 1998; PINTADO, 2001).

Ao contrário do que ocorre nos indivíduos imunocompetentes, na população infectada por HIV a LV se manifesta, frequentemente, por reativação de infecção antiga. Este comportamento está mais relacionado a estratos mais baixos de linfócitos T CD₄ e faz com que a LV assumo comportamento oportunista, como verificado com outros microorganismos (*Toxo-*

plasma gondii e *Mycobacterium tuberculosis*, p. ex.) (KUBAR *et al.*, 1998). Esses achados estimularam vários grupos na Europa e no Brasil a buscar infecções assintomáticas por *Leishmania* em indivíduos infectados por HIV já acompanhados nos serviços. A maioria desses estudos apontou para elevadas taxas de coinfeção assintomática: Kubar *et al.* (1998) encontraram 10% em Nice, França; Colomba *et al.* (2009) relataram 16,5% em Palermo, Itália; Carranza-Tamayo *et al.* (2009) estimaram prevalência de 16% em Brasília-DF; e Orsini *et al.* (2012) obtiveram evidência de 20,2% de infecção assintomática em Belo Horizonte-MG.

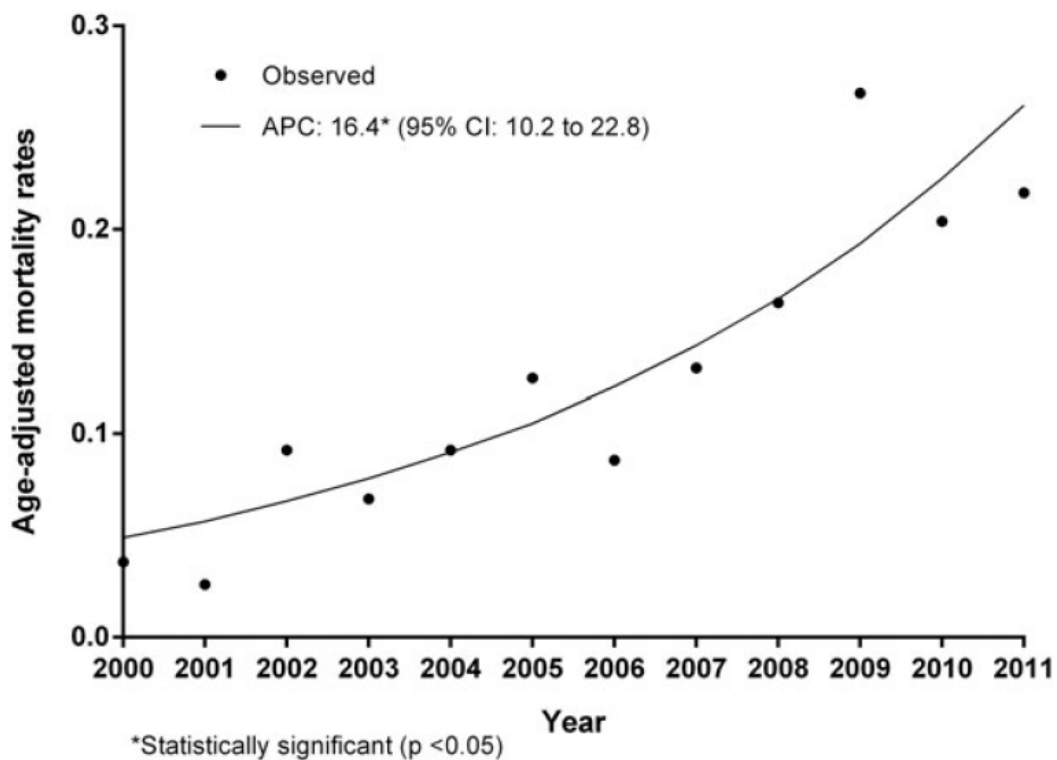
O ciclo de transmissão da doença para os indivíduos infectados por HIV também pode possuir características próprias: há mais de dez anos, observou-se um número surpreendentemente elevado de novos casos de LV em soropositivos usuários de drogas intravenosas na Europa; ao investigar o sangue contido nas seringas, Cruz *et al.* (2002) encontraram amastigotas em até 52% das amostras. Certas características dos parasitos isolados indicaram que o compartilhamento de seringas pode ser responsável pela existência de um ciclo alternativo de transmissão de *L. infantum*, de característica artificial, epidêmico e antroponótico (ALVAR *et al.*, 2008). Em estudo epidemiológico realizado em Campo Grande-MS, Alexandrino-de-Oliveira *et al.* (2010) relataram que 34,8% dos pacientes com coinfeção LV-HIV eram usuários de drogas intravenosas e sugeriram que esta via de transmissão poderia, também, estar ocorrendo em território brasileiro, embora não haja comprovação deste fato até o momento.

No fim da década de 1990, a instituição da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) gerou forte impacto na incidência da coinfeção LV-HIV. Na França, a incidência de LV em pacientes HIV-positivos caiu de 0,2 casos por 100 pessoas/ano entre 1991 e 1996 para 0,04 casos por 100 pessoas/ano entre 1997 e 2000 ($p < 0,001$). Este achado não se acompanhou de redução de casos de LV em indivíduos não coinfectados (ROSENTHAL *et al.*, 2001). Resultados similares foram publicados por pesquisadores italianos e espanhóis (TOR-TAJADA *et al.*, 2002; TUMBARELLO *et al.*, 2000).

Apesar de tal mudança epidemiológica verificada na Europa, nos países em desenvolvimento a prevalência da coinfeção continua a crescer. No Brasil foram notificados, entre 2007 e 2013, 1.447 casos de coinfeção HIV-Leishmania, que representam 6% do total de notificações de calazar. No Ceará, no mesmo período, foram notificados 231 casos em soropositivos (6,5% dos casos de LV). Juntamente com Minas Gerais, os dois estados respondem por um terço de todas as notificações de coinfeções brasileiras no período (BRASIL, 2016).

Além de aumento da prevalência, existe ainda forte tendência de aumento de mortalidade nos coinfetados, de acordo com estudo recente que analisou os padrões de mortalidade brasileiros da coinfeção LV-HIV no período 2000-2011 (MARTINS-MELO *et al.*, 2014a). A FIGURA 5 mostra a tendência de incremento anual no período estudado, entre pacientes com a coinfeção.

Figura 5 - Taxas de mortalidade ajustadas por idade (mortes por 1 milhão de habitantes) relacionadas à coinfeção LV-HIV no Brasil, 2000-2011.



Fonte: MARTINS-MELO *et al.*, 2014a. APC, *Annual percent change* (mudança percentual anual). Reproduzido com autorização dos autores.

1.8.2 *Imunopatogênese da coinfeção LV-HIV*

Na infecção por HIV a resposta imune celular encontra-se comprometida; assim como outras condições imunodepressoras, em indivíduos soropositivos a resposta imune a *Leishmania* é direcionada para o perfil Th-2, o que promove disseminação do parasito e evolução da infecção para doença. Em pacientes coinfectados, as citocinas relacionadas a esse perfil (em especial IL-4, IL-6 e IL-10) costumam estar mais elevadas em comparação a pessoas com qualquer das duas doenças isoladamente (CACOPARDO *et al.*, 1996; HARMS; FELDMEIER, 2002; WOLDAY, *et al.*, 2000).

Diversas evidências têm demonstrado que os dois patógenos parecem interagir de forma sinérgica em ambos os sentidos e deletéria para o hospedeiro. O crescimento intracelular de *Leishmania in vitro* é potencializado em macrófagos também infectados por HIV (WOLDAY *et al.*, 1999; ZHAO; PAPADOPOULOU; TREMBLAY, 2004); ao mesmo tempo, lipofosfoglicanos presentes na superfície de *Leishmania* levam a aumento da replicação de HIV em linfócitos T CD₄ e em macrófagos (BARRETO-DE-SOUZA *et al.*, 2006; BERNIER *et al.*, 1998). Além disso, Nigro *et al.* (2007) demonstraram que linfócitos de indivíduos coinfectados por HIV e *L. infantum* expressam o correceptor CCR5 em maior quantidade, sugerindo que a leishmaniose poderia facilitar a entrada do vírus nas células-alvo, potencialmente acelerando o processo de disseminação do HIV e a consequente imunodepressão.

Outros fatores também concorrem para depleção da imunidade dependente de células T CD₄ nos indivíduos coinfectados. Um estudo brasileiro mostrou que linfócitos T CD₈ de pacientes com coinfeção LV-HIV possuem marcadores de ativação imune (CD₃₈ e HLA-DR) mais elevados em comparação com indivíduos com coinfeção LT-HIV, pacientes infectados por HIV sem leishmaniose e controles saudáveis (SANTOS-OLIVEIRA *et al.*, 2010). Esses achados se correlacionaram negativamente com a quantidade de células T CD₄ circulantes e ocorreram mesmo na presença de carga viral indetectável, sugerindo relação direta com a parasitose. Outro artigo dos mesmos autores revelou que os níveis de LPS na corrente sanguínea desses pacientes também estavam elevados, assim como outras citocinas pró-inflamatórias. Após tratamento aparentemente bem-sucedido do calazar, os marcadores de ativação imune foram reduzidos, permanecendo, contudo, maiores que os encontrados em indivíduos saudáveis.

veis, que pessoas mono infectadas por HIV e mono infectadas por *L. infantum* (SANTOS-OLIVEIRA *et al.*, 2013).

1.8.3 Achados Clínico-Laboratoriais e Diagnóstico

As particularidades clínicas da LV em co infectados por HIV podem ser diferentes em relação aos imunocompetentes. Embora a maioria dos estudos comparativos entre os dois grupos tenham demonstrado similaridade geral de apresentação clínica (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014; HURISSA *et al.*, 2010), diferenças pontuais eventualmente são notadas. Hepatoesplenomegalia de menor volume (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010), menos icterícia (COTA *et al.*, 2014), febre e esplenomegalia menos frequentes (QUEIROZ E SILVA, 2013) e sintomas gastrointestinais mais pronunciados (LAGUNA *et al.*, 1994). Também foi sugerido que pacientes co infectados tendem a apresentar dano renal potencializado em relação aos pacientes HIV-negativos (VASSALO *et al.*, 2014). Do ponto de vista laboratorial, o comportamento também é similar, e diferentes estudos apresentam resultados diversos em suas coortes: enquanto, em uma coorte espanhola, Pintado *et al.* (2001) encontraram que os níveis de leucócitos totais, linfócitos e plaquetas era significativamente menores nos pacientes co infectados, Cota *et al.* (2014) encontraram maior contagem de plaquetas nos indivíduos HIV-positivos. Já Souza *et al.* (2012) mostraram menor número de linfócitos e aminotransferases.

Ainda que, de forma geral, a apresentação clínica e laboratorial inicial seja similar entre os grupos, a maioria dos autores concorda que apresentações atípicas da leishmaniose ocorram mais frequentemente em pacientes co infectados com HIV. Essas manifestações não-usuais costumam ocorrer especialmente no trato gastrointestinal, trato respiratório e pele (ALONSO *et al.*, 1997; BOSCH *et al.*, 2002; LAGUNA *et al.*, 1994; ROSENTHAL *et al.*, 2000), e são tão mais frequentes quanto menor for a contagem de células T CD₄ (ROSENTHAL *et al.*, 2000), o que pode gerar confusão no diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas e retardar o diagnóstico (RUSSO *et al.*, 2002).

O diagnóstico da LV nos pacientes infectados por HIV é feito com as mesmas ferramentas citadas anteriormente para imunocompetentes. Os testes sorológicos, contudo, costumam ter performance inferior em pacientes imunocomprometidos. A pesquisa do anticorpo

anti-rK39 parece perder sensibilidade na Etiópia (77%) (HORST *et al.*, 2009) e no Brasil, podendo ser inferior a 50% (CAVALCANTI *et al.*, 2012; COTA *et al.*, 2013). Curiosamente, este comportamento não se repetiu na Índia (GOSWAMI; RAHMAN; GUHA, 2007). Embora Kubar *et al.* (1998) tenham sugerido que a produção de anticorpos específicos anti-*Leishmania* estivesse preservada mesmo em pacientes com baixos níveis de CD₄, outros autores têm encontrado, sistematicamente, pior sensibilidade para vários diferentes testes sorológicos (COTA *et al.*, 2013; MEDRANO *et al.*, 1998). A tendência futura parece ser a de que os testes moleculares sejam incorporados à prática clínica, por terem rendimento superior nessa população (ANTINORI *et al.*, 2007; COTA *et al.*, 2012), embora o custo ainda elevado e a indisponibilidade do PCR na maioria dos cenários de prática clínica dificultem sua adoção universal. Em decorrências dessas limitações, os testes parasitológicos constituem os exames de escolha para os indivíduos coinfetados por HIV no Brasil (BRASIL, 2015b).

1.8.4 Considerações Terapêuticas da Coinfecção LV-HIV

Anfotericina B é recomendada na maioria dos países como droga de primeira linha para o tratamento da coinfecção LV-HIV (ALVAR *et al.*, 2008; BRASIL, 2015; SINHA *et al.*, 2011). Esta recomendação se baseou em estudos que demonstraram sua superioridade *in vivo* diante dos antimoniais pentavalentes (DIRO *et al.*, 2014). Além de resultados clínicos melhores, os derivados do antimônio também se mostraram significativamente mais tóxicos em pacientes infectados por HIV (DELGADO *et al.*, 1999; DIRO *et al.*, 2014).

A formulação de anfotericina B mais utilizada é L-AmB, que, embora tenha seja menos tóxica em relação a D-AmB (em especial no que se refere a nefrotoxicidade), não existem estudos que mostrem superioridade desde que o paciente tolere o tratamento com anfotericina B convencional (ALVAR *et al.*, 2008; BRASIL, 2015b; COTA *et al.*, 2013). Não há consenso sobre a dose de AmB a ser administrada para casos de coinfecção LV-HIV, e se esse fator pode interferir na evolução de longo prazo. Atualmente, o MS recomenda dose acumulada de até 40 mg/Kg de L-Amb, administrada ao longo de 6 semanas (BRASIL, 2015b). Esta posologia representa o dobro da recomendada para outros pacientes com LV não coinfetados por HIV (BRASIL, 2011a). Apesar de sucesso clínico inicial, coortes de longo prazo têm demons-

trado, ainda, elevadas taxas de recidiva da doença, mesmo com L-AmB em altas doses (COTA *et al.*, 2014; RUSSO *et al.*, 1996; SINHA *et al.*, 2011).

Com o objetivo de minorar a chance de ocorrência de recidivas, protocolos de manejo da coinfeção LV-HIV no Brasil e no mundo têm recomendado profilaxia secundária, especialmente nos pacientes profundamente imunodeprimidos. No Brasil, a profilaxia secundária é recomendada com L-AmB a cada 2-4 semanas até que os níveis de células CD₄ estejam consistentemente acima de 350 células/mm³ (BRASIL, 2015b). Deve-se ressaltar, no entanto, que essas recomendações não foram baseadas em evidências consistentes derivadas de estudos bem controlados. Pequenos estudos de coorte e séries de casos têm sugerido que a profilaxia secundária pode reduzir a ocorrência de recidivas, e reconstituição imune com contagem de células T CD₄ acima de 200 células/mm³ são muito raramente associadas a recidivas (ALVAR *et al.*, 2008; BERENGUER *et al.*, 2000; ORLANDO *et al.*, 1998). Ainda assim, não há dados bem fundamentados sobre a dose, a frequência de administração e o nível de células CD₄ acima do qual seria seguro suspender a profilaxia.

1.8.5 Prognóstico

A letalidade nos pacientes com coinfeção LV-HIV é significativamente maior que nos demais indivíduos. Entre 2007 e 2013 foram registrados 149 óbitos em pacientes coinfectados no Brasil, representando 10,2% deste grupo (contra 5,4% nos não coinfectados) (BRASIL, 2016). Vários autores têm estudado os fatores de risco para recidiva e óbito na coinfeção LV-HIV. De forma geral, baixos níveis de células T CD₄ na ocasião do diagnóstico da LV, ausência de reconstituição imune após o tratamento, e ocorrência prévia de recidiva têm sido apontados como fatores de risco relevantes para recidiva e óbito (BOURGEOIS *et al.*, 2008; COTA; DE SOUSA; RABELLO, 2011; LOPEZ-VELEZ *et al.*, 1998).

Nos indivíduos coinfectados que evoluem com mais de um episódio de recidiva, verifica-se que as apresentações clínicas e laboratoriais são progressivamente mais diversas em relação à LV clássica, e o intervalo entre os diagnósticos de cada episódio é progressivamente mais curto. Baseando-se nessas constatações, e na detecção de parasitos viáveis por PCR e cultura nos tecidos desses pacientes (mesmo em períodos de aparente remissão), Bourgeois *et al.* (2010) sugeriram o termo “leishmaniose visceral crônica ativa” para defini-los. A evolução

para recidiva parece ser, *per se*, marcador de mau prognóstico: Cota *et al.* (2014) estimaram que a chance de morrer por LV era cerca de 8 vezes maior em pessoas HIV-positivas que já haviam sido tratadas para LV previamente. A não adesão à TARc também se relaciona fortemente a múltiplas recidivas, seguidas de óbito (PINTADO *et al.*, 2001). Embora se saiba que alguns inibidores de protease do HIV possam interferir nas interações parasito-hospedeiro presentes na leishmaniose (DEMARCHI *et al.*, 2012), se desconhece se existem esquemas específicos de TARc que sejam benéficos nesse cenário.

1.9 Justificativa do estudo

A leishmaniose visceral costuma seguir um modelo-padrão fiel de doença infecciosa: um indivíduo previamente saudável adoece em decorrência de ação de um parasito que, progressivamente, altera as funções celulares, teciduais e viscerais, quebrando a homeostase do hospedeiro e levando-o eventualmente ao óbito; entretanto, quando tratada, a infecção é curada e, exceto pelos raros casos de recidiva, a quase totalidade dos indivíduos diagnosticados a tempo e tratados corretamente se reestabelece clínica e laboratorialmente. Estes pacientes, via-de-regra, voltam a ser indivíduos saudáveis e economicamente ativos.

A experiência com os pacientes soropositivos para o HIV que têm calazar, no entanto, tem sido desafiadora. Muitos casos de coinfeção se apresentam mais graves e de maneira atípica, e ocorre número maior de óbitos no período de estado da doença; é possível que a demora em se incluir a LV no diagnóstico diferencial em pacientes infectados por HIV resulte em retardo no diagnóstico e na instituição da terapia. O impacto dessa demora no prognóstico é desconhecido, mas a progressão descontrolada das duas doenças em um mesmo organismo sabidamente impacta na velocidade de queda dos linfócitos T CD₄.

Além disso, o acompanhamento pós-tratamento dos doentes revela que, mesmo com a terapia antirretroviral altamente potente, boa adesão por parte do paciente e o alcance de controle virológico adequado, uma parcela importante dos pacientes não alcança reconstituição imunológica significativa. Este grupo parece entrar em um círculo vicioso e auto-alimentado; a ocorrência de múltiplas recidivas é quase certa, o que reduz substancialmente a qualidade de vida dos doentes. A rotina destes indivíduos passa a ser de doses profiláticas regulares de anfotericina B, tóxicas e caras para o sistema de saúde, que, na melhor das hipóteses, postergam

a ocorrência das recidivas e, muitas vezes, dificultam o seu diagnóstico. Sintomas que ocorrem após algumas semanas, realização de aspirados de medula óssea dolorosos com frequência e as poucas perspectivas de resolução do quadro em médio ou longo prazos transformam o seguimento desses pacientes em uma árdua jornada.

A literatura médica sobre o assunto é escassa, e não há, até o momento, dados concretos que definam o que há de diferente nos indivíduos soropositivos que não conseguem permanecer longos períodos livres de doença. Antes, ainda, que essa pergunta possa ser respondida, urge definir novos protocolos terapêuticos que ao menos os mantenham livres de recorrências por período de tempo mais prolongado e permitam ganho de sobrevida com qualidade de vida.

Do ponto de vista de saúde pública, é preciso refletir acerca da inserção da leishmaniose visceral e da coinfeção LV-HIV nas redes de atenção no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A concentração do cuidado das doenças negligenciadas nos serviços terciários tem levado a graves falhas na linha de cuidado, o que agrava problemas já existentes, como a paucidade de financiamento para pesquisas e lentidão na disponibilização de novos fármacos por questões mercadológicas.

Desta forma, os primeiros passos a serem dados neste longo caminho passam pela caracterização dos indivíduos com coinfeção LV-HIV e pela definição de fatores de risco para recidiva e óbito nestes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Caracterizar a Leishmaniose Visceral em pacientes coinfectados por HIV, delimitando potenciais fatores associados a óbito e recidiva

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com Leishmaniose Visceral coinfectados por HIV, comparando-os com os não-coinfectados
- Verificar o desfecho clínico dos pacientes com Leishmaniose Visceral coinfectados por HIV após um ano do diagnóstico da Leishmaniose, comparando-os com os não-coinfectados
- Delimitar potenciais fatores associados a óbito e recidiva nos pacientes com Leishmaniose Visceral coinfectados por HIV

3 METODOLOGIA

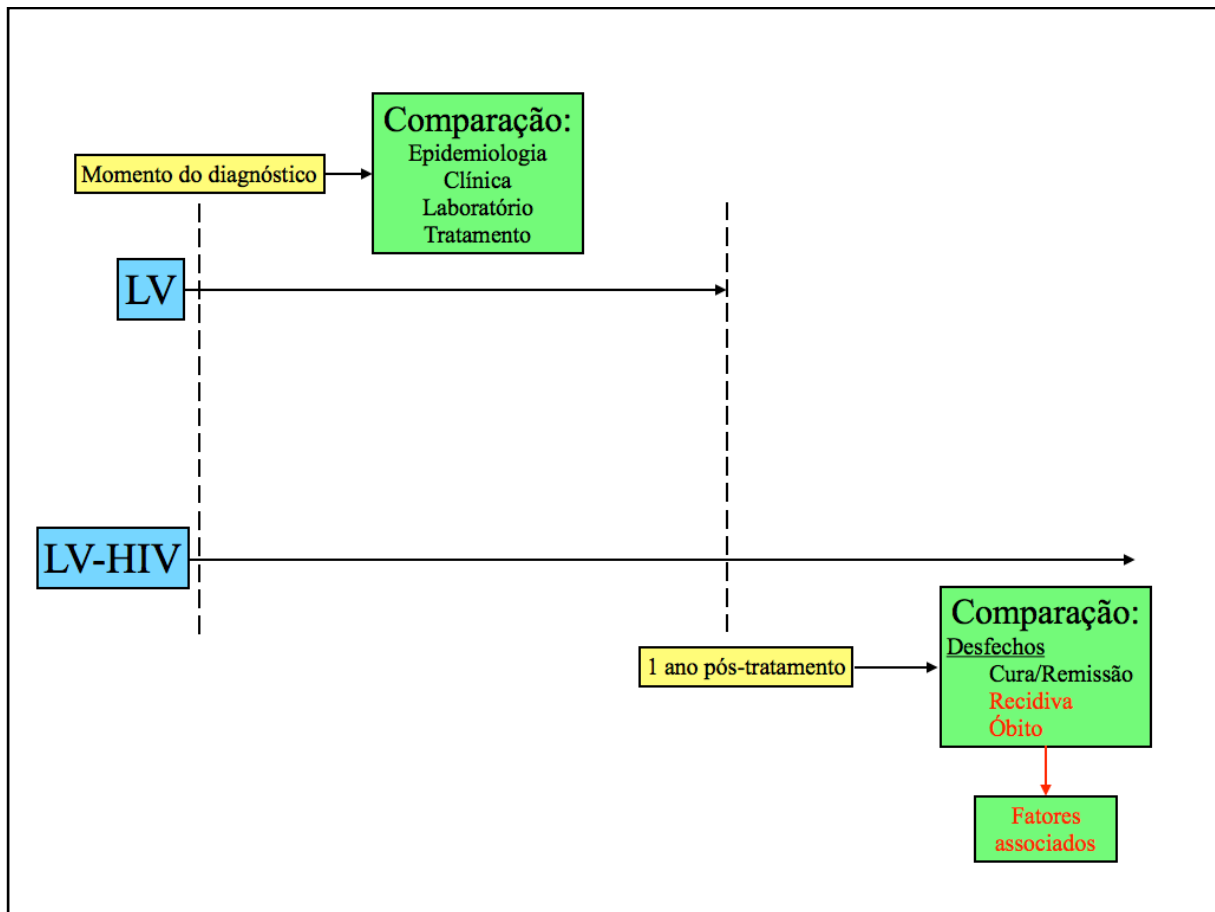
3.1 Desenho do estudo

Trata-se de coorte retrospectiva, baseada em coleta de dados secundários obtidos pela revisão de prontuários de pacientes adultos que tiveram calazar e foram atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) entre julho de 2010 e dezembro de 2013. A definição do momento inicial do estudo deveu-se ao fato de que às fontes nas quais foram identificados os pacientes a serem pesquisados [registros de consultas no Ambulatório de Leishmaniose Visceral do HSJ e dos registros de Alta e Óbito do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do hospital] só estarem disponíveis a partir de julho de 2010.

A presença de coinfeção por HIV dividiu os indivíduos em 2 grupos de análise (LV e LV-HIV) que foram comparados. Os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais do momento do diagnóstico de LV, assim como os dados de tratamento, foram coletados para a análise descritiva do estudo. A evolução dos sujeitos foi verificada dentro de um período de até um ano após o tratamento da leishmaniose. Este período foi determinado com base no tempo de acompanhamento pós-tratamento recomendado para os pacientes com calazar sem HIV (BRASIL, 2011a). Os indivíduos do grupo LV-HIV foram seguidos até o final do período de coleta dos dados, por já serem acompanhados continuamente devido sua doença de base.

Os desfechos dos dois grupos foram comparados e os fatores associados a recidiva e óbito no grupo de indivíduos coinfectados, determinados. As características clínicas e laboratoriais dos pacientes que foram diagnosticados com recidiva foram descritas e comparadas com as apresentações clínico-laboratoriais do primeiro episódio. A FIGURA 6 ilustra o desenho do estudo.

Figura 6 - Diagrama representativo do desenho do estudo.



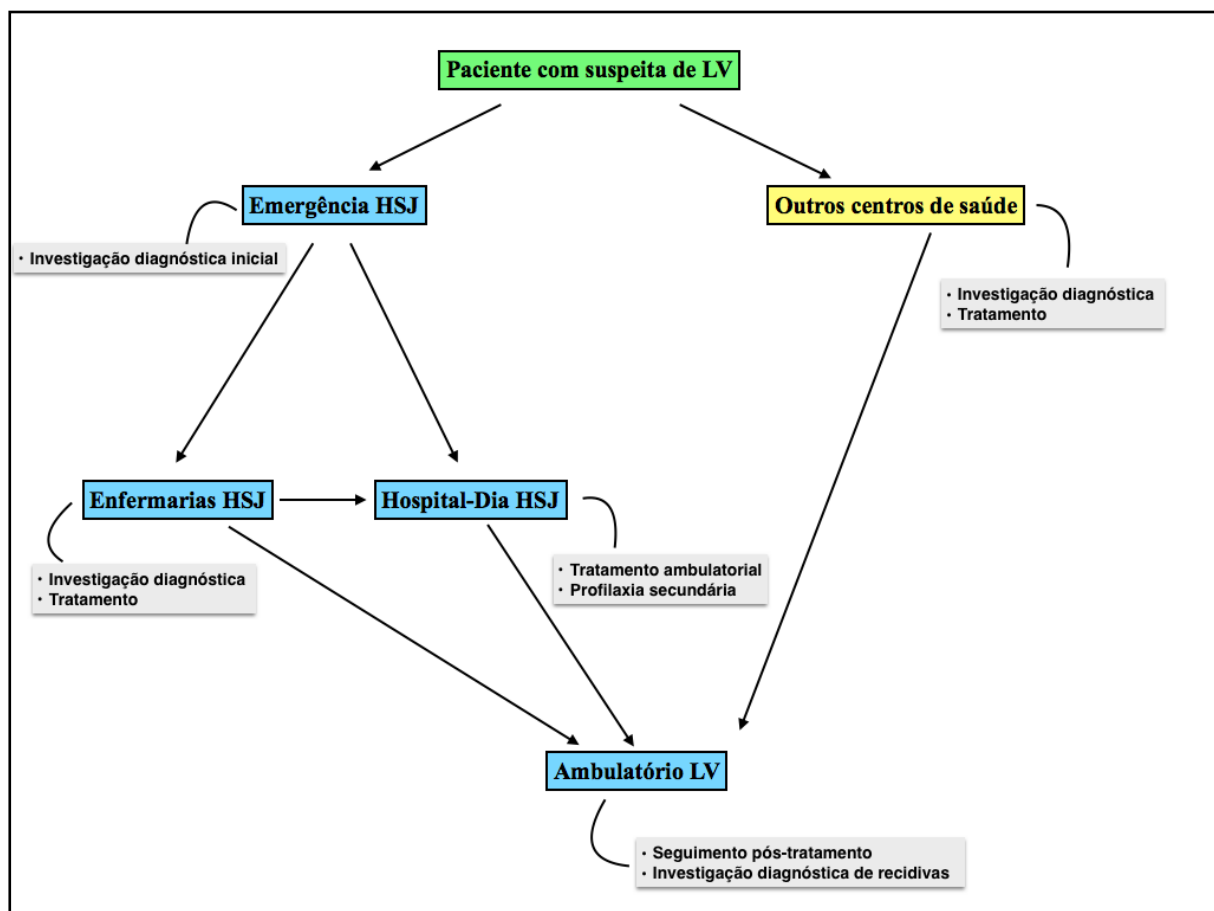
Fonte: Elaborado pelo autor. As grandes setas horizontais representam o tempo. No momento do diagnóstico, as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos dois grupos foram comparadas. Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente e após 1 ano do tratamento, seus desfechos foram comparados. Fatores de risco para recidiva e óbito foram determinados para o grupo LV-HIV. Os pacientes deste grupo foram acompanhados até o final do período de coleta dos dados.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital São José de Doenças Infecciosas, unidade de referência para tratamento de doenças infecciosas do SUS no estado do Ceará. O HSJ conta com unidade ambulatorial especializada para acompanhamento de pacientes com infecção por HIV, leishmanioses e outras doenças infecciosas, e Hospital-Dia para administração de medicamentos parenterais em pacientes ambulatoriais; possuía, no período do estudo, 102 leitos de internação em enfermarias e 8 em UTI. O pesquisador principal do estudo é responsável, desde 2008, pelo acompanhamento pós-tratamento dos pacientes com LV do hospital.

A rotina de atendimento de pacientes com calazar no HSJ é apresentada na FIGURA 7. Os pacientes com suspeita de LV são encaminhados dos níveis de Atenção Primária e Secundária para a Emergência do HSJ (ou procuram-na espontaneamente) — neste setor é feita a investigação diagnóstica inicial. Confirmado o diagnóstico de calazar, o paciente é encaminhado para internamento ou, caso reúna condições para tratamento ambulatorial, é direcionado ao Hospital-Dia. Alguns pacientes são internados, ainda, para complementar a investigação diagnóstica. Ao fim do tratamento, inicia-se o acompanhamento no Ambulatório de LV. Pacientes com suspeita de recidiva são investigados nesse setor e reencaminhados para tratamento, se necessário (em enfermaria ou Hospital-Dia), e imunodeprimidos são orientados a fazer profilaxia secundária no Hospital-Dia, se indicada. Eventualmente, pessoas diagnosticadas e tratadas em outros serviços de saúde são encaminhados para seguimento no Ambulatório de LV. Esta rotina permanece inalterada desde 2008.

Figura 7 - Rotina de atendimento a pacientes com leishmaniose visceral no Hospital São José (2016).



Fonte: Elaborado pelo autor. Nos quadros em cor cinza estão destacadas as funções dos respectivos setores.

3.3 População do estudo

Foram arrolados todos os pacientes com 18 anos ou mais que tiveram diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral, infectados ou não por HIV, de ambos os sexos, e que foram atendidos no HSJ em ambulatório ou internamento no período do estudo. Admitiram-se indivíduos que foram diagnosticados em outros serviços (desde que preenchidas as definições de caso confirmado/recidiva) e foram internados, tratados ou acompanhados ambulatorialmente no local do estudo.

Uma lista inicial foi gerada a partir dos registros de consultas no Ambulatório de Leishmaniose Visceral do HSJ e dos registros de Alta e Óbito do SAME do hospital. Embora o período inicial de busca pelos pacientes tenha sido o mês de julho de 2010, admitiu-se incluir indivíduos que tiveram o 1º episódio em momento anterior a esse, desde que os dados de prontuário estivessem suficientemente completos e nenhum critério de exclusão fosse preenchido. Estes casos eram pacientes com recidivas, cujos primeiros episódios haviam ocorrido antes do período do estudo.

A conduta terapêutica para cada paciente foi definida por seu médico-assistente, em emergência, enfermaria ou hospital-dia, não tendo havido interferência por parte do pesquisador.

3.4 Delineamento do estudo

3.4.1 Definição de casos

3.4.1.1 Definição de caso de LV

As definições de caso confirmado de LV utilizados no estudo foram as que constam nas recomendações editadas pelo MS (BRASIL, 2009). Foram considerados casos confirmados de leishmaniose visceral: (I) todos os indivíduos em que houve detecção de amastigotas de *Leishmania* por cultura, histopatológico ou exame direto de secreções, órgãos ou tecidos (exceto se o parasito tiver sido encontrado exclusivamente em pele ou mucosas oral/nasal); (II) todos os indivíduos que apresentaram quadro clínico compatível com leishmaniose visce-

ral (febre, emagrecimento, palidez, hepato/esplenomegalia) e pelo menos um método sorológico positivo (detecção de anticorpos anti-rK39 por imunocromatografia ou imunofluorescência indireta com titulação maior ou igual a 1:80).

3.4.1.2 Definição de caso de infecção por HIV

As definições de caso confirmado de HIV utilizados no estudo constam nas recomendações editadas pelo MS em 2013. Foram considerados casos de HIV os indivíduos que possuíam pelo menos duas sorologias reagentes para o vírus ou um PCR quantitativo (carga viral) superior a 5.000 cópias/mm³.

3.4.1.3 Definição de caso de recidiva de LV

Foram considerados casos de recidiva de LV: todos os indivíduos que tiveram diagnóstico prévio de calazar segundo critérios de confirmação listados anteriormente, que tenham obtido melhora clínico-laboratorial, mas tenham voltado a apresentar sinais e sintomas compatíveis com a doença e tiveram confirmação laboratorial por: (I) detecção de amastigotas de *Leishmania* por cultura, histopatológico ou exame direto de secreções, órgãos ou tecidos (exceto se o parasito tiver sido encontrado exclusivamente em pele ou mucosas oral/nasal); (II) aumento dos títulos de imunofluorescência indireta em relação ao exame anterior. A presença de teste anti-rK39 reagente após um primeiro tratamento não foi levado em conta como critério diagnóstico de recidiva pelos motivos explicados na seção 1.5.

3.4.2 Definição dos desfechos

Os pacientes incluídos na coorte foram avaliados quanto aos seguintes desfechos após o tratamento: (I) óbito; (II) recidiva; (III) remissão (para os coinfectados) ou cura (para os não-coinfectados). Adicionalmente, os dados foram avaliados quanto à evolução para qualquer desfecho desfavorável (óbito ou recidiva).

Em indivíduos coinfectados por HIV, a remissão foi definida por: (I) ausência de sintomas atribuíveis à doença e (II) melhora significativa dos parâmetros laboratoriais (hemo-

grama e bioquímicos). Dada a subjetividade do critério de melhora dos dados clínicos e laboratoriais, o julgamento do médico-assistente do ambulatório foi valorizado, com base nos registros de evolução do ambulatório. Embora a comparação dos desfechos tenha se dado em um ano após o tratamento, os indivíduos do grupo LV-HIV foram seguidos até o final do período de coleta dos dados, frequentemente por período superior a um ano, por já serem acompanhados continuamente devido à sua doença de base.

Para os pacientes não coinfectados a cura foi definida como: (I) ausência de sintomas atribuíveis à doença e (II) normalização dos exames laboratoriais (hemograma e bioquímicos), em seis meses a um ano após o tratamento, conforme critérios definidos pelo MS (BRASIL, 2011a).

3.4.3 Critérios de inclusão

Indivíduos de 18 anos ou mais com diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral que tenham sido atendidos no HSJ durante o período do estudo, identificados por meio dos registros de consultas do Ambulatório de Leishmaniose Visceral e de internamento do HSJ.

3.4.4 Critérios de exclusão

3.4.4.1 Critérios de exclusão do estudo

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentaram alguma das seguintes condições:

- a) diagnóstico de LV sem confirmação laboratorial (diagnóstico clínico-epidemiológico);
- b) teste para HIV inexistente no 1º episódio ou com resultado indeterminado;
- c) histórico de tratamento anterior para qualquer forma de leishmaniose;
- d) histórico de tratamento anterior de outras doenças com anfotericina B;
- e) primeiro diagnóstico de LV anterior a 2006;

- f) prontuários incompletos (volume de internamento ou ambulatório não localizados no SAME).

Optou-se por excluir pacientes previamente tratados com medicamentos leishmanicidas (por exemplo, antimonial pentavalente para LT; anfotericina B para histoplasmose disseminada) pelo fato de que se esses sujeitos já estivessem infectados por *L. infantum*, suas apresentações clínico-laboratoriais poderiam ser modificadas por esse tratamento.

As recomendações terapêuticas para LV vigentes à época do diagnóstico dos pacientes do estudo datam de 2006. Dessa forma, optou-se por excluir os pacientes que tiveram o 1º diagnóstico anterior a esse ano (pré-selecionados por estarem em consulta ambulatorial ou internados no período do estudo).

3.4.4.2 Critérios de exclusão da coorte

Embora aproveitados para a análise comparativa transversal, os indivíduos que apresentaram alguma das seguintes condições foram excluídos da coorte:

- a) dados de desfecho incompletos (perda de seguimento);
- b) desfecho não atingido pelo fato de o paciente não ter completado o período mínimo de seguimento (inclusão ao final do período do estudo).

3.5 Fontes de dados e variáveis do estudo

A maior parte dos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foi coletada pela revisão de prontuários arquivados no SAME. Caso houvesse conflito de informações, foi dada preferência à história clínica na seguinte ordem: (I) nota de admissão feita pelo plantonista na ocasião do internamento; (II) registro do estagiário/interno do plantão no qual o paciente foi internado; (III) registro da primeira consulta de retorno ambulatorial pós-tratamento. Esta hierarquização teve como objetivo priorizar registros mais precisos e minorar o viés de memória dos pacientes que não foram internados.

De forma complementar, para dados epidemiológicos e sorologias que não constassem em prontuário, foram utilizados, respectivamente, os registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do sítio do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) do Ceará (BRASIL, 2014b). Os dados foram coletados em formulários elaborados para esta finalidade, que estão ilustrados nos Apêndices A, B, C e D.

3.6 Variáveis

3.6.1 Epidemiológicas

- a) idade;
- b) sexo;
- c) município de residência;
- d) zona de procedência (urbana/rural);
- e) ocupação;
- f) nível de escolaridade.
- g) comorbidades (incluindo doenças oportunistas nos pacientes coinfectados);

3.6.2 Clínicas

- a) história de uso de drogas injetáveis;
- b) data do diagnóstico de calazar;
- c) sinais e sintomas do período de doença;
- d) presença da tríade clássica da doença (febre + esplenomegalia + sintomas constitucionais¹);
- e) tempo de sintomas até o diagnóstico.

3.6.3 Laboratoriais

¹Foi considerada a presença de qualquer sintoma constitucional (anorexia, adinamia ou perda de peso)

- a) exames laboratoriais gerais no momento do diagnóstico:
 - hemograma;
 - aminotransferases;
 - bilirrubina total e frações;
 - proteínas totais e frações;
 - ureia;
 - creatinina;
- b) exames diagnósticos:
 - aspirado medular;
 - anti-rK39;
 - IFI (com título);
 - histopatológico (com sítio);
 - outros (visualização de amastigotas por exame direto em outros tecidos, ELISA);
- c) sorologia prévia para leishmaniose;
- d) sorologia para HIV.

O hemograma e os exames bioquímicos se referem ao momento do diagnóstico; exames realizados após o início do tratamento não foram computados. Foram considerados os exames de bioquímica imediatamente anteriores à primeira dose do medicamento; para hemograma, ureia e creatinina (mais sensíveis a mudanças por intervenções médicas não-relacionadas diretamente com o tratamento, como hidratação venosa), optou-se pelo exame correspondente à chegada ao hospital ou o imediatamente anterior a esse momento.

3.6.4 Tratamento

- a) medicamentos utilizados;
- b) tempo/dose acumulada dos medicamentos;
- c) mudanças de terapia e seus motivos.

3.6.5 Variáveis exclusivas do grupo LV-HIV

- a) relação temporal entre os diagnósticos de infecção por HIV e leishmaniose (subsequentes/concomitantes) e o tempo decorrido entre eles;
- b) doenças oportunistas e sua relação temporal com a leishmaniose (prévias, concomitantes, posteriores);
- c) contagens de linfócitos T CD4:
 - valor mais próximo do diagnóstico da LV. Foi considerado o exame coletado o mais próximo possível ao momento do diagnóstico da LV, até o limite de 3 meses antes ou após; o objetivo foi retratar a situação imunológica mais próxima da realidade do período de doença.
 - valor imediatamente anterior ao diagnóstico da LV. Foi considerado o último exame coletado antes do diagnóstico da LV, independente do tempo;
 - valor imediatamente posterior ao tratamento da LV. Foi considerado o primeiro exame coletado após o tratamento da LV, independente do tempo;
- d) carga viral do HIV:
 - valor mais próximo do diagnóstico da LV. Foi considerado o exame coletado o mais próximo possível ao momento do diagnóstico da LV, até o limite de 3 meses antes ou após; o objetivo foi retratar a situação virológica mais próxima da realidade do período de doença.
 - valor imediatamente anterior ao diagnóstico da LV. Foi considerado o último exame coletado antes do diagnóstico da LV, independente do tempo;
 - valor imediatamente posterior ao tratamento da LV. Foi considerado o primeiro exame coletado após o tratamento da LV, independente do tempo;
- e) terapia antirretroviral;
- f) profilaxia secundária pós-tratamento:
 - fármaco, dose e frequência prescritos;
 - adesão do paciente.²

3.6.6 Desfechos

² A adesão foi medida contando-se as doses efetivamente administradas em relação ao prescrito ao longo do tempo.

- a) desfecho do primeiro episódio:
 - tempo decorrido entre o diagnóstico e o desfecho;
 - registro da leishmaniose na Parte I da seção “Causas da morte” da declaração de óbito como causa básica ou associada ao óbito.
- b) características clínicas e laboratoriais das recidivas e seus desfechos.

3.7 Controle de qualidade

Treinamento apropriado para manuseio dos prontuários do HSJ e coleta dos dados foi realizado com a equipe do estudo antes do seu início. Um estudo-piloto foi conduzido, com preenchimento do formulário por cada um dos integrantes da equipe, com o objetivo de verificar se o mesmo contemplava as informações contidas nos prontuários, se a sequência das informações estava adequada e se a compreensão dos dados a serem coletados se deu de forma homogênea. O pesquisador principal monitorou o processo de coleta dos dados por meio de segunda revisão de amostra de prontuários já revisados pela equipe, a fim de identificar problemas. A digitação dos dados foi feita por dois integrantes da equipe em separado e os bancos foram cruzados para identificação de divergências. Todas as análises estatísticas foram executadas pelo menos duas vezes para minorar a ocorrência de erros.

3.8 Análise estatística

O banco de dados foi consolidado no programa Microsoft Excel[®] 2007 e exportado para o programa Stata/SE[®] versão 11.2, aonde foi feita a análise estatística.

Foram descritas as frequências das variáveis categóricas e apresentadas as medidas de tendência central e dispersão das variáveis numéricas. Para a comparação entre os grupos, no estudo transversal, aplicou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk: variáveis numéricas foram analisadas pelo teste t de Student ou pelo teste de Mann-Whitney, a depender do resultado do teste de normalidade. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando apropriado. Curvas de Kaplan-Meier foram cons-

truídas para análise sobrevida e técnica de regressão linear foi utilizada para comparação dos valores de células CD₄ e carga viral pré e pós-tratamento da LV.

Para verificação dos fatores associados aos desfechos, as variáveis que atingiram p-valor menor que 0,20 foram transportadas para análise multivariada. Para esta análise, as variáveis numéricas foram categorizadas. Modelos de regressão logística foram, então, construídos para cada um dos três desfechos de interesse (recidiva, óbito e desfecho desfavorável). Foram geradas razões de chance (*odds ratio*), considerando intervalo de confiança de 95%. Para significância estatística, admitiu-se p-valor menor que 0,05.

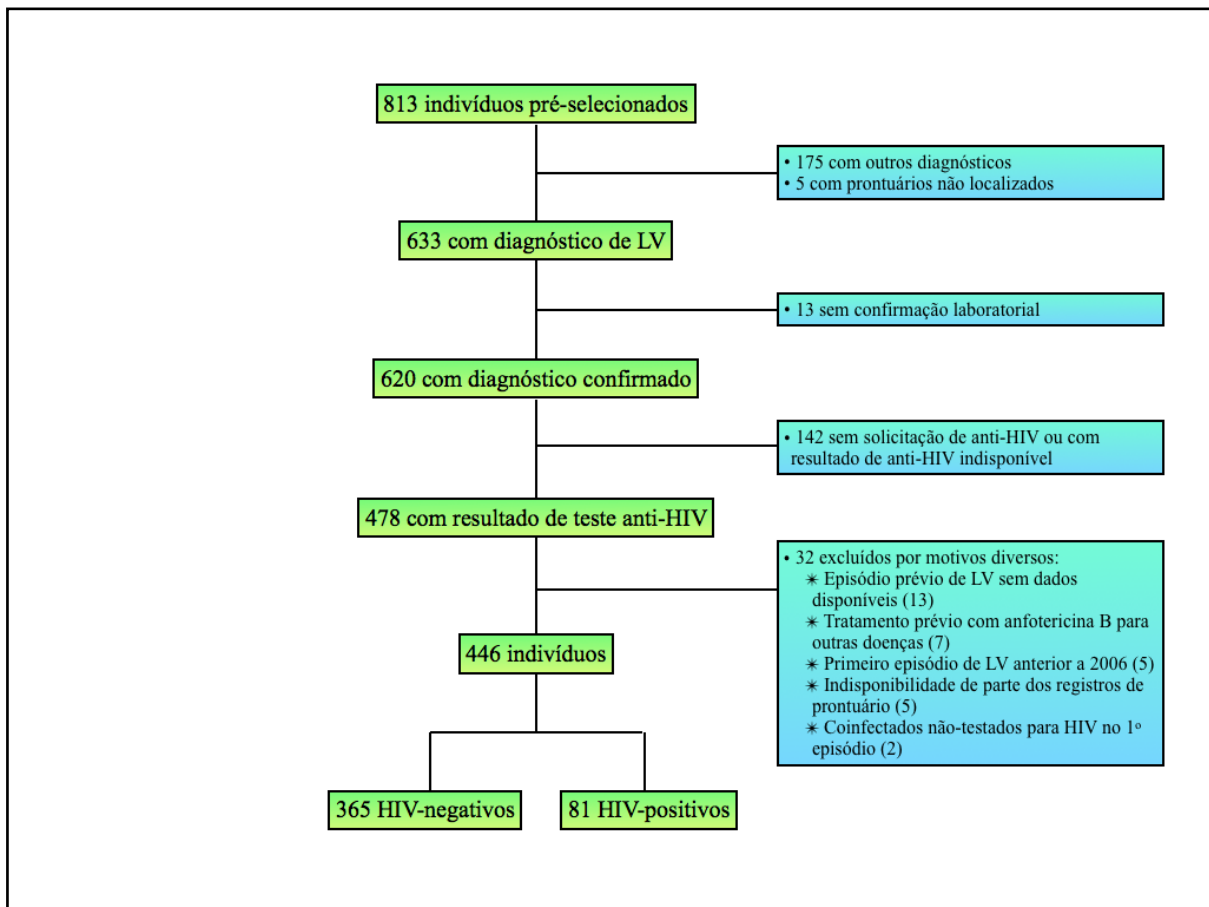
3.9 Aspectos éticos

O Projeto de Pesquisa foi enviado para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ via Plataforma Brasil (número CAAE 26007713.3.0000.5044) e aprovado no dia 02/04/2014 (ANEXO A). Após o término do trabalho e apresentação da dissertação, um exemplar será doado ao Centro de Estudos do HSJ. Análises preliminares e conclusões diversas das inicialmente previstas poderão ser apresentadas ou publicadas em eventos/revistas científicas, ou utilizados em outros estudos. O máximo cuidado foi tomado no sentido de evitar a quebra de confidencialidade das informações relativas aos indivíduos do estudo. Os nomes e as iniciais dos sujeitos não fizeram parte do banco de dados do estudo. Conclusões tiradas sobre questões operacionais e que guardem relação com as rotinas do serviço serão discutidas com a direção clínica e o corpo clínico do HSJ.

4 RESULTADOS

Uma lista inicial de 813 pacientes foi gerada a partir dos registros anteriormente citados. Desse total, 620 tinham diagnóstico confirmado de LV pelos critérios do estudo, mas apenas 478 indivíduos possuíam resultado de testes para HIV disponível. Outras 32 pessoas foram retiradas por se enquadrarem nos critérios de exclusão, fazendo restar 446 pacientes, sendo 81 infectados por HIV (18,1%). A FIGURA 8 ilustra o processo de seleção dos pacientes do estudo.

Figura 8 - Processo de seleção da amostra do estudo.



Fonte: Elaborada pelo autor. Os quadros em cor azul mostram a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

4.1 Dados epidemiológicos

Os resultados das variáveis epidemiológicas constam na TABELA 1. Não se verificou diferença entre os grupos, exceto no que diz respeito às ocupações mais frequentes.

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).

	LV (n = 365)	LV-HIV (n = 81)	P
Mediana (intervalo)			
Idade	38 (18-85)	38 (21-62)	0,84
n (%)			
Sexo			
Masculino	298 (81,6)	70 (86,4)	0,30
Nível educacional			
Analfabeto	40 (11,0)	8 (9,8)	
Fundamental	234 (64,1)	50 (61,7)	0,59
Médio	71 (19,5)	17 (21,0)	
Superior	7 (1,9)	4 (5,0)	
Desconhecido	13 (3,5)	2 (2,5)	
Zona			
Urbana	313 (85,8)	74 (91,4)	0,11
Estado de residência			
CE	363 (99,5)	79 (97,5)	0,15
Município de residência (CE)			
Fortaleza	239 (65,8)	56 (70,9)	0,52
Ocupações mais frequentes			
Construção civil	55 (15,4)	17 (20,9)	0,22
Agricultura	42 (11,7)	2 (2,4)	0,01*
Aposentados	25 (7,0)	1 (1,2)	0,06
Domésticos	25 (7,0)	11 (13,5)	0,052

*p < 0,05. As ocupações apresentadas representam as quatro categorias mais frequentes do grupo LV e as duas mais frequentes do grupo LV-HIV (construção civil e domésticos). As proporções se referem ao total de pacientes dentro de cada grupo.

4.2 Dados clínicos

4.2.1 Hábitos e comorbidades

A TABELA 2 mostra os hábitos e comorbidades relatados pelos pacientes no momento do diagnóstico da LV. Os pacientes do grupo LV-HIV se declararam usuários abusivos de álcool, tabaco e drogas ilícitas com mais frequência.

Tabela 2 - Hábitos e comorbidades dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).

	LV (n = 365)	LV-HIV (n = 81)	p
	n (%)		
Etilismo [†]	133 (36,4)	43 (53,1)	0,006*
Tabagismo [†]	98 (26,9)	33 (40,7)	0,01*
Uso de drogas ilícitas [†]	20 (5,5)	17 (21,0)	< 0,001*
Hipertensão	37 (10,1)	6 (7,4)	0,45
Diabetes Mellitus	30 (8,2)	2 (2,5)	0,09
Asma	9 (2,5)	4 (4,9)	0,26
Insuficiência renal crônica	8 (2,2)	0	0,36
Insuficiência cardíaca congestiva	10 (2,7)	1 (1,2)	0,69
Insuficiência hepática crônica	13 (3,6)	2 (2,5)	1,0
Tuberculose [§]	8 (2,2)	4 (4,9)	0,29
Hanseníase [§]	10 (2,7)	0	0,22
Outras condições imunodepressoras (doenças/ fármacos) [‡]	12 (3,3)	1 (1,2)	0,70

*p < 0,05. [†]Etilismo, tabagismo e uso de drogas atuais; etilismo social não foi considerado. [§]Tuberculose e hanseníase em atividade ou em tratamento atual. [‡]As condições imunodepressoras incluíram: uso de corticosteroides, uso de leflunomide, tratamento de neoplasia com radioterapia e artrite reumatoide.

Vários pacientes relatavam uso de mais de uma droga ilícita concomitantemente. As mais frequentemente relatadas foram maconha, cocaína inalada e crack, em ambos os grupos. O uso de cada uma foi mais frequente no grupo LV-HIV (12,4% contra 2,2%; 8,6% contra 1,1%; 13,6% contra 3,3%, respectivamente; $p = 0,001$ para todas as comparações).

4.2.2 Apresentação clínica

Todos os sinais e sintomas descritos na TABELA 3 se referem ao momento do diagnóstico. Achados apresentados ou percebidos após o início do tratamento não foram computados. O tempo entre o início relatado dos sintomas e o diagnóstico foi mais longo para o grupo LV-HIV. Estes indivíduos apresentaram significativamente menos febre, adinamia, icterícia e edema periférico, mas maior frequência de diarreia. A tríade clássica da doença também foi verificada menos comumente nos pacientes HIV positivos.

A superinfecção mais frequente nos dois grupos foi pneumonia [26 pacientes (70,2% das infecções) no grupo LV e 4 (33,3% das infecções) no grupo LV-HIV]. Outros sítios de infecção incluíram, no total: infecções respiratórias altas (7 casos), infecções do trato urinário (6 casos), infecções de pele e partes moles (5 casos), abscesso subfrênico, colangite, peritonite bacteriana espontânea, e infecção primária de corrente sanguínea (1 caso cada).

Apenas as infecções de pele e partes moles foram mais prevalentes no grupo LV-HIV [3 casos (25%) no grupo LV-HIV, contra 2 casos (5,4% das infecções) no grupo LV, $p = 0,04$]; não houve diferença estatisticamente significativa para as demais.

Tabela 3 - Apresentação clínica do primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).

	LV (n = 364) [†]	LV-HIV (n = 81)	p
Mediana (intervalo)			
Tempo de sintomas até o diagnóstico (meses)	2 (0,2-12)	3 (0,4-24)	0,0001*
n (%)			
Febre	357 (98,1)	71 (87,7)	< 0,001*
Anorexia	291 (80,0)	55 (67,9)	0,01*
Adinamia	320 (87,9)	61 (75,3)	0,003*
Perda de peso	320 (87,9)	67 (82,7)	0,20
Tosse	105 (28,9)	32 (39,5)	0,06
Diarréia	74 (20,3)	36 (44,4)	< 0,001*
Icterícia	59 (16,2)	5 (6,2)	0,02*
Cefaleia	67 (18,4)	16 (19,8)	0,77
Mialgia / Artralgia	61 (16,7)	9 (11,1)	0,21
Aumento do volume abdominal	57 (15,6)	18 (22,2)	0,15
Dor abdominal	120 (33,0)	28 (34,6)	0,78
Náuseas / Vômitos	99 (27,1)	27 (33,3)	0,26
Empachamento	38 (10,4)	11 (13,6)	0,40
Edema periférico	69 (18,9)	6 (7,4)	0,01*
Edema generalizado	16 (4,4)	1 (1,2)	0,33
Superinfecção bacteriana	37 (10,2)	12 (14,8)	0,22
Dispneia	37 (10,2)	10 (12,4)	0,56
Hemorragia	49 (13,5)	15 (18,5)	0,24
Hepatomegalia [§]	250 (85,3)	59 (76,6)	0,06
Esplenomegalia [§]	273 (90,7)	69 (87,3)	0,37
Tríade clássica	261 (86,7)	60 (75,9)	0,01*

* p < 0,05. †Um paciente não possuía dados clínicos por ter chegado ao hospital desorientado e sem acompanhantes. §Nem todos os pacientes tinham registro sobre presença ou ausência de hepatoesplenomegalia no momento do diagnóstico; os indivíduos sem esse dado foram excluídos desta análise. Hepatomegalia: n = 293 (LV) e 77 (LV-HIV); Esplenomegalia: n = 301 (LV) e 79 (LV-HIV).

Quanto às manifestações hemorrágicas, os indivíduos coinfectados tiveram até dois sítios de sangramento concomitantes, e o sítio que predominou foi o gastrointestinal. No grupo LV, os episódios hemorrágicos se distribuíram de forma mais uniforme nos diferentes sítios, sendo epistaxe a manifestação hemorrágica mais comum. Não houve diferença significativa dessas características entre os grupos (TABELA 4).

Tabela 4 - Sítios de hemorragias no primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).

	LV (n = 49)	LV-HIV (n = 15)	p
	n (%)		
Número de sítios de hemorragia			
1	31 (63,3)	12 (80)	
2	12 (24,5)	3 (20)	0,7
3	3 (6,1)	0	
4	3 (6,1)	0	
Sítios de hemorragia			
Gastrointestinal	18 (36,7)	8 (53,3)	0,11
Nasal	22 (44,9)	1 (6,7)	0,09
Pele	15 (30,6)	2 (13,3)	0,74
Oral	10 (20,4)	1 (6,7)	0,69

As proporções se referem ao total de pacientes com hemorragia dentro de cada grupo. A soma das proporções dos sítios de hemorragia são maiores que 100% porque houve pacientes com mais de um sítio de sangramento.

4.3 Exames laboratoriais

Os exames iniciais e diagnósticos são apresentados na TABELA 5. Nem todos os pacientes foram submetidos a todos os exames de hematologia e bioquímica. No grupo LV-HIV o hemograma mostrou pancitopenia, embora com menor nível de hemoglobina, e linfopenia mais acentuada; as medianas das contagens de eosinófilos e plaquetas foram maiores que as do grupo LV, no entanto. Quanto aos exames bioquímicos, encontraram-se níveis significativamente menores de aminotransferases e bilirrubina direta nos pacientes coinfectados. A positividade dos exames diagnósticos também foi diferente entre os grupos: o aspirado medular diagnosticou número maior de casos no grupo LV-HIV, enquanto o teste rápido anti-rK39 foi mais útil para o grupo LV.

Quando analisados apenas os pacientes que receberam diagnóstico por meio de visualização do parasito na medula óssea, considerando-o teste de referência, a sensibilidade do anti-rK39 foi significativamente inferior nos indivíduos do grupo LV-HIV (48,7% contra 85,9% no grupo LV, $p < 0,001$). Oito pacientes do grupo LV-HIV tinham IFI prévia ao diagnóstico de calazar no prontuário; em apenas dois deles o exame era positivo, ambos com título 1/40. Nenhum deles teve IFI realizada na época da doença.

Tabela 5 - Exames laboratoriais do primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).

	LV	LV-HIV	p
Mediana (intervalo)			
Hemoglobina (g/dL)	8,7 (4,2 - 14,0)	7,8 (2,7 - 13,0)	0,005*
Leucócitos (/mm ³)	2005 (167 - 9420)	1945 (390 - 7540)	0,84
Neutrófilos (/mm ³)	1092 (0 - 7724)	1183 (231 - 5702)	0,06
Linfócitos (/mm ³)	729 (71 - 2916)	485 (44 - 2421)	0,0001*
Monócitos (/mm ³)	110 (9 - 1010)	97 (8 - 678)	0,35
Eosinófilos (/mm ³)	0 (0 - 535)	13 (0 - 2397)	0,0002*
Basófilos (/mm ³)	0 (0 - 58)	0 (0 - 20)	0,81
Plaquetas (/mm ³)	72000 (0 - 300000)	96500 (1000 - 302000)	<0,0001*
AST	77 (5 - 1198)	43 (10 - 2830)	<0,0001*
ALT	46 (2 - 646)	24 (4 - 527)	<0,0001*
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,2 - 4,7)	0,8 (0,3 - 3,2)	0,34
Ureia (mg/dL)	28 (10 - 153)	32 (8 - 175)	0,29
Proteínas totais (g/dL)	7,3 (4,5 - 14,6)	7,4 (3,1 - 14,1)	0,49
Albumina (g/dL)	2,9 (1,1 - 4,8)	2,9 (1,2 - 4,2)	0,64
Globulinas (g/dL)	4,2 (2,0 - 13,0)	4,4 (0,9 - 11,3)	0,42
Bilirrubina total (mg/dL)	1,0 (0,2 - 23,8)	0,9 (0,2 - 16,9)	0,06
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,4 (0,1 - 8,3)	0,2 (0 - 8,6)	0,0003*
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,5 (0,1-23,7)	0,5 (0,1 - 8,3)	0,47
positivos/testados (%)			
Aspirado medular	91/195 (46,7)	56/67 (83,5)	<0,001*
Anti-rK39	333/343 (97,1)	42/65 (64,6)	<0,001*
IFI	5/6 (83,3)	6/11 (54,5)	0,51
Outros [†]	6	14	-

* p < 0,05. † Outros exames diagnósticos incluíram (LV/LV-HIV, respectivamente): pesquisa direta em sangue periférico/creme leucocitário (3/7), histopatológico de estômago/duodeno (1/5), histopatológico de medula óssea (1/0), histopatológico de pele (0/1), imprint de linfonodo (0/1), ELISA (1/0). Todos os pacientes classificados como “Outros” também tiveram positividade de outros exames, satisfazendo os critérios de inclusão. AST, Aspartato-aminotransferase; ALT, Alanina-aminotransferase; IFI, Imunofluorescência indireta.

4.4 Tratamento

O antimônio pentavalente foi o fármaco mais prescrito em terapia inicial para o grupo LV, em contraste com os pacientes do grupo LV-HIV, que receberam predominantemente D-AmB (TABELA 6).

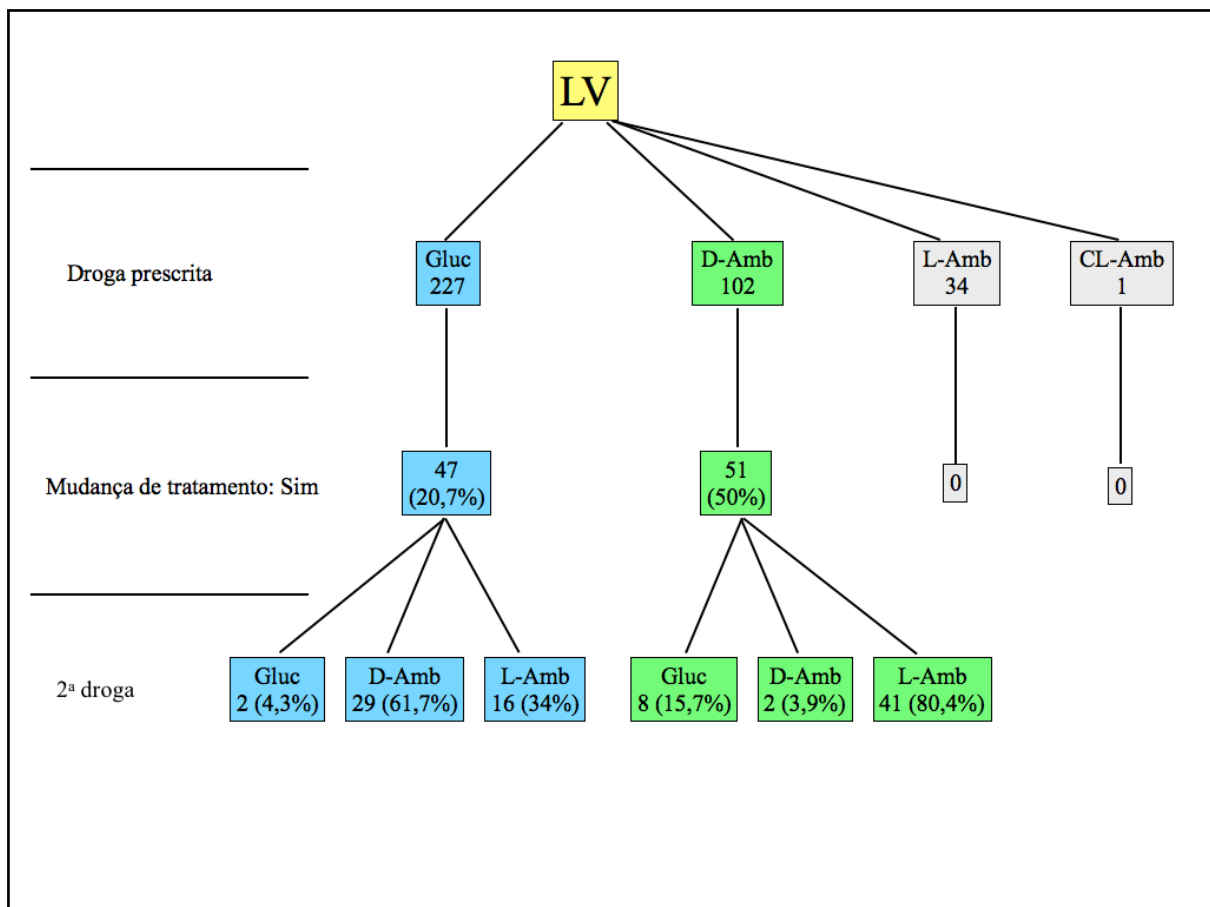
Tabela 6 - Droga inicial prescrita para o primeiro episódio de LV segundo status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).

	LV (n = 364)†	LV-HIV (n = 81)	p
	n (%)		
Glucantime®	227 (62,4)	17 (21,0)	
Anfotericina B, Desoxicolato	102 (28,0)	58 (71,6)	
Anfotericina B, Lipossomal	34 (9,3)	5 (6,2)	< 0,001*
Anfotericina B, Complexo Lipídico	1 (0,3)	1 (1,2)	

* p < 0,05. †Um paciente foi a óbito antes de iniciar tratamento.

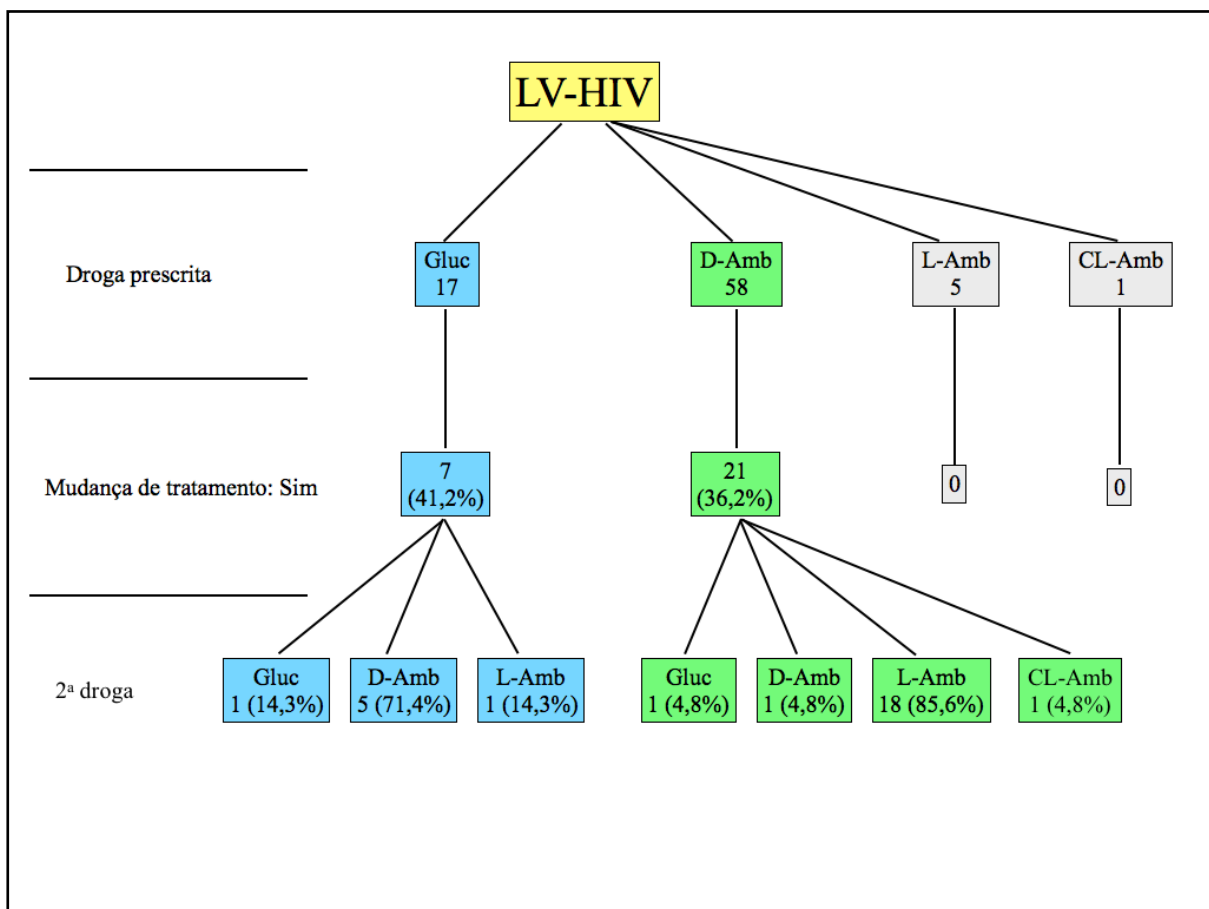
Mudanças de medicamentos da terapia inicial foram verificadas em 20,7% e 50% (Glucantime® e D-AmB, respectivamente) para o grupo LV, e em 41,2% e 36,2% (Glucantime® e D-AmB, respectivamente) no grupo LV-HIV. De forma geral, mudanças de antimônio resultaram em prescrição de D-AmB, e mudanças de D-AmB levaram à prescrição de L-AmB. Não houve trocas de terapia nos pacientes que iniciaram-na com formulações lipídicas de anfotericina B (FIGURAS 9 e 10). Não houve diferença estatística em nenhuma das comparações entre os grupos envolvendo os motivos de mudança para cada medicamento (GRÁFICO 1).

Figura 9 - Mudanças na terapia inicial do grupo LV e droga substituta (HSJ, 2010-2013).



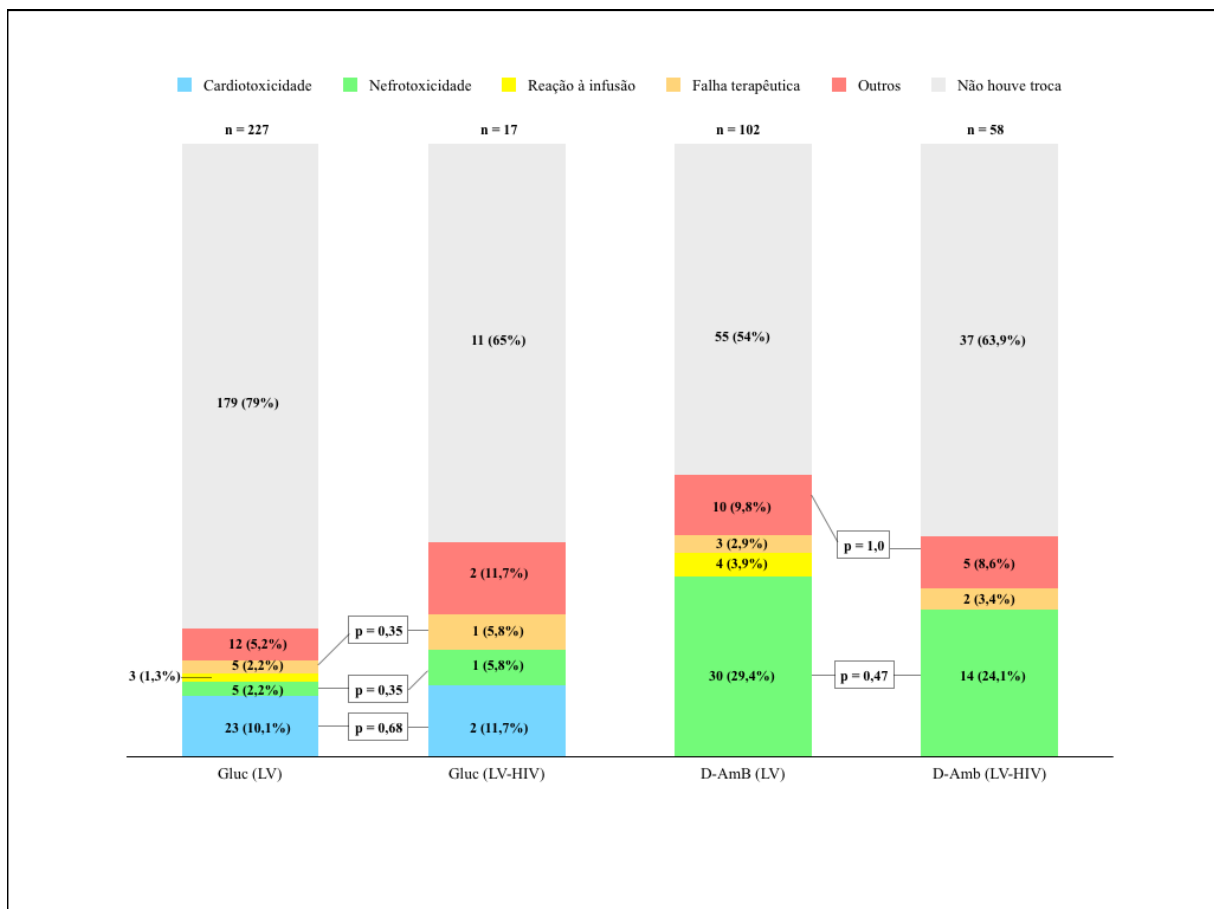
Alguns pacientes tiveram seu tratamento interrompido por mais de 48 horas e reiniciaram o mesmo medicamento. Gluc, Glucantime; D-Amb, Anfotericina B, desoxicolato; L-Amb, Anfotericina B, lipossomal; CL-Amb, Anfotericina B, complexo lipídico.

Figura 10 - Mudanças na terapia inicial do grupo LV-HIV e droga substituta (HSJ, 2010-2013).



Alguns pacientes tiveram seu tratamento interrompido por mais de 48 horas e reiniciaram o mesmo medicamento. Gluc, Glucantime; D-Amb, Anfotericina B, desoxicolato; L-Amb, Anfotericina B, lipossomal; CL-Amb, Anfotericina B, complexo lipídico.

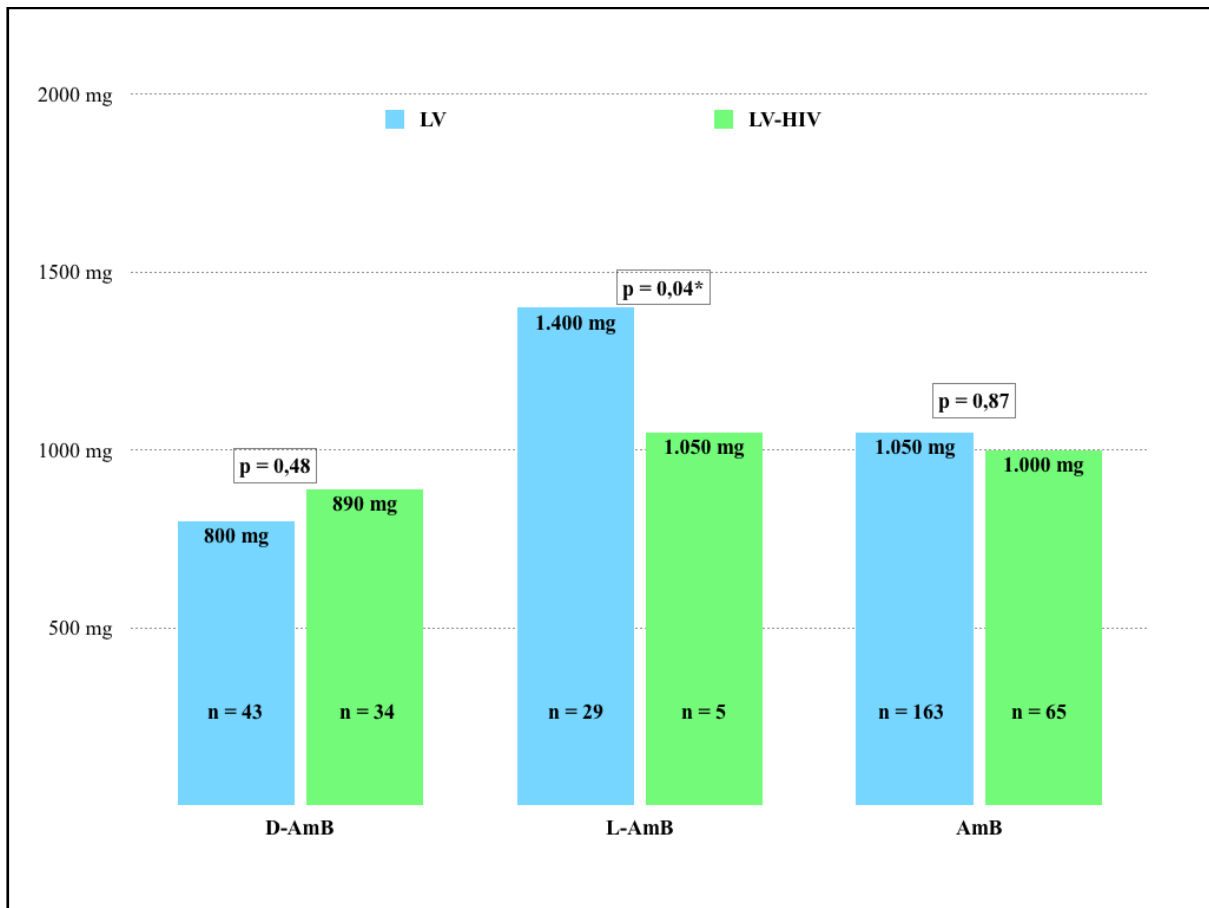
Gráfico 1 - Proporção de mudança de terapia inicial e seus motivos, segundo droga prescrita e status de infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).



As proporções apresentadas se referem ao total de pacientes do grupo que foi tratado com a respectiva droga. “Falha terapêutica” representa a percepção do médico-assistente de ausência de resposta clínica ao medicamento durante o tratamento. “Outros” incluem: gravidade clínica (8), abandono de terapia com reinício posterior (7), outros efeitos adversos [pancreatite (2), hepatite (2), reação alérgica (1), todos em uso de Glucantime e do grupo LV], conveniência (4), início de outra droga enquanto aguardava chegada de L-AmB (3), recusa de internamento pelo paciente (1) e mudança não justificada (1). Gluc, Glucantime; D-Amb, Anfotericina B, desoxicolato; L-Amb, Anfotericina B, lipossomal; CL-AmB, Anfotericina B, complexo lipídico.

Para os pacientes tratados com antimonial pentavalente, a mediana de tempo de terapia foi de 28 dias, variando de 11-53 dias no grupo LV e 21-30 dias no grupo LV-HIV, $p = 0,91$. As doses acumuladas de anfotericina B estão descritas a seguir. Para esta análise, foram comparadas as doses acumuladas de cada formulação de anfotericina B (desoxicolato ou lipossomal), excluídos os pacientes que sofreram mudança de terapia e que foram a óbito durante o tratamento. Adicionalmente, foram comparadas as doses acumuladas de anfotericina B somadas as diferentes formulações, excluídos os pacientes que foram a óbito durante o tratamento (GRÁFICO 2).

Gráfico 2 - Medianas de doses acumuladas de anfotericina B em terapia inicial para pacientes com LV, segundo formulação da droga e infecção por HIV (HSJ, 2010-2013).



* $p < 0,05$. D-AmB, pacientes que fizeram uso exclusivo de anfotericina B, desoxicolato; L- AmB, pacientes que disseram uso exclusivo de anfotericina B, lipossomal; AmB, pacientes que fizeram uso de qualquer formulação de anfotericina, de forma isolada ou sequencial (após troca de medicamento).

4.5 Características dos pacientes coinfectados

4.5.1 Relação temporal entre infecção por HIV e LV

Dos 81 pacientes coinfectados com HIV incluídos no estudo, 38 (46,9%) receberam diagnóstico das duas infecções de forma concomitante. O restante já possuía diagnóstico prévio de infecção por HIV à época do diagnóstico da leishmaniose. Neste segundo grupo, a mediana de tempo decorrido entre os diagnósticos das duas doenças foi de 30 meses, com intervalo variando de 2 a 135 meses.

4.5.2 Outras doenças oportunistas

Na TABELA 7 estão apresentados os dados referentes às doenças oportunistas mais frequentes nos pacientes coinfectados. Enquanto tuberculose predominou no período prévio ao primeiro episódio de LV (ocorreu, neste período, em 16% dos pacientes), a partir deste momento a candidíase foi a condição mais frequentemente verificada. Quase um terço dos pacientes no primeiro episódio de calazar e um quinto daqueles que evoluíram com recidivas apresentaram infecção por *Candida* concomitante à leishmaniose.

Outras doenças menos frequentes incluíram: citomegalia (5, sendo 3 retinites e 2 esofagites), sarcoma de Kaposi (3), leucoplasia pilosa oral (3), estrongiloidíase intestinal (2), hepatite B crônica (2), hepatite C crônica (1), leucoencefalopatia multifocal progressiva (1), molusco contagioso (1), actinomicose cutânea (1), micobacteriose não-tuberculosa (1), criptococose pulmonar (1), criptosporidiose intestinal (1), adenocarcinoma de reto (1), adenocarcinoma de colo uterino (1) e complexo demencial associado ao HIV (1).

Tabela 7 - Número de pacientes do grupo LV-HIV com doenças oportunistas segundo a relação temporal com a leishmaniose.

	Prévia ao 1º episódio de LV	Concomitante ao 1º episódio de LV	Posterior ao 1º episódio de LV, não concomitante a recidiva	Concomitante a recidiva	Total
	n = 81	n = 81	n = 67	n = 25	
	n (%)				
Candidíase	9 (11,1)	26 (32)	7 (10,4)	5 (20)	47 [†]
TB	13 (16)	4 (4,9)	1 (1,4)	2 (8)	20 [§]
HSV	4 (4,9)	7 (8,6)	5 (7,4)	1 (4)	17 [‡]
NTX	7 (8,6)	3 (3,7)	1 (1,4)	2 (8)	13
Sífilis	5 (6,1)	2 (2,4)	3 (4,4)	1 (4)	11 [*]
Zoster	5 (6,1)	1 (1,2)	5 (7,4)	0	11
Histoplasmose	1 (1,2)	6 (7,4)	2 (2,9)	0	9 ^{**}
PPC	4 (4,9)	1 (1,2)	2 (2,9)	0	7
Isosporíase	2 (2,4)	3 (3,7)	0	1 (4)	6

Os números representam pacientes que tiveram a doença em algum momento. Mais de um episódio de uma infecção oportunista em determinado momento não foram computados. Alguns pacientes apresentaram a mesma infecção em diferentes momentos. O n (81) das duas primeiras colunas representa o total de pacientes; o n (67) da terceira coluna representa o total de pacientes, retirados os que foram a óbito durante o tratamento e os que perderam seguimento; o n (25) da última coluna representa os pacientes que tiveram pelo menos uma recidiva. [†]Oral (34), Esofágica (13). [§]Pulmonar (15), Latente (2), Ganglionar/Pulmonar (1), Ganglionar/Pleural (1), Pulmonar/Pleural (1). [‡]Genital (10), Perianal (3), Labial (2), Cutâneo (1), Genital/Labial (1). ^{*}Latente (8), Primária (1), Secundária (1), Neurosífilis (1). ^{**}Disseminada (8), Ganglionar (1); o paciente com diagnóstico prévio à LV foi tratado com itraconazol. NTX, Neurotoxoplasmose; PPC, Pneumonia por *Pneumocystis*; TB, Tuberculose; HSV, Herpes simples.

4.5.3 Linfócitos T CD₄ e carga viral do HIV

No período que variou de três meses antes até três meses após o diagnóstico da LV, a mediana da contagem de células T CD₄ foi de 90 células/mm³. Quando comparados os níveis de células T CD₄ e carga viral pré e pós-LV (para os pacientes que tinham estes dados disponíveis), só foi verificada diferença estatisticamente significativa para a variável carga viral (cuja mediana reduziu-se em 1,7 logaritmos) (TABELA 8).

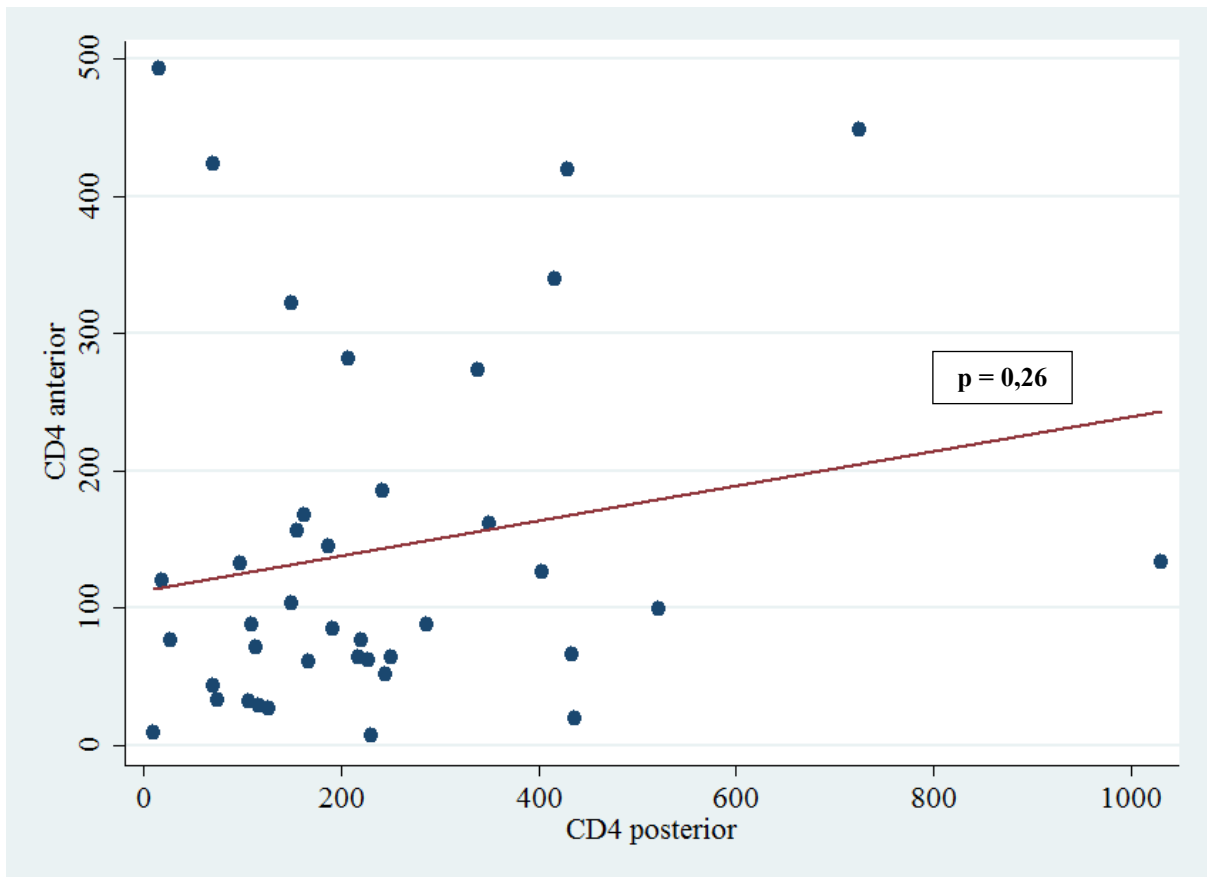
Tabela 8 - Contagem de células T CD₄ e dosagem de carga viral plasmática do HIV anteriores, posteriores e mais próximas ao diagnóstico da LV dos pacientes do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).

	Anterior	Mais próximo	Posterior	p
Mediana (intervalo)				
CD ₄ (cél/s/mm ³)	86,5 (7-493)	90 (4-724)	187 (4-1030)	0,26
Carga Viral (cópias/mm ³)	12.945 (<Lmín - >Lmáx)	2.531,5 (<Lmín - >Lmáx)	251 (<Lmín - >Lmáx)	0,001*
Log de Carga Viral	4,1 (<Lmín - >Lmáx)	3,4 (<Lmín - >Lmáx)	2,4 (<Lmín - >Lmáx)	

*p < 0,05. A comparação se refere aos valores anterior e posterior. “Mais próximo” se refere ao exame coletado o mais próximo possível ao momento do diagnóstico da LV, até o limite de 3 meses antes ou após; o objetivo foi retratar a situação imuno-virológica mais próxima da realidade do período de doença; n = 50 (CD₄) e 46 (carga viral). “Anterior” se refere ao último exame coletado antes do diagnóstico da LV, independente do tempo; a mediana de distância em meses entre a coleta e o diagnóstico foi de 3 meses para ambos os exames; n = 48 (CD₄) e 47 (carga viral). “Posterior” se refere ao primeiro exame coletado após o tratamento da LV, independente do tempo; a mediana de distância em meses entre o diagnóstico e a coleta foi de 3 meses para ambos os exames; n = 59 (CD₄) e 57 (carga viral).

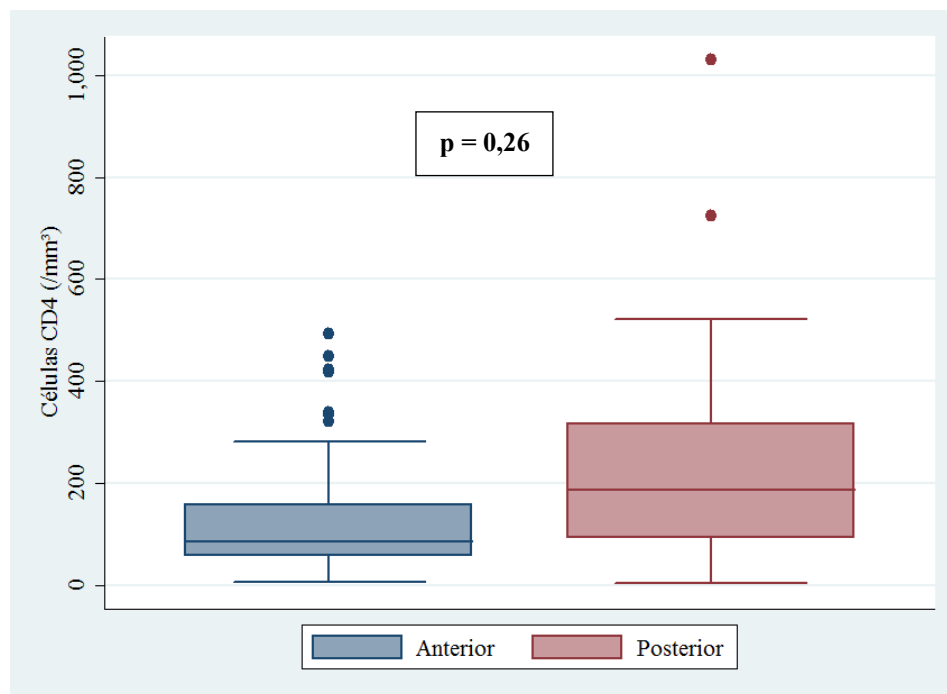
A evolução das contagens de células CD₄ pré e pós-LV pode ser observada no diagrama de dispersão do GRÁFICO 3. Nos GRÁFICOS 4 e 5 estão representados os diagramas de caixas referentes à evolução das contagens de células CD₄ e logaritmos de carga viral antes e após a LV.

Gráfico 3 - Diagrama de dispersão da contagem de células T CD₄ dos pacientes do grupo LV-HIV, antes e após o diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).



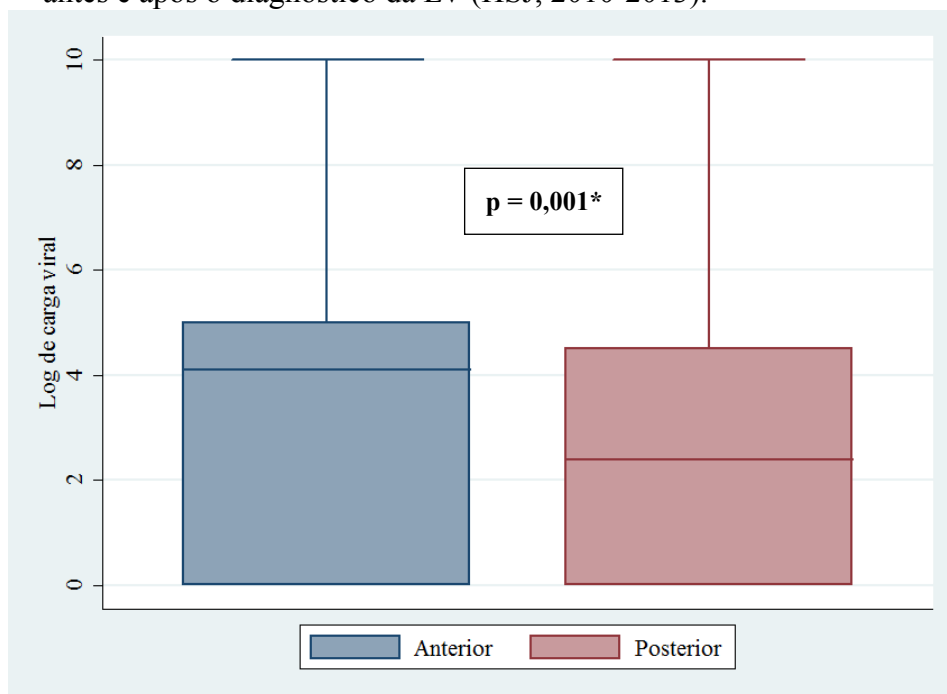
Cada ponto azul representa um paciente. Estão representados no gráfico apenas os pacientes que tiveram algum exame coletado antes e após a doença, permitindo comparação. A linha vermelha representa a tendência. "CD₄ anterior" se refere ao último exame coletado antes do diagnóstico da LV, independente do tempo. "CD₄ posterior" se refere ao primeiro exame coletado após o tratamento da LV, independente do tempo. A mediana de distância em meses entre o diagnóstico e as coletas foi de 3 meses para ambos os exames.

Gráfico 4 - Diagrama de caixas da contagem de células T CD₄ dos pacientes do grupo LV-HIV, antes e após o diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).



”Anterior” se refere ao último exame coletado antes do diagnóstico da LV, independente do tempo. “Posterior” se refere ao primeiro exame coletado após o tratamento da LV, independente do tempo.

Gráfico 5 - Diagrama de caixas do logaritmo de carga viral dos pacientes do grupo LV-HIV, antes e após o diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).



”Anterior” se refere ao último exame coletado antes do diagnóstico da LV, independente do tempo. “Posterior” se refere ao primeiro exame coletado após o tratamento da LV, independente do tempo.

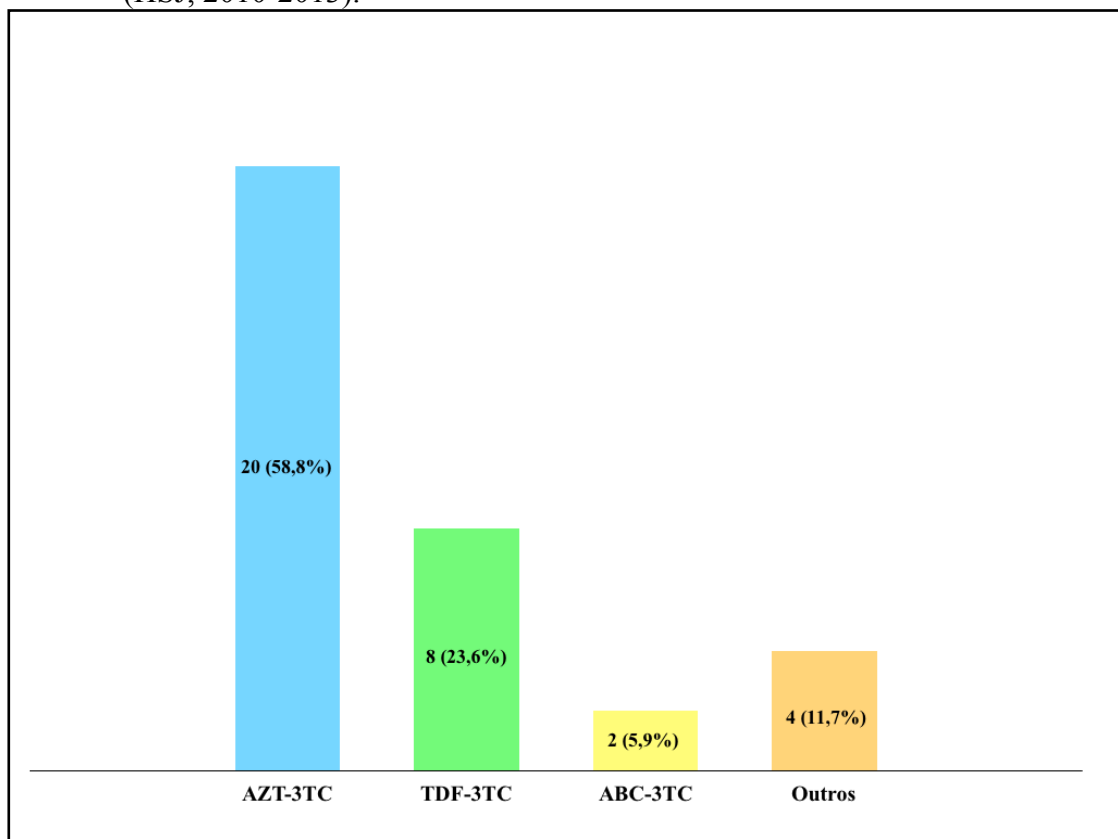
4.5.4 Terapia antirretroviral

No momento do diagnóstico da LV, incluindo os indivíduos que tiveram diagnóstico de infecção por HIV concomitante, 41 pacientes (50,6%) eram virgens de TARc. Seis pacientes não tinham dados no prontuário a respeito da terapia em uso ou a haviam abandonado completamente. A mediana de tempo de uso do esquema antirretroviral vigente na ocasião do diagnóstico da LV foi de nove meses (variando de 1 a 120 meses). Apenas 15 pacientes (44,1% dos que estavam em uso de TARc) tinham viremia menor que 400 cópias/mm³ e somente 12 deles (35,3%) encontravam-se com carga viral abaixo do limite de detecção.

Dentre os 34 indivíduos com TARc conhecida na ocasião da LV, os esquemas mais frequentemente utilizados eram AZT-3TC-EFV (13 pacientes, 38,3%), AZT-3TC-LPV/r (4 pacientes, 11,8%) e TDF-3TC-EFV (3 pacientes, 8,9%). O GRÁFICO 6 apresenta as frequências de utilização de ITRN e o GRÁFICO 7 mostra as demais classes de ARV.

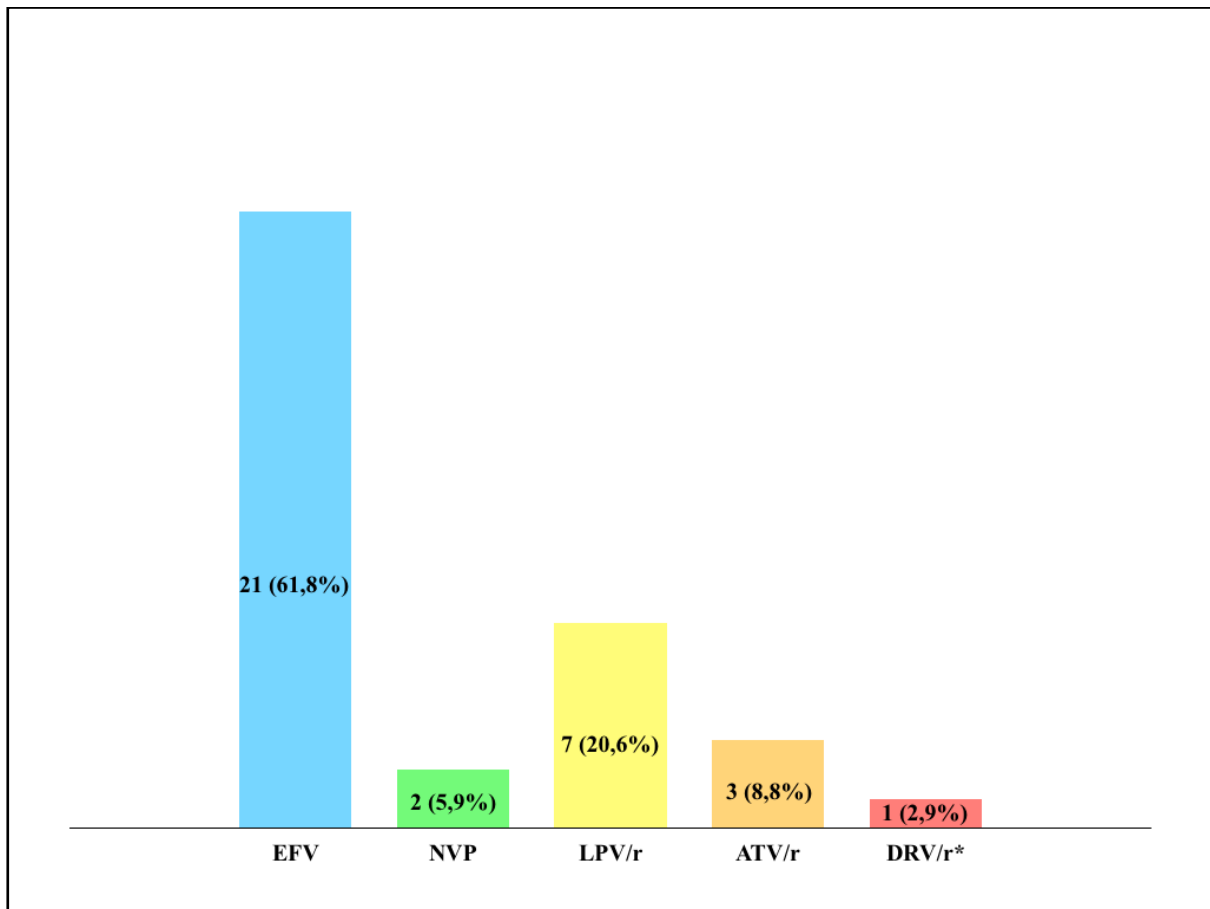
Após o tratamento, 19 pacientes (55,9%) tiveram sua TARc modificada. O GRÁFICO 8 revela os motivos das mudanças de terapia. O fato de ter leishmaniose visceral e a má adesão à TARc foram os fatores mais frequentemente registrados. Quando a troca ocorreu motivada pela LV, todos os pacientes faziam uso de esquemas baseados em zidovudina.

Gráfico 6 - ITRN em uso pelos pacientes do grupo LV-HIV na ocasião do diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).



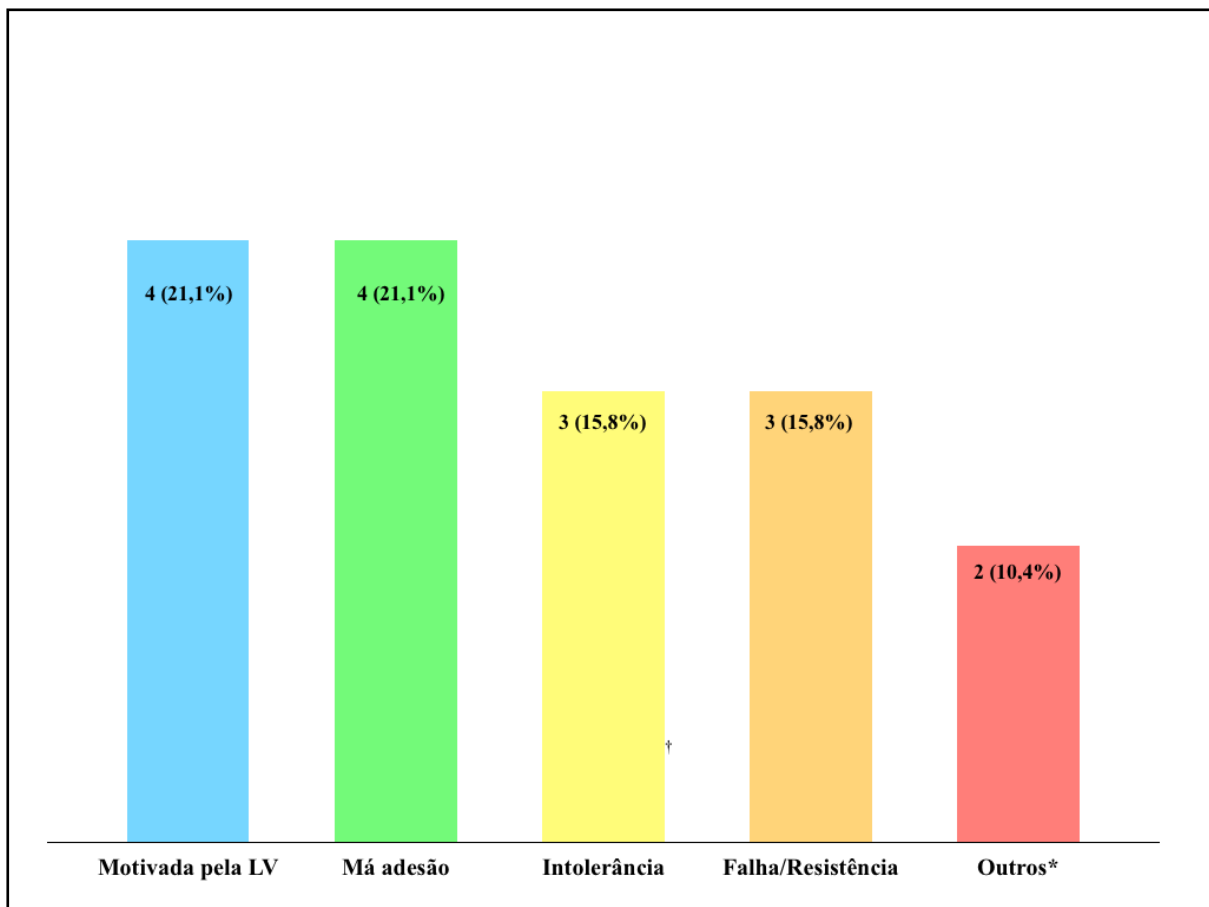
Outros: ddI-3TC (1), d4T-3TC (1), d4T-ddI (1) e TDF-AZT-3TC (1). ITRN, Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleos(t)ídeos; AZT, Zidovudina; 3TC, Lamivudina; TDF, Tenofovir; ABC, Abacavir; ddI, Didanosina; d4T, Estavudina.

Gráfico 7 - ITRNN, IP/r e II em uso pelos pacientes do grupo LV-HIV na ocasião do diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).



*Este paciente também estava em uso de Raltegravir. ITRNN, Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos; IP/r, Inibidores de protease reforçados com ritonavir; II, Inibidores de integrase; EFV, Efavirenz; NVP, Nevirapina; LPV/r, Lopinavir/Ritonavir; ATV/r, Atazanavir/Ritonavir; DRV/r, Darunavir/Ritonavir.

Gráfico 8 - Motivos para mudança de TARc nos pacientes do grupo LV-HIV na ocasião do diagnóstico da LV (HSJ, 2010-2013).



†Hipomagnesemia atribuída a TDF (1), tonturas atribuídas a EFV (1), diarreia atribuída a LPV/r (1). *Comodidade (1), desabastecimento de ABC (1), tuberculose concomitante (1). TARc, Terapia antirretroviral combinada; TDF, Tenofovir; EFV, Efavirenz; LPV/r, Lopinavir/Ritonavir; ABC, Abacavir.

4.5.5 Profilaxia secundária

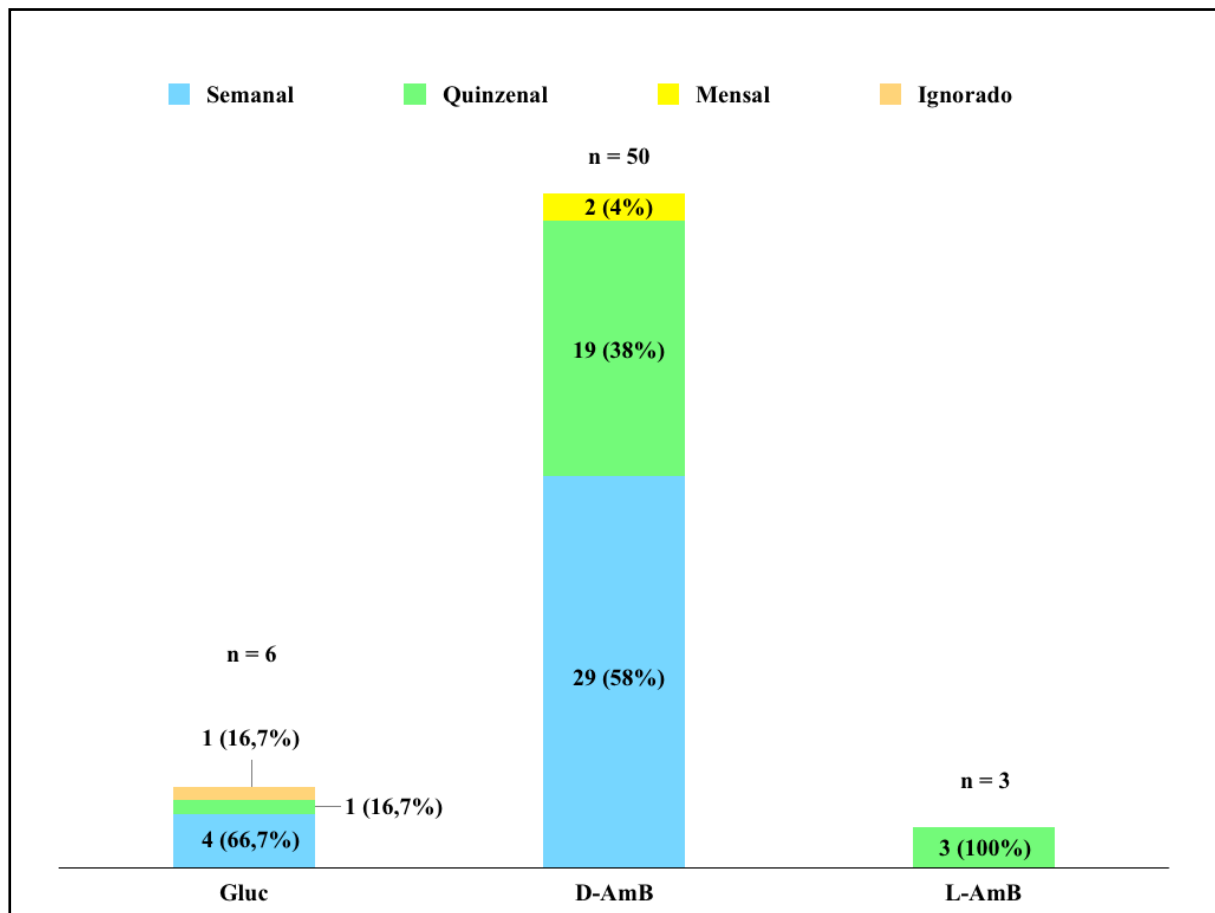
No grupo LV-HIV, 50 (85,7%) pacientes foram prescritos com D-AmB para profilaxia secundária após o primeiro episódio de calazar; Glucantime® e L-AmB foram prescritos menos frequentemente [6 pacientes (10,2%) e 3 pacientes (5,1%), respectivamente]. A TABELA 9 apresenta as doses prescritas para cada medicamento e a adesão dos pacientes ao esquema. Verificou-se que a dose utilizada por administração foi 4 vezes maior para os pacientes que tiveram oportunidade de utilizar L-AmB. As medianas de adesão variaram de 50 a 66,7% das doses para os diferentes medicamentos. O GRÁFICO 9 mostra que mais da metade dos pacientes (especialmente os que receberam Glucantime® ou D-AmB) foram prescritos com doses semanais na profilaxia secundária.

Tabela 9 - Doses prescritas para profilaxia secundária no grupo LV-HIV e adesão dos pacientes ao esquema prescrito (HSJ, 2010-2013).

	Dose (mg)	Adesão
	Mediana (intervalo)	
Glucantime® (n = 1)	n/a	50%
D-AmB (n = 46)	50 (30-50)	60,5% (0-100%)
L-AmB (n = 3)	200 (100-200)	66,7% (50-100%)
Total (n = 50)	n/a	60,5% (0-100%)

Cinco pacientes prescritos com Glucantime e quatro com D-AmB não possuíam esses dados disponíveis. n/a, Não aplicável. D-AmB, Anfotericina B, desoxicolato. L-AmB, Anfotericina B, lipossomal.

Gráfico 9 - Frequência de administração das drogas de profilaxia secundária para o grupo LV-HIV após o primeiro episódio de LV (HSJ, 2010-2013).



As proporções se referem ao total de cada medicamento.

4.6 Desfechos

4.6.1 Comparação dos desfechos entre os grupos

Nos primeiros 12 meses pós-tratamento, perderam seguimento 175 (47,9%) pacientes do grupo LV e 8 (9,8%) do grupo LV-HIV. Análise comparativa dos desfechos só foi executada entre os grupos dentro de um ano de seguimento porque o grupo LV não foi acompanhado além desse período. Houve diferença significativa na evolução dos grupos após o primeiro episódio de calazar: Ao final de um ano, 81,6% dos pacientes sem HIV receberam alta por cura, enquanto apenas 64,4% dos coinfectados se encontravam em remissão. Com o acompanhamento além de um ano dos pacientes soropositivos, foi possível verificar que recidivas (principalmente) e óbitos continuaram ocorrendo após esse período (TABELA 10).

Tabela 10 - Desfechos dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV até e após um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).

	LV (até 1 ano) (n = 190)	LV-HIV (até 1 ano) (n = 73)	LV-HIV[†] (n = 72)[§]	p[‡]
	n (%)			
Cura / Remissão	155 (81,6)	47 (64,4)	30 (41,7)	
Recidiva	5 (2,6)	11 (15,1)	25 (34,7)	< 0,001*
Óbito	30 (15,8)	15 (20,5)	17 (23,6)	

*p < 0,05. †Refere-se ao desfecho considerando todo o tempo de acompanhamento. ‡Comparação entre os grupos em período de até 1 ano. §Um paciente perdeu seguimento após 1 ano.

A maior parte dos óbitos, nos dois grupos, ocorreu próximo ao diagnóstico da doença. Dos 30 pacientes que foram a óbito no grupo LV, 27 (90%) faleceram durante o tratamento; no grupo LV-HIV, o mesmo ocorreu com 8 dos 15 óbitos (53,3%). As medianas do tempo decorrido entre o diagnóstico e os desfechos desfavoráveis são apresentadas a seguir. Todas as recidivas, em ambos os grupos, foram diagnosticadas pelo menos 6 meses após o primeiro episódio e não houve diferença entre os grupos quando analisado apenas os desfechos do primeiro ano. No entanto, a observação de longo prazo do grupo LV-HIV revelou que recidivas continuaram a ocorrer de forma frequente, aumentando a mediana de diagnóstico para 13 meses (TABELA 11).

Tabela 11 - Tempo decorrido (meses) entre o diagnóstico do primeiro episódio de LV e os desfechos desfavoráveis, segundo status de infecção por HIV, até e após um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).

	LV (até 1 ano)	LV-HIV (até 1 ano)	LV-HIV[†]	p[‡]
	mediana (intervalo)			
Recidiva	7 (6-11)	8,5 (6-12)	13 (3-45)	0,57
Óbito	0 (0-10)	1 (0-8)	2 (0-39)	0,47

[†]Refere-se ao desfecho considerando todo o tempo de acompanhamento. [‡]Comparação entre os grupos em período de até 1 ano.

Os desfechos também foram analisados conforme o nível de células T CD₄ que os pacientes apresentavam próximo ao diagnóstico de LV. A TABELA 12 mostra os pacientes com níveis de CD₄ acima de 350 células/mm³ aparentam evoluir com remissão com mais frequência.

Tabela 12 - Estratificação dos desfechos segundo contagem de células T CD₄ mais próxima ao diagnóstico da LV.

CD4 (/mm³)	n	Remissão	Recidiva	Óbito
< 50	8	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)
50-100	15	6 (40%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)
100-200	11	4 (36,3%)	6 (54,6%)	1 (9,1%)
200-350	5	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
> 350	4	3 (75%)	1 (25%)	0

Os gráficos a seguir mostram as curvas de sobrevida dos dois grupos no primeiro ano de acompanhamento, considerando apenas os óbitos (GRÁFICO 10) e qualquer desfecho desfavorável (GRÁFICO 11).

Gráfico 10 - Curvas de sobrevida dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV, considerando pacientes vivos em um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).

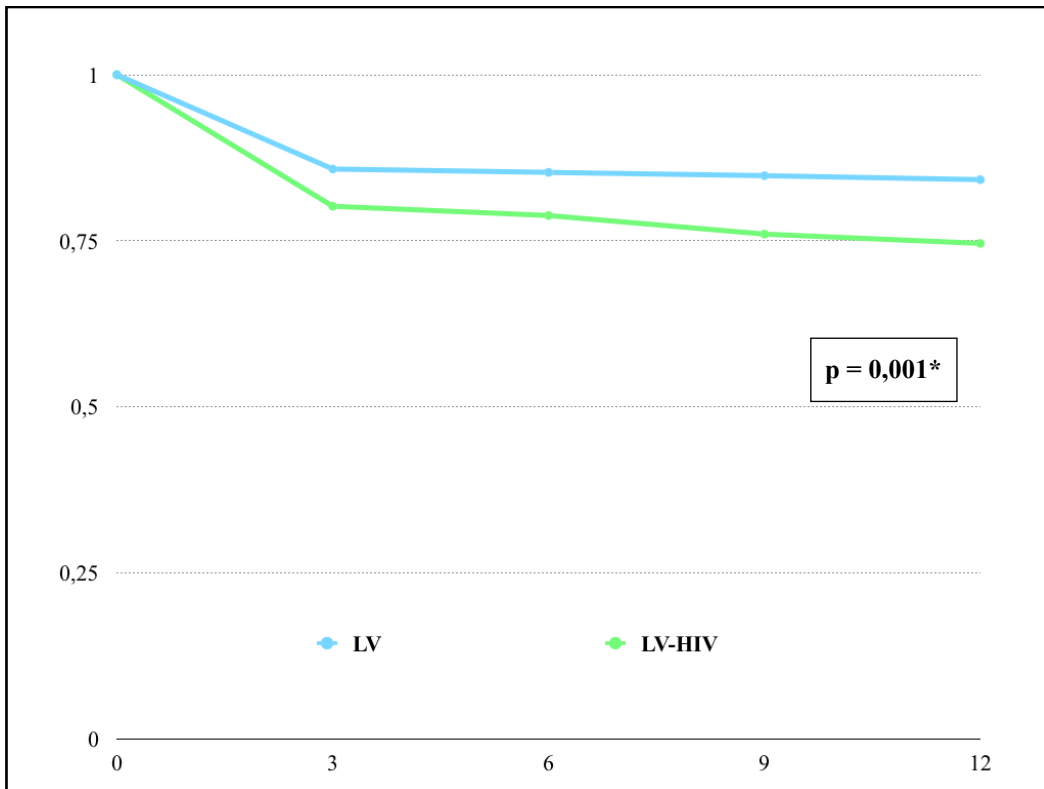
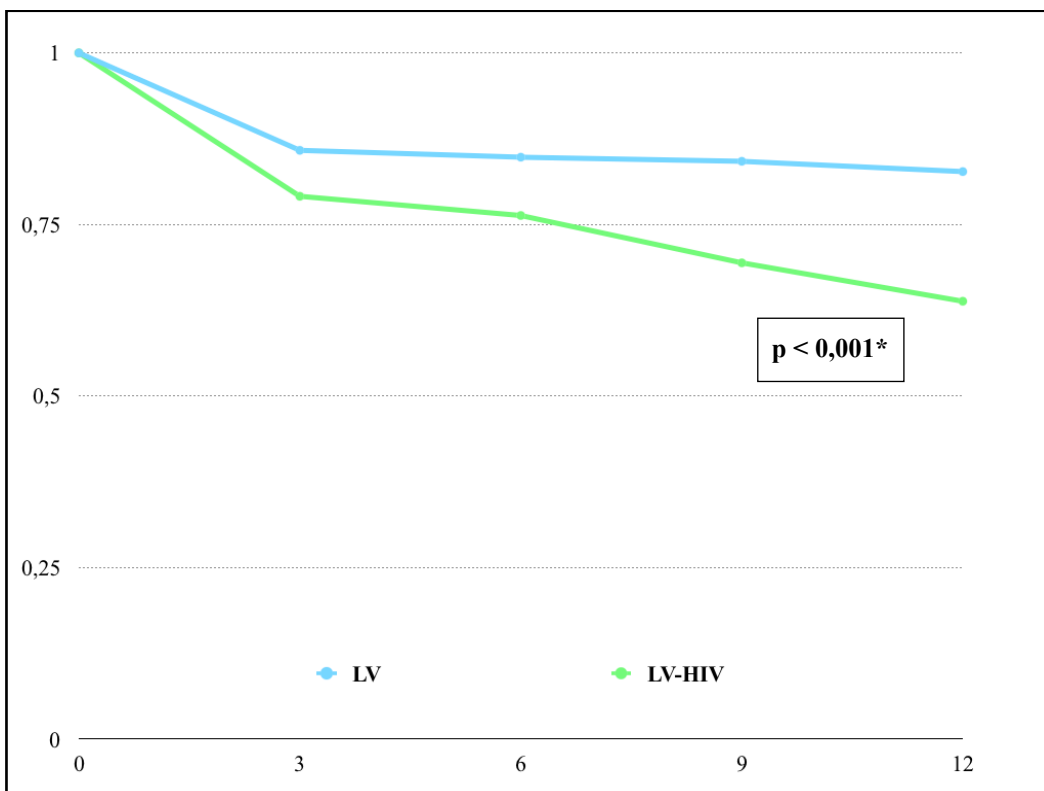


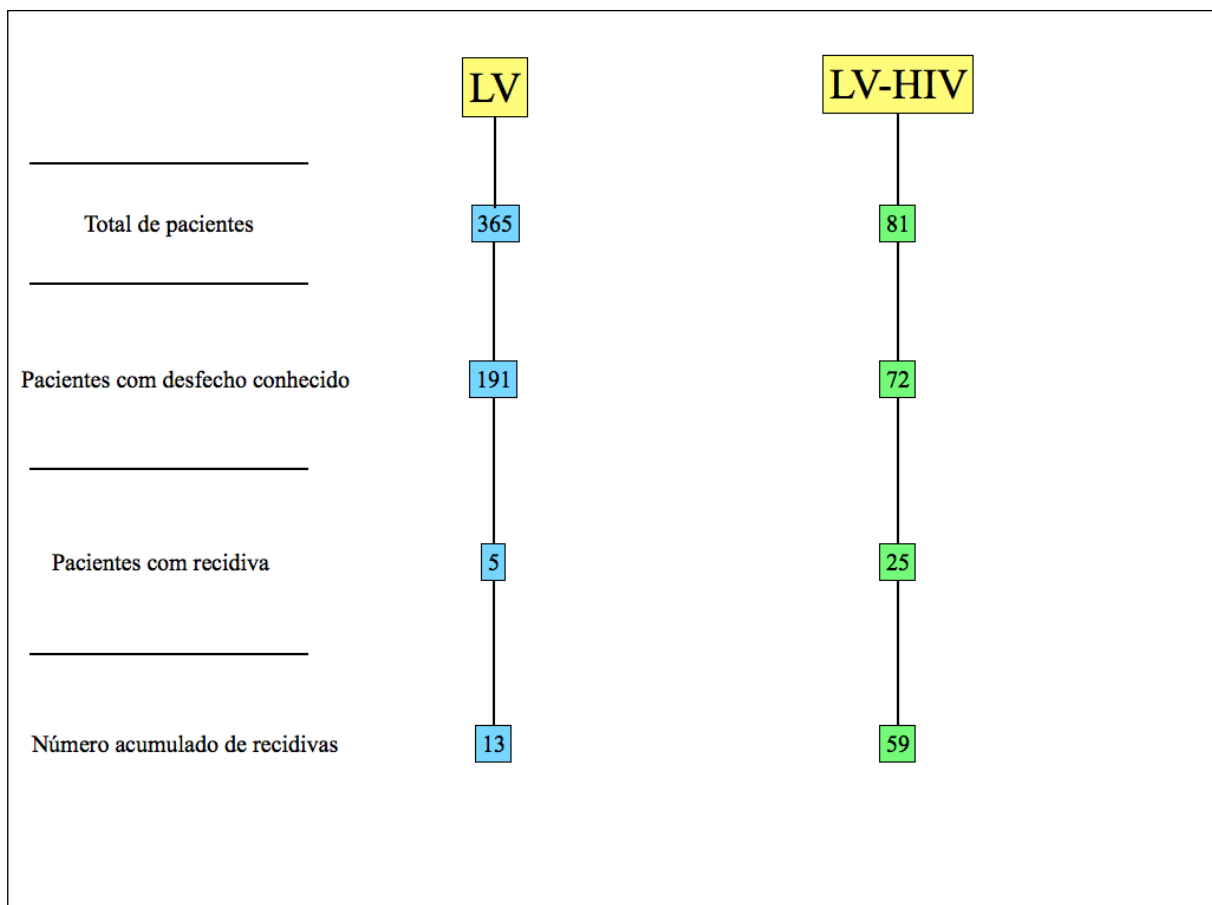
Gráfico 11 - Curvas de sobrevida dos pacientes com LV segundo status de infecção por HIV, considerando pacientes vivos e sem recidiva em um ano de acompanhamento (HSJ, 2010-2013).



4.6.2 Recidivas

A FIGURA 11 retrata o número de pacientes que evoluíram com recidiva após o primeiro episódio e o número total de recidivas dos dois grupos, independente do tempo de seguimento. Para 72 pacientes com desfecho conhecido no grupo LV-HIV, 25 pacientes tiveram evoluíram com pelo menos uma recidiva, e geraram, ao todo, 59 episódios de recidiva até o final do período de coleta dos dados. Entre os 191 indivíduos do grupo LV apenas 5 recidivaram, que geraram 13 episódios totais de recidiva. Neste grupo, um único indivíduo, de evolução atípica, contribuiu com 9 recorrências.

Figura 11 - Pacientes com recidivas e número total de recidivas após o primeiro episódio de LV, segundo status de infecção por HIV, independente do tempo de seguimento (HSJ, 2010-2013).



A TABELA 13 apresenta os dados clínicos das recidivas do grupo LV-HIV em comparação com o primeiro episódio. Realizaram-se comparações entre a primeira recidiva e o primeiro episódio, e a compilação de todas as recidivas juntas com o primeiro episódio. Nota-se que a frequência de achado de sintomas gerais (como febre, adinamia e anorexia) reduz-se sistematicamente à medida em que ocorrem novas recidivas. A tríade clássica (febre + sintomas constitucionais + esplenomegalia) só se verificou em torno de 40% dos pacientes, na ocasião das recidivas.

Tabela 13 - Comparação da apresentação clínica do primeiro episódio e recidivas do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013) (continua).

	1º episódio (n = 81)	1ª recidiva (n = 24)†	Todas as recidivas (n = 59)	p (1ª)	p (todas)
Mediana (intervalo)					
Tempo de sintomas até o diagnóstico (meses)	3 (0,4-24)	1 (0,3-20)	2 (0-20)	0,007*	0,01*
n (%)					
Febre	71 (87,7)	15 (62,5)	32 (55,1)	0,01*	<0,001*
Anorexia	55 (67,9)	16 (66,7)	32 (55,1)	0,91	0,12
Adinamia	61 (75,3)	14 (58,3)	31 (53,4)	0,10	0,007*
Perda de peso	67 (82,7)	15 (62,5)	35 (60,3)	0,03*	0,003*
Tosse	32 (39,5)	7 (29,2)	16 (27,5)	0,35	0,14
Diarréia	36 (44,4)	9 (37,5)	20 (34,4)	0,54	0,23
Icterícia	5 (6,2)	1 (4,2)	2 (3,4)	1,0	0,69
Cefaleia	16 (19,8)	1 (4,2)	6 (10,1)	0,11	0,12
Mialgia / Artralgia	9 (11,1)	4 (16,7)	7 (11,8)	0,48	0,89
Aumento do vol. abd.	18 (22,2)	1 (4,2)	2 (3,3)	0,06	0,002*
Dor abdominal	28 (34,6)	11 (45,8)	17 (29,3)	0,31	0,51
Náuseas / Vômitos	27 (33,3)	7 (29,2)	11 (18,6)	0,7	0,054
Empachamento	11 (13,6)	4 (16,7)	7 (11,8)	0,74	0,76

Tabela 13 - Comparação da apresentação clínica do primeiro episódio e recidivas do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013) (conclusão).

	1º episódio (n = 81)	1ª recidiva (n = 24)†	Todas as recidivas (n = 59)	p (1ª)	p (todas)
	n (%)				
Edema periférico	6 (7,4)	0	2 (3,4)	0,33	0,46
Edema generalizado	1 (1,2)	1 (4,2)	1 (1,7)	0,40	1,0
Superinfecção bacteriana	12 (14,8)	4 (16,7)	10 (17,2)	0,75	0,69
Dispneia	10 (12,4)	7 (29,2)	11 (18,9)	0,06	0,28
Hemorragia	15 (18,5)	2 (8,3)	5 (8,6)	0,34	0,10
Hepatomegalia	59 (76,6)	14 (60,9)	35 (62,5)	0,13	0,07
Esplenomegalia	69 (87,3)	17 (73,9)	44 (78,5)	0,18	0,17
Tríade clássica	60 (75,9)	9 (39,1)	23 (41)	0,001*	<0,001*

Quanto aos exames laboratoriais, as medianas de monócitos e eosinófilos, e as dosagens de creatinina, ureia e proteínas totais (às custas de albumina) tendem a se elevar nas recidivas em comparação com o primeiro episódio da doença (TABELA 14). Não houve diferença na positividade da pesquisa de *Leishmania* no aspirado medular, mas quantidade substancial de pacientes apresentou detecção de amastigotas em sítios atípicos.

Tabela 14 - Comparação dos exames laboratoriais do 1º episódio e recidivas do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013). (continua)

	1º episódio	1ª recidiva	Todas as recidivas	p (1ª)	p (todas)
	Mediana (intervalo)				
Hemoglobina (g/dL)	7,8 (2,7 - 13,0)	8,7 (5,9-14,5)	8,5 (2,9-14,5)	0,23	0,26
Leucócitos (/mm ³)	1945 (390 - 7540)	2160 (420-10340)	2195 (420-10420)	0,71	0,81
Neutrófilos (/mm ³)	1183 (231 - 5702)	1339,5 (90-9306)	1273 (90-9378)	0,71	0,91
Linfócitos (/mm ³)	485 (44 - 2421)	481 (135-1629)	496 (132-1629)	0,77	0,84
Monócitos (/mm ³)	97 (8 - 678)	140 (16-1034)	136 (13-1034)	0,32	0,02*
Eosinófilos (/mm ³)	13 (0 - 2397)	47 (0-259)	45 (0-753)	0,12	0,008*
Basófilos (/mm ³)	0 (0 - 20)	0 (0-25)	0 (0-25)	0,37	1,0
Plaquetas (/mm ³)	96500 (1000 - 302000)	123000 (4000-278000)	109500 (4000-278000)	0,47	0,57
AST	43 (10 - 2830)	47 (2-136)	33 (7-136)	0,41	0,08
ALT	24 (4 - 527)	33 (8-160)	17 (3-160)	0,39	0,06
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,3 - 3,2)	1,1 (0,6-11,9)	1,2 (0,6-11,9)	0,04*	0,04*
Ureia (mg/dL)	32 (8 - 175)	37 (22-239)	38 (10-239)	0,052	0,02*
Proteínas totais (g/dL)	7,4 (3,1 - 14,1)	8,4 (4,5-14,3)	8,7 (4,5-16,5)	0,49	0,04*
Albumina (g/dL)	2,9 (1,2 - 4,2)	3,2 (1,7-3,9)	3,2 (1,3-4,6)	0,14	0,008*
Globulinas (g/dL)	4,4 (0,9 - 11,3)	4,5 (1,8-10,8)	5,1 (1,8-13,5)	0,72	0,23
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9 (0,2 - 16,9)	0,4 (0,2-6,9)	0,4 (0,1-6,9)	0,22	0,11
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,2 (0 - 8,6)	0,1 (0,1-4,9)	0,1 (0,1-4,9)	0,24	0,10
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,5 (0,1 - 8,3)	0,3 (0,1-2,0)	0,3 (0,1-2,0)	0,46	0,24

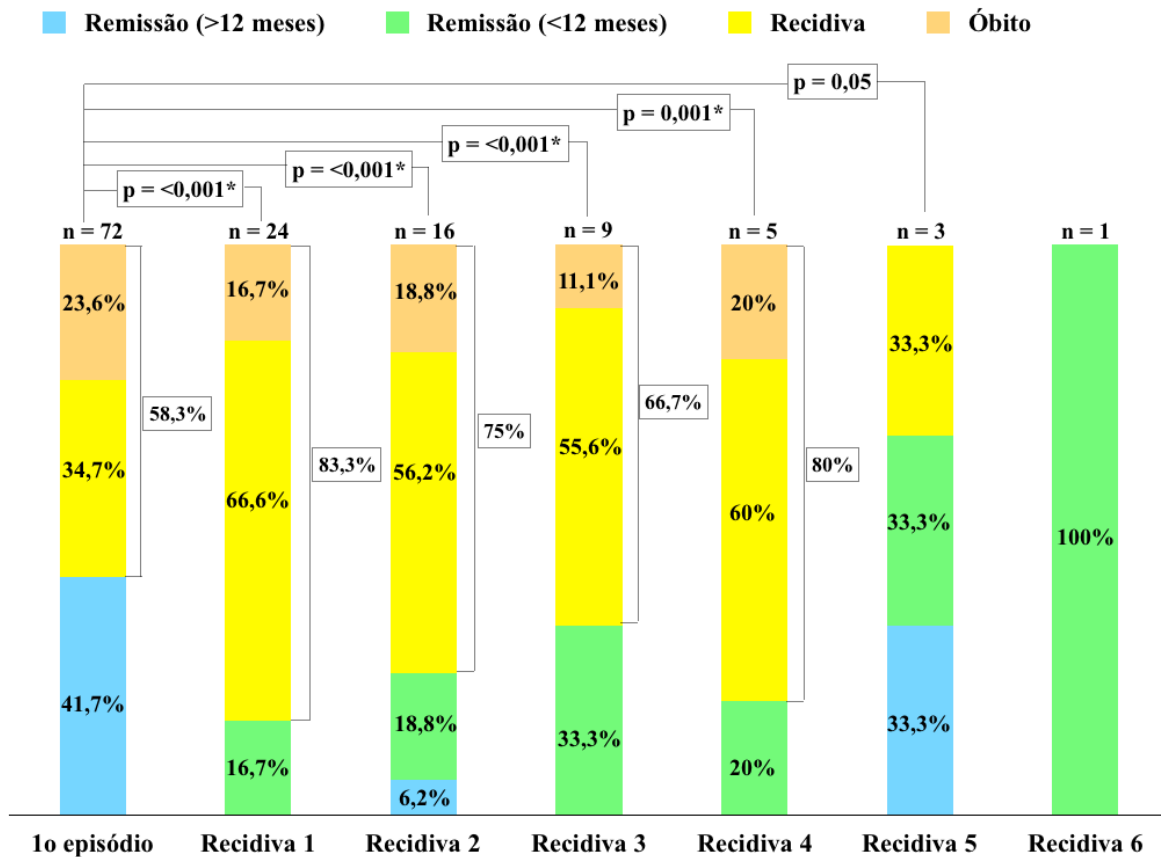
Tabela 14 - Comparação dos exames laboratoriais do 1º episódio e recidivas do grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013). (conclusão)

	1º episódio	1ª recidiva	Todas as recidivas	p (1ª)	p (todas)
	positivos/testados (%)				
Aspirado medular	56/67 (83,5)	17/20 (85)	36/45 (80)	1,0	0,62
Outros	14	6	20†	-	-

*p < 0,05; †Outros exames diagnósticos incluíram (LV/LV-HIV, respectivamente): pesquisa direta em sangue periférico/creme leucocitário (3/7), histopatológico de estômago/duodeno (1/5), histopatológico de medula óssea (1/0), histopatológico de pele (0/1), imprint de linfonodo (0/1), ELISA (1/0). Todos os pacientes classificados como “Outros” também tiveram positividade de outros exames, satisfazendo os critérios de inclusão; AST, Aspartato-aminotransferase; ALT, Alanina-aminotransferase; IFI, Imunofluorescência indireta.

No GRÁFICO 12 estão representadas as frequências dos desfechos após cada episódio de LV no grupo LV-HIV. Mais da metade dos pacientes apresenta evolução desfavorável após cada episódio de calazar, e a possibilidade de permanecer em remissão por mais de um ano em pacientes que recidivam é quase nula.

Gráfico 12 - Distribuição dos desfechos dos pacientes do grupo LV-HIV após 1º episódio e recidivas de LV (HSJ, 2010-2013).



* $p < 0,05$. As proporções se referem a cada episódio. O valor externo às barras representa a frequência de desfechos desfavoráveis (recidiva + óbito) após cada episódio da doença. “Remissão (>12 meses)” se refere a pacientes que se encontravam livres de doença após mais de 12 meses do último episódio diagnosticado. “Remissão (<12 meses)” se refere a pacientes que se encontravam livres de doença mas ainda não haviam atingido 12 meses de estabilidade clínica após o último episódio diagnosticado.

4.6.3 Óbitos

Dos 30 pacientes do grupo LV que evoluíram para o óbito após o primeiro episódio da doença, em 24 (80%) a leishmaniose foi citada nas declarações de óbito como causa básica ou associada. No grupo LV-HIV, o mesmo ocorreu em 11 dos 15 pacientes (73,3%) que foram a óbito no primeiro ano de acompanhamento ($p = 0,30$). Para os pacientes cujo desfecho inicial foi recidiva, mais nove evoluíram para o óbito.

4.7 Fatores associados aos desfechos desfavoráveis

Todas as variáveis foram analisadas quanto à sua relação para com os três desfechos de interesse do grupo LV-HIV: (I) recidiva, (II) óbito e (III) desfecho desfavorável, que se refere à chance de evoluir para recidiva OU óbito. Todas as variáveis clínicas, laboratoriais e de tratamento para essas análises são referentes ao primeiro episódio de calazar.

As únicas comparações em que o grupo LV foi envolvido foram as associadas aos desfechos considerando como variável a própria condição de soropositividade para o HIV. Para estas comparações, a referência para determinar as chances de recidiva e desfecho desfavorável foi a cura/remissão em 12 meses. Para determinar a chance de óbito, optou-se por usar como referência o somatório de cura/remissão + recidiva (isto é, os pacientes que sobreviveram). Verificou-se que a chance de evolução para um desfecho desfavorável após o diagnóstico de calazar foi aproximadamente 6 vezes maior para os indivíduos infectados, e 26 vezes maior quando considerada a recidiva. Não se observou diferença significativa para a chance de óbito, em que pese o fato de que quase metade dos pacientes do grupo LV perderam seguimento após o tratamento (TABELA 15).

Tabela 15 - Associação de coinfeção por HIV com os desfechos do primeiro episódio de LV (HSJ, 2010-2013).

Variável	Desfecho	OR (IC 95%)	p
	Cura / Remissão	Ref.	-
Coinfeção por HIV	Recidiva	26 (9,2-73,3)	< 0,0001*
	Óbito	1,6 (0,8-3,2)	0,13
	Desfecho desfavorável	6,2 (3,4-11,3)	< 0,0001*

As TABELAS 16, 17 e 18 mostram as variáveis selecionadas na análise bivariada para construir os modelos de regressão logística para recidiva, óbito e desfecho desfavorável, respectivamente.

Tabela 16 - Variáveis potencialmente associadas a recidiva após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV, selecionadas para análise multivariada (HSJ, 2010-2013).

Variável	p
Sexo masculino	0,17
Residência no interior (CE)	0,17
Etilismo	0,05
Tabagismo	0,05
Tempo de sintomas até o diagnóstico ≥ 6 meses	0,01
Febre [†]	0,05
Diarreia	0,005
Hemorragia	0,12
Triade clássica [†]	0,04
Neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$	0,12
Monócitos $< 100/\text{mm}^3$	0,10
Eosinófilos = zero/ mm^3 [†]	0,11
AST $> 40 \text{ U/L}$ [†]	0,18
Mielograma positivo	0,12
Uso exclusivo de D-AmB na terapia inicial	0,02
Uso de AmB na terapia inicial	0,17
Troca de terapia inicial por insuficiência renal	0,17
Diagnóstico de HIV prévio à LV	0,19
Tempo de infecção por HIV até o diagnóstico de LV ≥ 18 meses	0,08
Candidíase prévia ou concomitante à LV	0,05
Adesão a menos de 1/3 das doses da profilaxia secundária	0,05
CD4 posterior à LV $\geq 350/\text{mm}^3$ [†]	0,03
CD4 mais próximo à LV $< 200/\text{mm}^3$	0,009

[†]Fatores protetores.

Tabela 17 - Variáveis potencialmente associadas a óbito após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV, selecionadas para análise multivariada (HSJ, 2010-2013).

Variável	p
Analfabetismo	0,005
Residência fora do CE	0,07
Tabagismo	0,03
Tuberculose concomitante à LV	0,05
Tempo de sintomas até o diagnóstico < 1 mês	0,008
Adinamia [†]	0,05
Tosse	0,07
Dor abdominal	0,02
Náuseas / Vômitos	0,07
Hemorragia	0,04
Hemorragia gastrointestinal	0,002
Hemoglobina \geq 7 g/dL	0,06
Leucócitos \geq 4.000/mm ³	0,05
Neutrófilos \geq 2000/mm ³	0,001
Eosinófilos = zero/mm ³	0,04
Plaquetas < 100.000/mm ³	0,02
AST > 40 U/L [†]	0,17
Creatinina \geq 1,5 mg/dL	0,11
Ureia \geq 50 mg/dL	0,01
Proteínas totais < 7 g/dL	0,01
Albumina < 2,5 g/dL	0,002
Globulina < 4 g/dL	0,02
Bilirrubina total \geq 2 mg/dL	0,09
Bilirrubina direta \geq 1 mg/dL	0,009
Anti-rK39 negativo	0,0008
Candidíase prévia ou concomitante à LV	0,0009

[†]Fatores protetores.

Tabela 18 - Variáveis potencialmente associadas a desfechos desfavoráveis após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV, selecionadas para análise multivariada (HSJ, 2010-2013).

Variável	p
Escolaridade = ensino médio [†]	0,17
Etilismo	0,02
Tabagismo	0,009
Tempo de sintomas até o diagnóstico \geq 6 meses	0,08
Febre [†]	0,06
Adinamia [†]	0,11
Diarreia	0,004
Empachamento [†]	0,10
Hemorragia	0,01
Tríade clássica	0,02
Hemoglobina \geq 7 g/dL	0,02
Neutrófilos \geq 2000/mm ³	0,006
Monócitos $<$ 50/mm ³	0,18
Plaquetas $<$ 100.000/mm ³	0,13
Ureia \geq 50 mg/dL	0,18
Proteínas totais $<$ 9 g/dL	0,07
Globulina $<$ 6 g/dL	0,07
Mielograma positivo	0,13
Anti-rK39 negativo	0,01
Uso exclusivo de D-AmB na terapia inicial	0,05
Troca de terapia inicial por insuficiência renal	0,11
Candidíase prévia ou concomitante à LV	0,0001
Adesão a menos de 1/3 das doses da profilaxia secundária	0,06
CD ₄ posterior à LV $<$ 200/mm ³	0,02
CD ₄ posterior à LV \geq 350/mm ^{3†}	0,001
Carga viral anterior à LV $<$ 400/mm ^{3†}	0,11
Carga viral mais próxima à LV $<$ 400/mm ^{3†}	0,13

[†]Fatores protetores.

Nos modelos finais de regressão logística foram consideradas significativamente associadas de forma independente aos desfechos as seguintes variáveis (TABELAS 19, 20 e 21):

Tabela 19 - Fatores associados de forma independente a recidiva após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).

Variável	OR (IC 95%)	p
Diarreia	5,7 (1,4-22,8)	0,01
CD ₄ mais próximo ao diagnóstico de LV < 200/mm ³	5,0 (1,03-24,3)	0,04
Tempo de sintomas até o diagnóstico de LV > 6 meses	4,9 (1,07-22,9)	0,04

Tabela 20 - Fatores associados de forma independente a óbito após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).

Variável	OR (IC 95%)	p
Tuberculose concomitante à LV	184,7 (2,2-14849,9)	0,02
Albumina menor que 2,5 g/dL	28,4 (2,2-365,2)	0,01
Plaquetas abaixo de 100.000/mm ³	20,3 (1,5-267,8)	0,02
Candidíase prévia ou concomitante à LV	20,2 (1,5-267,0)	0,02

Tabela 21 - Fatores associados de forma independente a desfechos desfavoráveis após o primeiro episódio de LV, no grupo LV-HIV (HSJ, 2010-2013).
†Fatores protetores

Variável	OR (IC 95%)	p
Tabagismo	8,3 (1,4-49,2)	0,01
Residir no interior do estado	7,4 (1,1-46,8)	0,03
Diarreia	6,6 (1,2-35,3)	0,02
Candidíase prévia ou concomitante à LV	5,1 (1,06-25,3)	0,04
Uso exclusivo de D-AmB†	0,10 (0,02-0,55)	0,008
CD ₄ mais próximo ao diagnóstico de LV ≥ 350/mm ³ †	0,04 (0,003-0,71)	0,02

5 DISCUSSÃO

5.1 Triagem e epidemiologia

O presente estudo foi realizado no único serviço de referência para doenças infecciosas do estado do Ceará. Embora a representatividade da amostra do estudo possa ter sofrido viés - é possível que o serviço atenda casos mais graves de LV - pode-se afirmar que o Hospital São José foi responsável pelo acompanhamento da grande maioria dos pacientes com calazar registrados no estado, no período do estudo: segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), foram notificados, no Ceará, 989 casos novos da doença em indivíduos maiores de 20 anos entre 2010 e 2013 (BRASIL, 2016a). O estudo identificou, por meio das fontes utilizadas, 633 casos de LV tratados ou acompanhados no HSJ entre julho de 2010 e dezembro de 2013 (aproximadamente dois terços do total). Há que se considerar que a idade dos indivíduos incluídos no estudo foi de 18 anos ou mais; por outro lado, o período de coleta não incluiu os primeiros seis meses do ano de 2010. Estas discrepâncias podem ter levado a pequenas diferenças na estimativa da proporção de pacientes do estudo em relação ao total. Não obstante, o serviço ainda diagnostica, trata e acompanha grande quantidade de pacientes com leishmaniose visceral de gravidade leve a moderada, tratados ambulatorialmente. Assim, vieses na qualidade da amostra (se houverem) provavelmente só se aplicariam à população de pacientes não infectados por HIV, visto que o HSJ concentra o tratamento e acompanhamento da ampla maioria dos casos de coinfeção LV-HIV.

Chama à atenção, também, o fato de que 22,9% (142 de 620) dos pacientes diagnosticados com LV no serviço de referência não tenham sido testados para HIV (ou o resultado do teste não estava disponível nas fontes pesquisadas). Trata-se de proporção substancialmente elevada de desvio de conduta em relação ao protocolo nacional, que recomenda testagem para HIV em todos os casos de LV (BRASIL, 2011a, 2011b). Ao se aplicar a estimativa de prevalência de infecção por HIV na população geral no Brasil em 2013 (0,4%) (BRASIL, 2014a), poder-se-ia inferir que cinco ou seis pacientes entre os não testados poderiam estar infectados por HIV; este dado deve gerar reflexão para o HSJ, na medida que

tais pacientes passaram por um serviço de referência com indicação clínica de testagem e a oportunidade de fazê-la foi perdida.

Quando comparados os grupos, os dados epidemiológicos foram bastante semelhantes. Estudos realizados no Brasil costumam encontrar medianas de idade maiores em pacientes coinfectados por HIV, mas isso se deve ao fato de que há muitas crianças com calazar e poucas delas são infectadas por retrovírus (NASCIMENTO *et al.*, 2011). O predomínio do sexo masculino nos dois grupos é sistematicamente descrito na literatura. Não se tem explicação clara para esse fenômeno, podendo haver relação com maior exposição dos homens aos vetores (TOLEZANO, 1994); outros estudos, no entanto, sugerem que diferenças hormonais teriam influência na dinâmica da relação parasito-hospedeiro da leishmaniose (SNIDER *et al.*, 2009). A escolaridade dos pacientes é muito semelhante aos dados disponíveis no DATASUS (2010-2013): 60,3% dos pacientes com calazar estudaram até o ensino fundamental e 8,5% são analfabetos. O estudo encontrou 61-64% de escolaridade em ensino fundamental e 9-11% de analfabetismo. Esses dados refletem a realidade de que o calazar é condição associada à pobreza (BRASIL, 2006b; WERNECK, 2010). Contudo, é possível que estes dados reflitam tão somente as condições socioeconômicas da população cearense. Em relação à procedência dos doentes, mais de 85% residiam em zona urbana, o que condiz com a atual tendência de urbanização observada para a leishmaniose visceral no Brasil (BRASIL, 2006b; WHO, 2015b). As principais ocupações também são, tipicamente, associadas a classes sociais mais baixas e rendas familiares menores, em especial no grupo LV. As duas ocupações que concentram a maior parte dos pacientes (trabalhadores da construção civil e agricultores) têm a característica de levar o indivíduo a passar mais tempo exposto aos vetores, teoricamente aumentando a chance de infecção. Aposentados e empregados domésticos, por sua vez, concentram pessoas com idade mais avançada, o que pode ter contribuído para terem apresentado a doença.

A adição a drogas lícitas (etilismo, tabagismo) e ilícitas foi mais frequente no grupo LV-HIV. A vulnerabilidade ao uso das diversas modalidades de drogas é, reconhecidamente, maior na população HIV-positiva. Os motivos para essa associação são complexos e envolvem questões sociais, biológicas e de percepção de sofrimento psicológico e de expectativa de vida por parte dos indivíduos infectados por HIV (MILKI, 2006). Causa preocupação uma prevalência tão elevada de usuários de drogas no grupo LV-HIV. Embora

um estudo brasileiro tenha falhado em mostrar impacto do uso de drogas sobre a contagem de células T CD₄ (MILKI, 2006), outras evidências sugerem que seu uso abusivo pode influenciar na progressão para aids (TIWARI; MADHAVAN; SHAIENDRA, 2013). É sabido que o abuso de álcool e outras drogas aumenta a chance de exposição a situações de risco para infecção pelo vírus. Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) possuam chance até duas vezes maior de serem bebedores frequentes, e até 50% dos portadores do vírus têm ou já tiveram problemas com abuso de bebidas alcoólicas. Além disso, o etilismo impacta significativamente na adesão à TARc (NIH, 2016). A prevalência de tabagismo também é maior em PVHA em relação à população geral, variando de 45 a 70%, segundo o MS (BRASIL, 2013b). Estudos com soropositivos tabagistas sugeriram que o tabaco e a nicotina aumentam o estresse oxidativo nos tecidos, levando a incremento de replicação viral em monócitos, macrófagos e astrócitos cerebrais. Há evidências de que o uso crônico de canabinoides, por sua vez, pode modular a resposta imune ao vírus, embora ainda não esteja claro qual o impacto dessa interferência na sobrevivência dos indivíduos infectados. Sabe-se, ainda, que o uso de cocaína (e seus derivados, como o crack), está associado ao aumento da produção medular de monócitos e migração dessas células para o sistema nervoso central. Sugeriu-se que este efeito poderia acelerar o surgimento de transtornos neuro-cognitivos associados ao HIV (TIWARI; MADHAVAN; SHAIENDRA, 2013; YAO *et al.*, 2011).

Embora os achados do estudo, em relação aos hábitos, sejam semelhantes aos descritos na literatura, há que se considerar a possibilidade de viés na coleta dos dados, já que não houve quantificação de etilismo, tabagismo ou uso de outras substâncias, devendo-se considerar os dados encontrados como estimativas de abuso dessas substâncias.

5.2 Clínica e laboratório

No tocante aos achados clínicos do primeiro episódio de LV, diferenças importantes foram detectadas. Embora os sintomas mais frequentes do calazar clássico (febre, adinamia, anorexia, perda de peso e hepatoesplenomegalia) também tenham sido os mais comuns no grupo LV-HIV, alguns deles foram significativamente menos frequentes neste grupo (em particular, febre, anorexia e adinamia). Esses achados estão em consonância com a literatura,

que aponta que o quadro clínico do calazar em indivíduos HIV-positivos se parece com o classicamente descrito (COTA *et al.*, 2014; HURISSA *et al.*, 2010; QUEIROZ E SILVA, 2013; RUSSO *et al.*, 2002). Contudo, parece claro que a apresentação clínica dos indivíduos infectados por HIV pode, eventualmente, se desviar do que se espera de um paciente com LV (como verificado pela menor proporção de pacientes com a tríade clássica da doença). Essa característica pode levar a atraso no diagnóstico, uma vez que a leishmaniose pode não ser incluída no diagnóstico diferencial desses pacientes em um primeiro momento. Tal hipótese parece explicar, ao menos parcialmente, o maior tempo de sintomas até o diagnóstico verificado no grupo LV-HIV. É possível que outros fatores não mensuráveis pelo estudo também tenham influenciado esse dado, incluindo questões sociais e psicológicas (como a demora a procurar atendimento médico tipicamente associada a situações de vulnerabilidade social).

Paralelamente aos sintomas gerais associados à doença, o grupo LV-HIV apresentou mais diarreia. A proporção de indivíduos HIV-positivos que relataram esse sintoma foi maior que o dobro em relação ao grupo LV. A diarreia no calazar pode estar associada a vários fatores: síndrome disabsortiva por atrofia de vilosidades, enteropatia perdedora de proteínas, e enterite diretamente causada por parasitismo dos macrófagos da submucosa intestinal (TIMERMAN, 1990). Este último, em particular, parece ter grande relevância para a coinfeção LV-HIV. Na casuística do estudo, quatro pacientes tiveram demonstração de amastigotas em histopatológico de duodeno no primeiro episódio. Estes pacientes tiveram encontro do parasito nesse sítio de forma incidental, ao serem submetidos a endoscopia digestiva alta por queixas digestivas inexplicadas. Em comunicação pessoal, médicos do HSJ relataram grande número de pacientes soropositivos com duodenite por *Leishmania* ao longo dos últimos anos. No estudo, dois pacientes com essa condição foram a óbito, um evoluiu com recidiva e um perdeu seguimento. Ao mesmo tempo, outros autores encontraram prevalência significativa de parasitismo duodenal (ALGUACIL *et al.*, 1997; ALONSO *et al.*, 1997; LAGUNA *et al.*, 1994; ROSENTHAL *et al.*, 2000), e sugeriram que esse achado poderia estar relacionado a maior chance de desfechos desfavoráveis, porque representaria disseminação excessiva do parasito. Assim, é provável que haja proporção bem maior de pacientes com coinfeção LV-HIV com amastigotas visíveis em amostras do trato gastrointestinal, em especial de sua parte alta. Compilação e análise dos dados locais poderão

revelar informações valiosas acerca da real dimensão e significado clínico do parasitismo dessa região. É importante ressaltar que outros fatores poderiam explicar a maior ocorrência de diarreia nos indivíduos coinfectados: enteropatia associada ao próprio vírus (considerando que boa parte dos pacientes do grupo tinham contagem de CD₄ muito baixa) é causa conhecida de diarreia em soropositivos e poderia ser responsável por parte da diferença verificada. Outras infecções oportunistas (isossporíase, criptosporidiose, microsporidiose, etc) também podem coexistir nesses pacientes e são frequentemente subdiagnosticadas.

A menor frequência de icterícia e edema periférico no grupo LV-HIV, por sua vez, pode guardar relação com dois fatores. Talvez a maior gravidade potencial dos pacientes do grupo LV, pelo viés de amostragem do estudo (já discutido acima), justifique, em parte, esse achado. Ambos os sintomas constam na lista de achados clínicos que se associaram a óbito em pacientes com calazar (FIGURA 5) (BRASIL, 2011a). Como contraponto a esta hipótese, impõe-se o fato de que outros fatores também listados no mesmo escore (dispneia, hemorragia, infecção bacteriana, insuficiência renal) não tiveram qualquer relação com a soropositividade no estudo. Outra hipótese plausível é a de que os perfis de citocinas dos dois grupos sejam suficientemente diferentes a ponto de gerar achados clínicos diversos. A dinâmica da formação e maturação de granulomas hepáticos em modelos animais de leishmaniose visceral tem sido estudada por alguns grupos. O perfil de citocinas gerado por células de Küpffer parasitadas e por linfócitos T CD₄ estimulados parece influenciar a quantidade e qualidade dos granulomas formados, o que determina, em parte, o nível de inflamação (KAYE; BEATTIE, 2015; MCFARLANE *et al.*, 2011). É provável que, em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, como a infecção por HIV, a menor ativação macrofágica e menores níveis de citocinas pró-inflamatórias levem à formação de granulomas desorganizados, com pouco controle da replicação dos parasitos e lesão secundária menos significativa de hepatócitos e canalículos biliares. Essa hipótese é apoiada, no estudo, pelos menores níveis de aminotransferases e bilirrubina direta verificada no grupo LV-HIV. Outros autores também encontraram menores níveis de AST em coinfectados LV-HIV (SOUZA *et al.*, 2008). Do ponto de vista sistêmico, as mesmas alterações fisiopatogênicas podem ter relação com a menor frequência dos sintomas constitucionais relatados por esse grupo.

Os exames iniciais dos indivíduos coinfectados também são semelhantes aos encontrados na LV clássica, com pancitopenia e inversão albumina-globulina marcantes. Verificou-se que os coinfectados possuem menores níveis de hemoglobina, alteração que pode ser justificada pelo efeito mielossupressor aditivo desempenhado pelos dois microorganismos (PINTADO, 2001). Como esperado, os pacientes infectados por HIV apresentaram linfopenia mais acentuada, o que provavelmente se relaciona à destruição adicional dessas células resultante da infecção viral. Curiosamente, os pacientes do grupo LV-HIV apresentaram maior mediana de contagem de plaquetas (que não se correlacionou clinicamente com menor tendência a hemorragias). O mesmo achado foi relatado por Cota *et al.* (2014), que sugeriram que o perfil de ativação imune diferente que ocorre nos coinfectados poderia influenciar a velocidade de destruição periférica das plaquetas. A menor resposta proliferativa de macrófagos no tecido esplênico dos pacientes HIV-positivos também pode ter relação com esse fenômeno (FERNANDEZ-GUERRERO, 2004; PEETERS *et al.*, 2011). Outro achado frequentemente observado no calazar clássico é a aneosinofilia. No estudo, a mediana de eosinófilos no sangue periférico dos pacientes do grupo LV-HIV foi significativamente maior, e mais da metade apresentava eosinófilos no hemograma. A importância dessas células reside no fato de que sua elevação marcada e precoce após o início do tratamento se associa com bom prognóstico no calazar. Esse marcador provavelmente perde utilidade no contexto da coinfeção com HIV (CAVALCANTE, 2007).

Do ponto de vista diagnóstico, o exame parasitológico (visualização de amastigotas no aspirado medular) se mostrou mais útil para o grupo LV-HIV, enquanto o teste rápido anti-rK39 confirmou a doença mais frequentemente no grupo LV. Testes de biologia molecular mostraram que indivíduos infectados por HIV possuem quantidade substancialmente maior de parasitos nos tecidos (incluindo sangue e medula óssea) que os demais pacientes com LV (ANTINORI *et al.*, 2007; BOSSOLASCO *et al.*, 2003). Esse pode ter sido o motivo da maior positividade do mielograma no grupo LV-HIV (83,5 *versus* 46,7%). É possível que outros fatores tenham influenciado esse achado, no entanto. Nesses pacientes, o aspirado medular é utilizado para investigação de outras doenças, como a histoplasmose disseminada (que é muito prevalente no Ceará e pode se apresentar clínica e laboratorialmente de forma muito semelhante à LV). De fato, alguns pacientes receberam diagnóstico de calazar durante a investigação da doença fúngica, com achado de amastigotas em creme leucocitário,

justificando essa hipótese. É possível, ainda, que os profissionais que realizem a leitura das lâminas de aspirado medular tendam a gastar mais tempo quando se trata de paciente soropositivo, em comparação com amostras de pessoas não infectadas por HIV.

Ao analisar os dados de diagnóstico, considerando o resultado positivo do aspirado medular como referência, verificou-se que a sensibilidade do anti-rK39 foi muito inferior no grupo LV-HIV. Os valores de 48,7% e 85,9%, respectivamente, para os grupos HIV-positivo e negativo, foram semelhantes aos encontrados por outros grupos brasileiros (CAVALCANTI *et al.*, 2012; COTA *et al.*, 2013). Outros autores, principalmente na África e no subcontinente indiano, relataram sensibilidades bem melhores em indivíduos com coinfeção LV-HIV que a verificada no presente estudo (GOSWAMI; RAHMAN; GUHA, 2007; HORST *et al.*, 2009). Há que se ressaltar, contudo, que este estudo não foi desenhado com o objetivo de mensurar a acurácia dos testes diagnósticos, de forma que a verdadeira sensibilidade dos testes em nosso meio pode ser diferente.

5.3 Tratamento

As escolhas do medicamento para terapia inicial estiveram, de forma geral, de acordo com as recomendações do MS à época que os pacientes foram tratados. Glucantime® é o fármaco de primeira linha no protocolo brasileiro de LV, e foi prescrito para 62,4% dos pacientes do grupo HIV-negativo, por tempo mediano de 28 dias. As formulações de AmB são recomendadas, desde 2006, para casos de LV graves/refratários ou aqueles nos quais o antimonial pentavalente está contra-indicado (BRASIL, 2006a). Para os pacientes do grupo LV-HIV, o desoxicolato de anfotericina B foi o fármaco mais frequentemente prescrito. Embora não mais recomendado pelo protocolo nacional desde o final de 2013, todos os pacientes do estudo foram tratados na época em que estava vigente a recomendação de priorizar o uso desse medicamento para casos de LV em coinfectados por HIV. A baixa frequência de utilização de L-AmB ocorreu porque, naquele período, seu uso era restrito pelo MS apenas a pacientes com insuficiência renal ou que houvessem falhado após o uso de D-AmB. Verificou-se diferença significativa na dose acumulada de anfotericina B lipossomal na terapia inicial entre os grupos. Cota *et al.* (2014) mostraram que pacientes com calazar infectados por HIV se apresentam com desnutrição mais avançada em relação aos

imunocompetentes. Talvez a diferença de peso corporal entre os pacientes dos grupos explique a diferença verificada da dose acumulada de L-AmB, porém esta variável não foi avaliada no estudo.

Causou surpresa o fato de que 21% dos coinfectados ainda tenham recebido prescrição de antimonial pentavalente, pois à época do tratamento dos pacientes do estudo, o MS já não recomendava o uso desse fármaco para os casos de coinfeção LV-HIV. Embora um grupos não tenha verificado diferenças de desfecho quando Glucantime® foi comparado a AmB nesse contexto (LAGUNA *et al.*, 1994), a maioria dos pesquisadores relatou grande incidência de efeitos adversos graves, incluindo cardiotoxicidade, pancreatite aguda e neutropenia profunda (ALVAR, 2008; DELGADO *et al.*, 1999; LAGUNA *et al.*, 1994). Também devem ser observados a tendência a resposta terapêutica mais lenta nos pacientes que utilizam Glucantime® e o risco teórico maior para recidiva da doença, associado à sua menor potência em comparação com AmB (DIRO *et al.*, 2014; ESCOBAR; YARDLE; CROFT, 2001; SINHA *et al.*, 2011). Desde 2011, o MS recomenda o uso de L-AmB para todos os casos de coinfeção LV-HIV, justificando a escolha principalmente pelo potencial de nefrotoxicidade associado a D-AmB (BRASIL, 2011b). Nesta casuística não houve diferença de efeitos adversos cardíacos ou renais pós-utilização de Glucantime® ou D-AmB entre os grupos. Recentemente, houve nova mudança do regime terapêutico pelo MS, propondo-se aumento da dose acumulada do medicamento de 20 para 40 mg/Kg ao longo de até seis semanas (BRASIL, 2015b).

5.4 Características dos pacientes coinfectados

Cerca de metade da amostra de pacientes coinfectados já era, sabidamente, infectada por HIV, e a mediana de tempo entre os diagnósticos das duas condições foi relativamente longa (2 anos e meio). Conforme relatado na literatura, é mais provável que, em indivíduos com aids e grave prejuízo da imunidade celular, a leishmaniose apresente comportamento oportunista. Isto significa que é possível que boa parte desses pacientes já fosse infectada por *L. infantum* previamente, e, em determinado momento, o aprofundamento da imunodepressão permitiu a replicação e disseminação do parasito. Tal tese se apoia nos estudos que revelaram taxas de até 20% de infecção oculta por *Leishmania* em amostras de PVHA, com parte dos

indivíduos evoluindo para doença após período variável de tempo (CARRANZA-TAMAYO *et al.*, 2009; COLOMBA *et al.*, 2009; KUBAR *et al.*, 1998; ORSINI *et al.*, 2012). Por outro lado, não é possível afirmar que os pacientes que tiveram diagnóstico concomitante das duas doenças se comportassem como as pessoas imunocompetentes com calazar. O diagnóstico da soropositividade para HIV não significa que esta infecção tenha ocorrido recentemente; na verdade, a maioria desses pacientes não tiveram a infecção viral diagnosticada a tempo de evitar que a LV, enquanto doença oportunista, se instalasse. É interessante perceber que em 46,9% da casuística o diagnóstico da infecção por HIV tenha se dado em virtude da leishmaniose, o que reforça a recomendação de oferecer o teste para HIV a todos os pacientes com LV. Poucos pacientes, dentre os que tinham diagnóstico prévio de HIV, possuíam IFI disponível nas fontes de coleta, que poderia indicar infecção assintomática por *Leishmania*.

Outras doenças oportunistas tiveram papel relevante no contexto da coinfeção LV-HIV. Razoável proporção (16%) dos pacientes já havia tido tuberculose no passado. Além da superposição geográfica com as doenças do estudo e elevada prevalência da tuberculose no Ceará (CEARÁ, 2015), fatores genéticos também podem ter influenciado esse achado. Sabe-se que mutações em certos genes guardam relação com maior suscetibilidade a infecções micobacterianas e por *Leishmania* (BUCHETON *et al.*, 2003b). Há evidências, ainda, de que *M. tuberculosis* pode permanecer em estado de latência em células mesenquimais da medula óssea de indivíduos aparentemente saudáveis (KOHLI *et al.*, 2015). A frequência de coinfeção destes microorganismos em pacientes com calazar e as tendências de evolução dos pacientes com coinfeção LV-tuberculose (TB) serão investigados em estudo clínico que será iniciado em breve no HSJ.

Candidíase (tanto oral quanto esofágica) se associou frequentemente com a LV nos pacientes do estudo, em especial em períodos de atividade do calazar (32% no primeiro episódio e 20% nas recidivas). O surgimento de *Candida* como patógeno de mucosa, especialmente digestiva, é marcador sensível de comprometimento de imunidade celular e é, há muito, percebido em pacientes infectados por HIV diagnosticados já em fase de aids. É possível que, no grupo de pacientes que apresentou recidiva, a candidíase também servisse como marcador de má adesão à profilaxia secundária, que normalmente é feita com formulações de anfotericina B.

Ressalte-se, ainda, que 7,4% dos pacientes com coinfeção LV-HIV tiveram diagnóstico concomitante de histoplasmose disseminada em sua primeira apresentação. Esses microorganismos tendem a ter quadros clínicos e achados laboratoriais semelhantes; ademais, leveduras de *Histoplasma capsulatum* são parasitos intra-leucocitários e têm dimensões próximas às dos amastigotas de *Leishmania*, o que, eventualmente, causa confusão diagnóstica quando da observação de esfregaços de medula óssea por observadores menos experientes. Existe a possibilidade de que raros pacientes do grupo LV-HIV tivessem, na verdade, histoplasmose disseminada, e houvessem sido inadvertidamente diagnosticados como casos de leishmaniose visceral. Como a doença fúngica é muito prevalente em nosso meio (DAMASCENO *et al.*, 2014) e sua terapia é semelhante à da leishmaniose (anfotericina B), há que se ponderar a possibilidade de que houvesse mais pacientes com coinfeção LV-histoplasmose-HIV que os identificados no estudo. Por fim, sete indivíduos com aids e LV que já haviam tido histoplasmose no passado foram excluídos na fase de triagem do estudo por terem sido tratados com AmB para a doença fúngica. Esse dado também aponta para a elevada prevalência de coinfeção entre os dois parasitos na população infectada por HIV no estado do Ceará.

Quanto à contagem de células CD₄ e à carga viral, a análise dos exames classificados como “mais próximos” ao diagnóstico da leishmaniose objetivou mensurar, da forma mais fiel possível, o status imuno-virológico dos pacientes próximo ao período da doença. Essa análise incluiu tanto exames colhidos antes quanto após a LV, até o limite de três meses para ambos os lados. Embora fosse possível encurtar este período (para um ou dois meses), o diminuto número de pacientes com exames disponíveis tornaria mais difícil extrapolação para o restante do grupo. Percebeu-se que a LV se associa com nível muito baixo de células T CD₄ (mediana de 90 células/mm³) e presença de viremia não controlada em grande parte dos pacientes. Estes aspectos já foram verificados por outros autores (COTA *et al.*, 2014; QUEIROZ E SILVA, 2013; ROSENTHAL *et al.*, 2001). A baixa contagem de células T CD₄, particularmente, pode indicar imunodepressão secundária a não controle da viremia, assim como ação linfotóxica pela própria doença oportunista.

Da mesma forma, ao se criar as categorias de exames “anterior” e “posterior”, tomou-se o cuidado de medir a mediana de distância entre as coletas e o diagnóstico da LV (que foi de três meses para ambos os lados). Considerando que a mediana de sintomas do grupo

coinfectado até o diagnóstico também foi de três meses, acredita-se que o valor encontrado para a contagem de células CD₄ e a carga viral anteriores ao diagnóstico fossem representativos de um momento em que a leishmaniose estivesse em atividade. Mais uma vez, reduções destes *cutoffs* reduziriam muito o poder de análise estatística, considerando ainda que nem todos os pacientes tiveram dosagens desses marcadores nos dois momentos, dentro do período de tempo desejado. Mesmo com os cuidados tomados, o estudo foi incapaz de mostrar incremento significativo na contagem de células CD₄ antes e após a LV, embora tenha havido aumento numérico e tendência de melhora. A carga viral, por outro lado, reduziu-se significativamente após a LV, fato que pode ser atribuído ao reinício/mudança de TARc para os pacientes em abandono, má adesão ou falha virológica.

A grande quantidade de pacientes com viremia acima dos limites de detecção chama à atenção e sugere forte associação do surgimento da LV-doença com má adesão à terapia antirretroviral e conseqüente queda dos níveis de CD₄. Os esquemas antirretrovirais mais frequentemente utilizados à época do diagnóstico da LV incluíram as duplas de ITRN zidovudina-lamivudina e tenofovir-lamivudina, em associação principalmente com efavirenz. Estes achados estão de acordo com as recomendações vigentes à época para esquemas de TARc de primeira linha no Brasil. Todas as mudanças de TARc, cuja justificativa em prontuário tenha sido a leishmaniose, envolveram troca de AZT por outro fármaco. Este dado revela preocupação dos médicos-assistentes em relação a possível mielotoxicidade aditiva da zidovudina em pacientes com comprometimento já estabelecido da série vermelha. Embora o protocolo brasileiro de terapia antirretroviral considere esta possibilidade (BRASIL, 2013b), outros estudos mostraram que, se houver adesão à TARc contendo AZT, há tendência de melhora dos níveis de hemoglobina, apenas pelo controle da viremia e reconstituição imunológica. Outrossim, não há evidências, até o momento, de que esquemas antirretrovirais contendo zidovudina possuam qualquer impacto sobre a evolução da coinfeção. Quanto à demais classes de ARVs, sabe-se que inibidores de protease (como ATV e LPV) podem interferir na resposta imune a *Leishmania*, mas não se sabe se teriam algum efeito *in vivo* sobre a evolução da doença em um contexto de coinfeção com HIV (ALVES *et al.*, 2015; DEMARCHI *et al.*, 2012; TRUDEL *et al.*, 2008).

Após o tratamento do primeiro episódio de LV, houve prescrição de profilaxia secundária para cerca de 85% dos pacientes, porém a adesão foi de menos de 70% das doses

prescritas. Este dado representa uma estimativa da adesão, já que alguns pacientes podem ter recebido doses sem que os registros tenham sido localizados. Os dados da literatura a respeito dos potenciais benefícios da profilaxia secundária ainda são inconclusivos. Sua importância teórica reside no fato de que a reconstituição imune após o tratamento do calazar e início/reinício da TARc demoraria meses para ocorrer (como verificado na atual casuística). Neste período, o organismo coinfestado estaria ainda suscetível a multiplicação do parasito e reestabelecimento da LV-doença, a menos que doses regulares dos medicamentos anti-*Leishmania* fossem administradas. Essa tese segue o mesmo racional de profilaxias secundárias de outras doenças oportunistas no contexto da aids, como a citomegalia e a encefalite por *Toxoplasma* (CDC, 2016). Enquanto a maioria dos autores concorda que a não-adesão ao esquema prescrito leva, frequentemente, à ocorrência de recidiva, seu uso não representa garantia de que a doença se manterá sob controle, mesmo após tratamento otimizado com terapia antirretroviral regular e carga viral controlada (BERENGUER *et al.*, 2000; COTA *et al.*, 2011; ORLANDO *et al.*, 1998; PINTADO, 2001; RIBERA *et al.*, 1996). Bourgeois *et al.* (2008) descreveram, em sua casuística, que cerca de dois terços das recidivas ocorreram em pacientes coinfestados em uso de profilaxia. O protocolo brasileiro recomenda, atualmente, dose quinzenal de L-AmB até que o nível de CD₄ atinja 200 células/mm³, quando a administração passaria a ser mensal. Ao superar contagem de 350 células/mm³ de forma consistente, recomenda-se suspensão da profilaxia (BRASIL, 2015b). Recidivas são extremamente raras em pacientes com níveis mais elevados de CD₄ (ALVAR *et al.*, 2008; BERENGUER *et al.*, 2000).

5.5 Desfechos

Para os pacientes que atingiram ao menos um dos desfechos primários da coorte (cura/remissão, recidiva ou óbito), verificou-se diferença significativa entre os grupos. Enquanto a cura foi obtida em 81,6% dos pacientes do grupo LV, apenas 64,4% dos coinfestados estavam clinicamente bem ao final do primeiro ano. É interessante notar que, em indivíduos imunocompetentes que completam um ano de seguimento clinicamente assintomáticos, o recrudescimento da doença é excepcional, sendo frequentemente interpretado como reinfecção, e não recidiva pela mesma cepa responsável pelo primeiro episódio. Os dados do

presente estudo mostram que o mesmo não é válido para a população HIV-positiva: mais da metade dos indivíduos que recidivaram após o primeiro tratamento o fizeram além do primeiro ano. Morales *et al.* (2002), estudando pacientes com coinfeção LV-HIV com múltiplos episódios, concluíram que reinfecções por cepas diferentes da inicial ocorreram em apenas 7,5% dos pacientes, mesmo após um ano do primeiro diagnóstico. Os dados encontrados mostram que é preciso manter a vigilância sobre os indivíduos com coinfeção LV-HIV, que parecem permanecer sob risco de futuros episódios da doença independentemente do tempo passado do último tratamento bem-sucedido.

Apesar de Pintado (2001) ter descrito quadros clínicos semelhantes entre recidiva e primeiro episódio, no presente estudo as recidivas se apresentaram de forma diferente nos indivíduos coinfectados. Os sintomas cardeais da LV foram bem menos frequentes após o primeiro episódio: a febre, por exemplo, só foi verificada em 62,5% dos pacientes em primeira recidiva e em 55% de todos os episódios de recidiva analisados. O mesmo se verificou para adinamia e perda de peso. A tríade clássica (febre + sintomas constitucionais + esplenomegalia), por sua vez, só foi evidente em 40% dos casos de recidivas. Desta forma, é comum que o paciente com HIV que evolui para múltiplos episódios de recidiva passe a apresentar quadro clínico cada vez menos semelhante ao que se espera de um caso típico de calazar. Do ponto de vista laboratorial, as diferenças não foram tão grandes entre primeiro episódio e recidivas. Concretizou-se o achado de eosinófilos com bastante frequência no sangue periférico (não podendo, em definitivo, se utilizar de aneosinofilia como critério que reforce ou enfraqueça hipótese diagnóstica de calazar em indivíduo HIV-positivo); houve elevação progressiva de creatinina e ureia, indicando prejuízo de função renal (provavelmente secundária à deposição acentuada de imunocomplexos e à utilização de elevadas doses de anfotericina B ao longo do tempo); e elevação de proteína sérica às custas de albumina, sugerindo que aparente melhora dos níveis deste marcador, isoladamente, não deve ser usada como fator de bom prognóstico.

A maior parte dos óbitos, nos dois grupos, ocorreu durante ou muito próximo ao período de doença (medianas de 0 e 1 mês após o diagnóstico para os grupos LV e LV-HIV, respectivamente). Quase todos os pacientes do grupo LV que evoluíram para o óbito (90%), faleceu antes ou durante o tratamento da doença, sugerindo que indivíduos imunocompetentes que completam o tratamento têm grande chance de sobrevivência a longo prazo. No grupo

LV-HIV, o mesmo só ocorreu em 53,3% dos óbitos. A leishmaniose foi considerada fator contribuinte para a morte (como causa básica ou associada) em grande parte dos pacientes, independente da condição sorológica para HIV. Ressalte-se que a possível relação entre óbitos e leishmaniose visceral foi interpretada tendo por base o preenchimento das declarações de óbito dos pacientes, constantes em prontuário. Não foi feito nenhum tipo de julgamento a respeito da qualidade do preenchimento do documento, nem acréscimo de informações não verificadas pelo médico declarante que foram encontradas em prontuário. Assim, a real contribuição da leishmaniose para o êxito letal pode não estar refletida nos resultados encontrados, e, teoricamente, poderia ter sido ainda maior que o que foi constatado.

Atenção especial deve ser dada às informações extraídas do GRÁFICO 12. A proporção de pacientes que evoluiu para um desfecho desfavorável (recidiva ou óbito) após o primeiro episódio, independente do tempo de seguimento, foi de 58,3%. Após a primeira recidiva, a possibilidade de evoluir com remissão de longo prazo foi muito pequena. Dentre os indivíduos que tiveram pelo menos uma recidiva apenas dois se mantiveram em remissão por mais de 12 meses. Ademais, é possível que boa parte dos pacientes que estavam em remissão por menos de 12 meses ainda evoluíssem para nova recidiva, o que não foi verificado por ter terminado o tempo de coleta dos dados da pesquisa. Esses dados também sugerem que o momento crítico para se tomar condutas que modifiquem a história natural da doença, se de fato elas existirem, se situa no primeiro episódio. A evolução para recidivas parece constituir-se em caminho sem volta para a maioria dos pacientes coinfectados com HIV. Estudando em detalhes os casos de indivíduos com múltiplas recidivas (a despeito de profilaxia secundária e adequado controle de viremia), Bourgeois *et al.* (2010) perceberam que estes pacientes apresentaram grande quantidade de parasitos viáveis no sangue periférico à análise por PCR quantitativa, mesmo em períodos de aparente remissão clínica. Esses indivíduos se caracterizavam, sobretudo, por ausência de reconstituição imune e evolução para novas recidivas em períodos de tempo progressivamente mais curtos. Propôs-se, então, o termo “LV crônica ativa” como forma mais apropriada de classificar esses indivíduos, já que o parasito permanecia em ativa replicação por longos períodos de tempo, independente de administração de profilaxia e controle adequado do vírus HIV.

Importante observação a ser feita a respeito da análise dos desfechos é em relação ao grande número de perdas, notadamente no grupo LV. Do ponto de vista de potencial

estatístico, o fato de quase metade dos pacientes deste grupo não terem atingido um dos desfechos foi contrabalançado pelo grande número de pacientes incluídos. Contudo, o desconhecimento de recidivas e óbitos que potencialmente ocorreram nesta população poderia comprometer a validade das análises comparativas referentes aos desfechos e constitui uma das principais limitações do estudo. Se aplicados, aos 175 pacientes que perderam seguimento, a taxa de 2,6% de recidivas encontrada no grupo LV para os pacientes com desfecho conhecido, poder-se-ia inferir mais quatro ou cinco casos de recidivas da doença que não se deram a conhecer pela pesquisa. Por outro lado, é possível que a maioria dos pacientes que perderam seguimento o tenha feito por estar se sentindo bem e não mais ver motivo a retornar para consultas, especialmente para indivíduos residentes no interior do estado. Esta suposição, no entanto, necessitaria ser verificada e não poderia ser assumida até que respostas conclusivas fossem buscadas.

5.6 Fatores associados a recidiva e óbito

A probabilidade de evolução dos pacientes com LV coinfectados por HIV para desfechos desfavoráveis ficou clara, em especial para recidiva. Embora a associação com óbito não tenha atingido significância estatística, este fator tem provável relação com a importante perda de pacientes do grupo LV; é esperado que a grande maioria tenha sobrevivido e teria atingido critérios de cura se não houvesse abandonado o acompanhamento. Numerosos outros estudos mostraram resultados semelhantes, tanto para recidiva quanto para óbito (BELO *et al.*, 2014; BOURGEOIS *et al.*, 2008; COTA *et al.*, 2011, 2014; LIMA *et al.*, 2013; LOPEZ-VELEZ *et al.*, 1998; HURISSA *et al.*, 2010; SINHA *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2012; WERNECK *et al.*, 2003).

Na casuística do HSJ, duas variáveis epidemiológicas se associaram de forma independente com desfechos desfavoráveis para os pacientes com coinfeção LV-HIV: residência no interior do estado e tabagismo. O primeiro fator pode ter relação com a dificuldade no acesso aos serviços de saúde, o que poderia resultar em atraso no diagnóstico. Análises adicionais dos dados do estudo são necessárias para esclarecer se os pacientes provenientes do interior apresentaram, por exemplo, maior tempo de sintomas até o diagnóstico, menor adesão à TARc (e maior viremia), além de menor adesão à profilaxia

secundária. Já a relação do tabagismo com os desfechos desfavoráveis, a princípio, não parece ter explicação óbvia. Foi demonstrado que a exposição crônica à fumaça do cigarro pode causar forte prejuízo à imunidade celular nos pulmões, interferindo negativamente na resposta imune anti-*M. tuberculosis* (SHALER *et al.*, 2013); há evidências, ainda, de que o hábito de fumar pode estimular resposta imune do tipo Th-2 sistemicamente (DE HEENS; VAN DER VELDEN; LOOS, 2009). É possível que o tabagismo também interfira com mecanismos imunes relacionados ao controle de *Leishmania*, embora não tenha sido possível encontrar referências na literatura relacionando as duas condições.

Do ponto de vista clínico, tempo de sintomas maior ou igual a seis meses foi fator associado a recidiva. Dois estudos encontraram relação entre o tempo de doença e óbito: Werneck *et al.* (2003), em Teresina, verificaram que febre há mais de dois meses se relacionava com maior probabilidade de morrer em pacientes com calazar sem HIV; Seaman *et al.* (1996), por sua vez, em coorte desenvolvida no Sudão, encontraram que tempo de doença acima de cinco meses esteve associado com maior risco de morrer em pacientes com LV (com ou sem HIV). Embora, no presente estudo, a associação encontrada para o tempo de doença tenha sido com recidiva e não com óbito, na coorte sudanesa os óbitos foram analisados independentemente das recidivas (isto é, o êxito letal foi considerado o desfecho primário, não interessando se ocorreu após o primeiro episódio ou recidivas). Na coorte do HSJ, só foram considerados os primeiros desfechos após o episódio inicial do calazar. O achado de que maior tempo de doença se associou a maior probabilidade de recidiva faz sentido na medida em que houve muito mais tempo para ocorrer disseminação e fixação do parasito no organismo desses pacientes, o que leva a maior potencial de queda das células T CD4. O dado também parece justificar a preocupação de que, quadros clínicos diversos dos habituais podem levar a atrasos diagnósticos, e estes, a piores prognósticos. Resta aprofundar as análises com os dados do estudo para confirmar esta hipótese.

A presença de diarreia no primeiro episódio foi o único achado clínico a se associar independentemente com desfechos desfavoráveis, especialmente as recidivas. Diversos estudos - brasileiros e estrangeiros - têm indicado relação entre diarreia e mau prognóstico na população HIV-positiva com leishmaniose visceral. Em grande metanálise, Belo *et al.* (2014) verificou que diarreia foi forte preditor de morte nesses pacientes. Werneck *et al.* (2003) sugeriu que a presença de sangramento gastrointestinal alto - se exteriorizando como melena -

e enteroinfecção bacteriana superposta poderiam ser confundidos como diarreia simples, e justificar esse achado. A diarreia também poderia representar manifestação de infiltração maciça do trato gastrointestinal pelos parasitos, conforme sugerido por Alonso *et al.* (1997) e Laguna *et al.* (1994). Rosenthal *et al.* (2000), em coorte francesa, mostraram que pacientes com amastigotas no trato gastrointestinal (principalmente duodeno) apresentavam vômitos e diarreia muito frequentemente, e esses achados se correlacionaram fortemente tanto com recidiva como com óbito. Ainda nesse estudo, quase todos os indivíduos nessa condição apresentaram níveis de CD₄ extremamente baixos (geralmente menores que 50 células/mm³). Há tendência, hoje, de se considerar o trato gastrointestinal como um “santuário” para *Leishmania*, aonde formas quiescentes poderiam se desenvolver, aproveitando-se da grave depleção de linfócitos T e potencializando os mecanismos de ativação imune relacionados à quebra de barreira intestinal e liberação de LPS na corrente sanguínea (SANTOS-OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Plaquetometria abaixo de 100.000/mm³ e hipoalbuminemia grave (albumina sérica menor que 2,5 g/dL) foram os achados laboratoriais significativamente associados a óbito no grupo LV-HIV. Curiosamente, estes achados não se acompanharam de maior número de manifestações hemorrágicas ou edema (na verdade, o grupo LV-HIV apresentou significativamente menos edema em comparação com os não coinfectados). Em sua metanálise, Belo *et al.* (2014) também encontraram que trombocitopenia abaixo de 100.000/mm³ era o segundo maior preditor de óbito para pacientes coinfectados (abaixo apenas de hemorragia, não verificada em nosso estudo). Os autores discutem, de forma interessante, que a queda da contagem de plaquetas pode estar associada ao clássico hiperesplenismo, mas também ser resultado de consumo crônico resultante da ativação imune intensa, com formação de microtrombos na circulação periférica, de forma análoga ao que ocorre nos modelos de sepse grave. Costa, C. H. N. (2007) chamou esse fenômeno que ocorre na LV de “síndrome da resposta inflamatória sistêmica em câmera lenta”, e Costa, D. L. *et al.* (2013) o caracterizaram por meio do perfil de citocinas circulantes. A hipoalbuminemia (níveis menores que 3 g/dL), por sua vez, foi associada a elevado risco de morte em crianças por calazar na Tunísia (ABDELMOULA *et al.*, 2003). O valor encontrado no presente estudo (menor que 2,5 g/dL) foi compatível com o indicado no protocolo brasileiro para manejo de

LV (BRASIL, 2011a). Hipoalbuminemia está classicamente associada de forma independente a risco de morte em diversas doenças, inclusive a sepse (CHRISTOPHER *et al.*, 2012).

As doenças oportunistas mais prevalentes no contexto da coinfeção LV-HIV também parecem desempenhar papel importante no risco para óbito. Candidíase se associou, no estudo, a óbito e a qualquer desfecho desfavorável. A presença de *Candida* atapetando mucosa oral de adultos aparentemente sem outras doenças funciona, por vezes, como sinal a impelir os médicos a solicitar anti-HIV para estes pacientes; da mesma forma, indivíduos já conhecedores de sua condição de soropositividade apresentam candidíase frequentemente após passarem longos períodos em abandono da TARc; essa condição está fortemente relacionada a níveis de CD₄ abaixo de 100 células/mm³ (BRASIL, 2013b). Assim, mais importante que a relação direta do fungo com a causa da morte (por disseminação e sepse, por exemplo), a candidíase de mucosas oral e esofágica são marcadores fiéis de prejuízo significativo da imunidade celular. Além disso, é possível que a candidíase gastroduodenal possa potencializar a quebra de barreiras mucosas, que, como anteriormente discutido, possui papel preponderante na liberação de LPS na corrente sanguínea, com consequentes ativação imune e apoptose de linfócitos T CD₄. Alguns estudos já relacionaram a coinfeção HIV-*Candida* com alteração de função de linfócitos T citotóxicos e células dendríticas, com impacto na produção de IL-10 e outras citocinas (LEIGH; MCNULTY; FIDEL, 2006; VACHOT *et al.*, 2008). Os resultados do estudo sugerem que a presença dessa infecção oportunista em paciente com coinfeção LV-HIV soe alerta de que o indivíduo encontra-se com a imunidade severamente comprometida, e que medidas urgentes devem ser tomadas para efetivar o tratamento da leishmaniose e (re)iniciar, o quanto antes, a terapia antirretroviral.

A tuberculose coinfecta 10% dos pacientes HIV-positivos no Brasil e a letalidade da coinfeção TB-HIV é de aproximadamente 6%, valor três vezes maior que a tuberculose na população geral (BRASIL, 2013b). Nesta casuística, a TB concomitante à LV foi a condição que se associou de forma mais forte com o risco de morrer em pacientes coinfectados por HIV. A mesma associação foi encontrada em dois trabalhos brasileiros (ARAÚJO, 2011; MADALOSSO, 2006) e um etíope (HURISSA *et al.*, 2010). Superposição geográfica e suscetibilidade genética comum a *Leishmania* e *M. tuberculosis* já foram discutidas como possíveis motivos para a frequência de coinfeção. A disseminação das duas infecções sobre

um organismo com imunidade já bastante comprometida poderia justificar probabilidade tão elevada de óbito. Obviamente, a resposta terapêutica para as duas condições (como também para o HIV) tende a ser pior, em decorrência dos numerosos efeitos adversos e interações medicamentosas possíveis que envolvem os tratamentos da LV, da TB e do HIV.

A relação entre baixa contagem de CD₄ próxima ao diagnóstico e desfechos desfavoráveis já é bastante conhecida. Enquanto o estudo do HSJ encontrou associação mais significativa entre níveis menores que 200 células/mm³ e recidiva, a maioria dos demais estudos relacionou esse desfecho a 100 células/mm³ ou menos, incluindo um estudo local recente (BOURGEOIS *et al.*, 2008; COTA *et al.*, 2011, 2014; TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015). De fato, estratos de contagem de CD₄ mais baixos (100 e 50, por exemplo) também se associaram, na análise bivariada, a maior chance para recidiva. Essas variáveis, contudo, foram suprimidas da tabela apresentada nos resultados porque a associação do desfecho com o nível de 200 células/mm³ foi mais forte, e, durante a fase de regressão logística, os estratos mais baixos foram retirados do modelo porque acabavam por se tornar fatores confundidores para as demais variáveis. De qualquer forma, parece consenso que o nível de comprometimento da imunidade na época do diagnóstico do primeiro episódio de LV é fator preditor para o sucesso terapêutico de longo prazo. Provavelmente, níveis muito baixos de CD₄ permitem multiplicação desenfreada do parasito e menor chance de reconstituição imune suficiente para contê-lo, dentro do primeiro ano pós-tratamento.

Por fim, dois fatores foram associados à proteção contra desfechos desfavoráveis nos pacientes com coinfeção LV-HIV: contagem de células CD₄ próxima ao diagnóstico acima de 350 células/mm³ e uso exclusivo de anfotericina B desoxicolato. A primeira variável faz com que pacientes nessas condições se pareçam mais, imunologicamente, com os do grupo LV que com os demais coinfectados. Desta forma, partir, desde o primeiro momento, de uma contagem de células CD₄ mais elevada protege contra recidivas e óbitos. A associação protetora com o fato de ter-se usado D-AmB exclusivamente pode ter diversas explicações. Uma delas reside no fato de que, quem não usou D-AmB exclusivamente, provavelmente iniciou o tratamento com antimonial pentavalente (já que apenas seis pacientes iniciaram a terapia com formulações lipídicas de AmB). Os antimoniais são considerados menos eficazes e mais tóxicos para a população HIV-positiva em comparação com AmB (DELGADO *et al.*, 1999; DIRO *et al.*, 2014). É importante ressaltar que, na época do tratamento dos pacientes do

estudo, L-AmB só era liberada para pacientes refratários a D-AmB ou com insuficiência renal, portanto, mais graves; assim, os pacientes que iniciaram o tratamento com formulação lipídica de AmB podem, na verdade, ter contribuído com piora do prognóstico do grupo que não fez uso de D-AmB por possuírem maior risco de óbito pré-tratamento. Além disso, quem só usou D-AmB não teve sua terapia modificada, portanto não deve ter apresentado efeitos adversos sérios ou complicações graves. De qualquer maneira, como D-AmB não é mais recomendada no país para tratamento de LV, este dado passou a ter pouca relevância.

É preciso, finalmente, considerar que os resultados da análise multivariada, aqui discutidos, não são definitivos. Devido à grande quantidade de variáveis transportadas para compor os modelos de regressão logística, mais de uma estratégia de eliminação/manutenção de variáveis durante o processo é admissível, e poderia ter levado a resultados diferentes dos encontrados. Desta forma, ainda que a maior parte das variáveis consideradas independentemente associadas aos desfechos possuam plausibilidade biológica e encontrem correspondentes na literatura, estes resultados devem ser assumidos com cautela.

5.7 Limitações do estudo

Diversas limitações do estudo necessitam ser consideradas e podem ter influenciado os resultados obtidos. Em primeiro lugar, a população estudada, em especial do grupo não coinfetado por HIV (grupo controle), pode não ter refletido a realidade dos pacientes com calazar clássico, devido o estudo ter sido conduzido com pacientes atendidos em serviço de referência. Os dados foram obtidos retrospectivamente, com base em revisão de prontuários, o que pode ter gerado inexatidão nas informações coletadas, em especial no tocante aos hábitos e apresentação clínica. Além disso, muitos pacientes não possuíam registro de certos exames laboratoriais, o que reduziu o potencial de análise estatística destes dados. O mesmo ocorreu com exames específicos da população infectada por HIV: poucos pacientes possuíam contagens de células CD₄ próximas ao diagnóstico da leishmaniose, o que inviabilizou análises em relação ao papel da reconstituição imune pós-tratamento da parasitose.

Os dados gerados quanto à adesão à profilaxia secundária podem não ser precisos e representar apenas uma estimativa, devido imprecisão e indisponibilidade dos registros do Hospital-Dia para vários pacientes. A precisão das informações contidas nas declarações de

óbito também podem ter gerado resultados que não refletem a realidade, pois o estudo não incluiu análise crítica da evolução dos pacientes com julgamento complementar acerca da provável contribuição da leishmaniose para o óbito, assim como de outras doenças oportunistas e de diversos outros fatores.

Uma das grandes limitações do estudo reside na perda de seguimento de grande parcela de pacientes do grupo LV, o que pode ter subestimado as diferenças de razão de chance (*odds ratio*) para recidiva e óbito entre os grupos. Finalmente, os resultados encontrados na análise de regressão logística devem ser interpretados com cuidado, visto que o modelo escolhido pode não representar o que, de fato, concorre de forma independente para desfechos desfavoráveis nos pacientes com coinfeção LV-HIV.

5.8 Questões operacionais relativas ao serviço

Algumas questões relevantes acerca do funcionamento e rotinas do serviço no qual o estudo foi conduzido, embora já citados, merecem breve discussão. Embora recomendada desde 2011, a testagem para HIV nos pacientes diagnosticados com LV ainda não foi universalmente incorporada. Os resultados encontrados na fase de triagem dos indivíduos, que apontaram quase 23% dos adultos diagnosticados com calazar não testados para HIV, alertam para número razoável de potenciais oportunidades perdidas para o diagnóstico da retrovírose. É verdade que parte destes indivíduos devem ter sido, de fato, testados para HIV, mas o resultado do teste simplesmente não se fez disponível. É possível, ainda, que parte dos pacientes que se enquadrem nesse universo tenha dado entrada no serviço em estado clínico demasiado grave e ido a óbito rapidamente, o que tenha inviabilizado a realização do teste. Além disso, alguns pacientes foram diagnosticados no período compreendido entre julho de 2010 e meados de 2011 (quando foi lançada a recomendação de testagem), e a ausência de testagem para HIV nesses indivíduos não pode ser definida como inapropriada.

Ainda que a grande quantidade de pacientes incluídos na pesquisa tenha amenizado este problema, a ausência de exames básicos (hemograma, bioquímica) em grande parte dos indivíduos impactou, de certa forma, no potencial analítico dos dados. A realização de hemograma, dosagem de aminotransferases, exames de função renal e hepática e proteinograma fazem parte do rol de exames a serem solicitados para todos os pacientes com

LV. Sua serventia inclui corroborar a hipótese diagnóstica levantada quando da anamnese e exame físico do paciente, na fase pré-diagnóstico, bem como servir de base para o acompanhamento durante o tratamento e no acompanhamento ambulatorial posterior.

Para os pacientes com diagnóstico confirmado de coinfeção LV-HIV, a realização de contagem de células T CD4 logo após o diagnóstico da parasitose (em especial para os indivíduos com retrovirose recém-diagnosticada) poderia ser útil, na perspectiva de prever resposta de longo prazo à terapia, conforme demonstrado pelos resultados do estudo. É possível que existam dificuldades nesse ponto específico, considerando que o serviço não realiza o exame, havendo necessidade de envio do material clínico para o LACEN.

Do ponto de vista terapêutico, a utilização de antimonial pentavalente em pacientes coinfectados por HIV como fármaco de primeira linha ocorreu em 21% dos pacientes. Estes medicamentos há muito são reconhecidos como tóxicos e associados a piores desfechos na população HIV-positiva, conforme já discutido. Embora o estudo não tenha se debruçado sobre os motivos para prescrição de Glucantime® nesses indivíduos, questões envolvendo disfunção renal (e a preocupação com toxicidade adicional por AmB), bom estado clínico pré-tratamento de alguns pacientes e a praticidade de administração do medicamento podem ter sido alguns dos fatores que levaram os médicos-assistentes a prescrevê-lo.

Outra dificuldade percebida durante a fase de coleta dos dados foi a falta de padronização dos esquemas de profilaxia secundária e do acompanhamento dos pacientes nesta condição. Houve dificuldade substancial, por exemplo, na identificação dos motivos para mudança ou interrupção da profilaxia em vários pacientes. Atualmente, o serviço conta com ambulatório de Leishmaniose Visceral, no qual os pacientes coinfectados são acompanhados, Hospital-Dia com estrutura apropriada e equipe médica e de enfermagem capacitadas e boa organização do sistema de registro de doses administradas. Contudo, parece haver certa deficiência de comunicação entre os diferentes atores envolvidos nessa fase da terapia, talvez pela falta da figura de um profissional dedicado ao seguimento específico desses doentes.

Por fim, o elevado quantitativo de perdas de seguimento, em especial entre os indivíduos HIV-negativos, comprometeu parcialmente a análise de desfechos. A busca de pacientes faltosos, que já funciona bem nos ambulatórios de HIV, necessita ser incorporada também ao ambulatório de LV.

A construção de um protocolo interno que contenha diretrizes abordando todos os aspectos do cuidados aos pacientes com leishmaniose visceral no HSJ constitui ferramenta que auxiliaria fortemente a resolução dos problemas apontados. Adiante, a seção “Recomendações” enumera alguns pontos-chave acerca desses cuidados.

6 CONCLUSÕES

Os resultados do estudo permitiram tirar as seguintes conclusões:

- a) Indivíduos com LV coinfectados por HIV fazem uso abusivo mais frequente de álcool, tabaco e drogas ilícitas em comparação com os não coinfectados;
- b) Indivíduos com leishmaniose visceral coinfectados por HIV possuem diferenças clínico-laboratoriais significativas em comparação com o grupo não-coinfectado: menor frequência da tríade clássica (febre + sintomas constitucionais + esplenomegalia), icterícia e edema; maior frequência de diarreia; anemia e linfopenia mais acentuadas, maior contagem de eosinófilos e plaquetas, e menor concentração de aminotransferases e bilirrubina direta. As características clínicas são tão mais diversas do calazar clássico quanto mais episódios da doença o paciente apresentar;
- c) Nos indivíduos com coinfecção LV-HIV a sensibilidade do teste imunocromatográfico anti-rK39 é muito inferior ao grupo não coinfectado;
- d) A coinfecção por HIV impacta de forma importante no desfecho dos pacientes ao fim do primeiro ano pós-diagnóstico da LV. Nesta casuística, verificou-se que indivíduos coinfectados possuem chance 6 vezes maior de atingir desfechos desfavoráveis, sendo a chance de recidiva 26 vezes maior. Não foi encontrada diferença na chance de óbito;
- e) Se associaram a recidiva:
 - Tempo de sintomas até o diagnóstico de LV ≥ 6 meses, diarreia e CD4 próximo ao diagnóstico de LV $< 200/\text{mm}^3$;
- f) Se associaram a óbito:
 - Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$, Albumina $< 2,5$ g/dL, tuberculose concomitante à LV e candidíase oral/esofágica prévia ou concomitante à LV;
- e) Se associaram a qualquer desfecho desfavorável:
 - Residência no interior do estado, tabagismo, diarreia e candidíase oral/esofágica prévia ou concomitante à LV;
- f) Foram fatores protetores para desfechos desfavoráveis:
 - CD₄ próximo ao diagnóstico $\geq 350/\text{mm}^3$, uso exclusivo de D-AmB para tratamento.

7 RECOMENDAÇÕES

Os resultados verificados neste estudo e as conclusões deles resultantes permitem gerar as seguintes recomendações aos profissionais que atendem pacientes com coinfeção LV-HIV:

- a) Construção de protocolo clínico para o serviço, que inclua condutas para Pronto-Atendimento, Unidades de Internação, Ambulatório e Hospital-Dia;
- b) Incorporação de testagem para HIV em todos os pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de LV;
- c) Ao atender pacientes infectados por HIV, deve-se incluir leishmaniose visceral no diagnóstico diferencial, ainda que os achados clássicos da doença não se façam presentes, especialmente nos casos de pacientes que já tiveram ao menos um episódio de LV prévio; atrasos no diagnóstico podem gerar repercussões graves em termos de prognóstico;
- d) Evitar descartar a hipótese de LV quando houver anti-rK39 negativo em pacientes infectados por HIV; a sensibilidade do teste imunocromatográfico é bastante inferior em comparação com os imunocompetentes;
- e) Solicitação de contagem de células CD₄ para pacientes infectados por HIV no momento do diagnóstico da leishmaniose, considerando ser fator prognóstico;
- f) Certas infecções oportunistas (em especial candidíase oral/esofágica e tuberculose) devem ser diagnosticadas e tratadas o mais brevemente possível; estas podem ser marcadores de mau prognóstico ou complicar diretamente a doença do paciente;
- g) O momento crítico para mudança da história natural da coinfeção parece ser o primeiro episódio, por meio de diagnóstico precoce, tratamento adequado e instituição de TARc e profilaxia secundária, com estímulo à adesão a ambas; a evolução para recidivas é fator de muito mau prognóstico, com raros pacientes atingindo remissão;
- h) Adoção integral das recomendações terapêuticas vigentes no Brasil (prioridade para utilização de anfotericina B lipossomal em detrimento de desoxicolato ou antimonial pentavalente para pacientes infectados por HIV);
- i) Padronização dos esquemas de profilaxia secundária e instituição de diarista para acompanhamento dos pacientes nesta condição;

- j) Melhoria dos mecanismos de busca a pacientes faltosos ou em perda de seguimento ambulatorial;
- k) Inclusão de sorologias (IFI, anti-rK39) para todos os pacientes recém-diagnosticados com infecção por HIV, como forma de rastreio de infecção subclínica por *Leishmania*;
- l) Expansão posterior destas recomendações a pacientes com outras condições imunodepressoras não-aids (transplantados, usuários crônicos de imunobiológicos, corticoides, etc);
- m) Estudos adicionais, com aspectos metodológicos aprimorados e que procurem minorar os vieses e limitações identificados nesta pesquisa são desejáveis, como forma de validar (ou refutar) o diagnóstico situacional ora construído.

REFERÊNCIAS

- ABDELMOULA, M. S. *et al.* Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. **La Tunisie Médicale**, v. 81, n. 8, p. 535-539, ago. 2003.
- ALBUQUERQUE, L. C. P. *et al.* HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n.1, p. 38-46, jan-fev. 2014.
- ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, P. *et al.* HIV/AIDS associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 5, p. 692-697, ago. 2010.
- ALGUACIL, G. F. *et al.* A malabsorption syndrome, gastrointestinal leishmaniasis and HIV infection. **Journal of Gastroenterología y Hepatología**, v. 20, n. 7, p. 386, ago-set. 1997.
- ALONSO, M. J. *et al.* Duodenal leishmaniasis diagnosed by biopsy in two HIV-positive patients. **Pathology, Research and Practice**, v. 193, n. 1, p. 43-47, 1997.
- ALVAR, J. *et al.* Leishmania and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: First 10 Years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 2, p. 298–319, abr. 1997.
- ALVAR, J. Leishmaniasis and Aids co-infection. the Spanish example. **Parasitology Today**, v. 10, n. 4, p. 160–163, abr. 1994.
- ALVAR, J. *et al.* The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 2, p. 334-359, abr. 2008.
- ALVES, É. A. *et al.* Anti-HIV drugs, lopinavir/ritonavir and atazanavir, modulate innate immune response triggered by Leishmania in macrophages: the role of NF- κ B and PPAR- γ . **International Immunopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 314-324, fev. 2015.
- ANDRADE, T. M.; CARVALHO, E. M.; ROCHA, R. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 162, n. 6, p. 1354-1359, dez. 1990.
- ANTINORI, S. *et al.* Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 12, p. 1602-1610, jun. 2007.
- ARAÚJO, V. E. **Análise da distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos, Belo-Horizonte, Minas Gerais, 1994 a 2009; Leishmaniose Visceral em Belo Horizonte: perfil clínicoepidemiológico de casos e óbi-**

tos do período de 2002 a 2009. 2011. 190 p. Tese de doutorado - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

BADARÓ, R. *et al.* A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, n. 4, p. 639-649, out. 1986.

BADARÓ, R.; REED, S. G.; CARVALHO, E. M. Immunofluorescent antibody test in American visceral leishmaniasis: sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 32, p. 480-484, mai. 1983.

BADARÓ, R.; DUARTE, M. I. S. Leishmaniose Visceral (Calazar). *In*: FOCACCIA, R. (Org.). **Tratado de Infectologia**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1559-1588.

BARÃO, S. C. *et al.* Human asymptomatic infection in visceral leishmaniasis: a seroprevalence study in an urban area of low endemicity. Preliminary results. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, n. 6, p. 1051-1053, dez. 2007.

BARRAL, A. *et al.* Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 44, n. 5, p. 536-546, mai. 1991.

BARRETO-DE-SOUZA, V. *et al.* Increased *Leishmania* replication in HIV-1- infected macrophages is mediated by tat protein through cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 synthesis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 6, p. 846-854, set. 2006.

BELO, V. S. *et al.* Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e2982, jul. 2014.

BENITO, J. M., *et al.* Quantitative alterations of the functionally distinct subsets of CD4 and CD8 T lymphocytes in asymptomatic HIV infection: changes in the expression of CD45RO, CD45RA, CD11b, CD38, HLA-DR, and CD25 antigens. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 14, n. 2, p. 128-135, fev. 1997.

BERENGUER, J. *et al.* Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 14, n. 18, p. 2946-2948, dez. 2000.

BERMAN, J. D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 684-703, abr. 1997.

BERMAN, J. D.; GALLALEE, J. V.; HANSEN, B. D. *Leishmania mexicana*: uptake of sodium stibogluconate (Pentostam) and pentamidine by parasite and macrophages. **Experimental Parasitology**, v. 64, n. 1, p. 127-131, ago. 1987.

BERNIER, R. *et al.* The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor kB elements. **Journal of Immunology**, v. 160, n. 6, p. 2881–2888, mar. 1998.

BERTHIER, D. *et al.* Tolerance to Trypanosomatids: A Threat, or a Key for Disease Elimination? **Trends in Parasitology**, v. 32, n. 2, p. 157-168, fev. 2016.

BOELAERT, M. *et al.* Diagnostic tests for kala-azar: a multi-centre study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, p. 32-40, jan. 2008.

BOSCH, R. J. *et al.* Presence of *Leishmania* organisms in specific and non-specific skin lesions in HIV-infected individuals with visceral leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n. 10, p. 670–67, out. 2002.

BOSSOLASCO, S. *et al.* Real-time PCR assay for clinical management of human immunodeficiency virus-infected patients with visceral leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 11, p. 5080-5084, nov. 2003.

BOURGEOIS, N. *et al.* 'Active chronic visceral leishmaniasis' in HIV-1-infected patients demonstrated by biological and clinical long-term follow-up of 10 patients. **HIV Medicine**, v. 11, n. 10, p. 670-673, nov. 2010.

BOURGEOIS, N. *et al.* Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 48, n. 1, p. 13-19, mai. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico: HIV/AIDS**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2014(a).

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico: HIV/AIDS**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Gerenciador de Ambiente Laboratorial**. Versão 2.7.2. Disponível em: <[https://gal.saude.-ce.gov.br/gal/](https://gal.saude.ce.gov.br/gal/)>. Acesso em: 04 fev. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Informações de Saúde (TABNET): Epidemiológicas e Morbidade**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153>>. Acesso em: 13 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: Recomendações clínicas para redução da letalidade**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: Normas e condutas**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2013(a).

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2013(b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **SVS divulga novo protocolo de tratamento para a leishmaniose visceral**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/profissional-e-gestor/vigilancia/links-vigilancia?start=235>>. Brasília, jan. 2013b. Acesso em: 13 fev. 2016.

BUCHETON, B. *et al.* A major susceptibility locus on chromosome 22q12 plays a critical role in the control of kala-azar. **American Journal of Human Genetics**, v. 73, n. 5, p. 1052-1060, nov. 2003a.

BUCHETON, B. *et al.* Genetic control of visceral leishmaniasis in a Sudanese population: candidate gene testing indicates a linkage to the NRAMP1 region. **Genes and Immunity**, v.

4, n. 2, p. 104-109, mar. 2003b.

BUCHETON, B. *et al.* Identification of a novel G245R polymorphism in the IL-2 receptor beta membrane proximal domain associated with human visceral leishmaniasis. **Genes and Immunity**, v. 8, n. 1, p. 79-83, jan. 2007.

CACOPARDO, B. *et al.* Prolonged Th2 cell activation and increased viral replication in HIV-Leishmania co-infected patients despite treatment. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 4, p. 434–435, jul-ago. 1996.

CARRANZA-TAMAYO, C. O. *et al.* Prevalence of Leishmania infection in adult HIV/AIDS patients treated in a tertiary-level carecenter in Brasilia, Federal District, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, n. 103, v. 7, p. 743-748, jul. 2009.

CARVALHO, E. M. *et al.* Absence of Gamma Interferon and Interleukin 2 Production during Active Visceral Leishmaniasis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 76, n. 6, p. 2066-2069, dez. 1985.

CARVALHO, E. M. *et al.* Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with Leishmania donovani chagasi. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 165, n. 3, p. 535-540, mar. 1992.

CAVALCANTE, I. J. M.; VALE, M. R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 4, p. 911-924, out-dez. 2014.

CAVALCANTE, M. H. L. **Leishmaniose visceral americana: aspectos clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico**. 2007. 104 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2007.

CAVALCANTI, A. T. *et al.* Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, n.1, p. 43-47, jan-fev 2012.

CEARÁ. Secretaria da Saúde. **Informe Epidemiológico e Operacional da Tuberculose**, 9 p., mai. 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. **Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents**: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf>. Acesso em 10. jan. 2016.

CHRISTOPHER, K. B. *et al.* Change of serum albumin and risk of all-cause mortality in critical illness: a cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 38 (sup. 1), 2012.

COLOMBA, C. *et al.* Cryptic *Leishmania infantum* infection in Italian HIV infected patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, p. 199, dez. 2009.

COSTA, C. H. N. *et al.* **Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death.** *In*: INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, 13, ago. 21-25, Rio de Janeiro, 2007.

COSTA, D. L. *et al.* Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathogens and Global Health**, v. 107, p. 78–87, 2013.

COTA, G. F. *et al.* Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 3, p. 570-577, set. 2013.

COTA, G. F. *et al.* *Leishmania*-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 4, e2816, abr. 2014.

COTA, G. F. *et al.* The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 5, p. e1665, mai. 2012.

COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; RABELLO, A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 6, p. e1153, jun. 2011.

CROCKER, P. R.; BLACKWELL, J. M.; BRADLEY, D. J. Expression of the natural resistance gene *Lsh* in resident liver macrophages. **Infection and Immunity**, v. 43, n. 3, p. 1033-1040, mar. 1984.

CRUZ, I. *et al.* *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. **The Lancet**, v. 359, n. 9312, p. 1124-1125, mar. 2002.

DAHER, E. F. *et al.* Acute kidney injury in visceral leishmaniasis: a cohort of 10 patients admitted to a specialized intensive care unit in northeast of Brazil. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 3, n.1, p. 41-46, fev. 2013.

DAMASCENO, L. S. *et al.* Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. **Mycoses**, v. 57, n. 7, p. 406-413, jul. 2014.

DANTAS-TORRES, F. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Veterinary Pa-**

parasitology, v. 149, n. 3-4, p. 139-146, nov. 2007.

DE ASSIS *et al.* Multi-centric prospective evaluation of rk39 rapid test and direct agglutination test for the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 2, p. 81-85, fev. 2011.

DE HEENS, G. L.; VAN DER VELDEN, U.; LOOS, B. G. Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th2 immune response; an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. **Cytokine**, v. 47, n. 3, p. 157-161, set. 2009.

DE LA LOMA, A. J. *et al.* Leishmaniasis or AIDS? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 3, p. 421-422, 1985.

DELGADO, J. *et al.* High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 5, p. 766-769, nov. 1999.

DEMARCHI, I. G. *et al.* Effect of HIV protease inhibitors on New World Leishmania. **Parasitology International**, v. 61, n. 4, p. 538-544, dez. 2012.

DEMICHELI, C. *et al.* Interaction of trivalent antimony with a CCHC zinc finger domain: potential relevance to the mechanism of action of antimonial drugs. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 21, n. 39, p. 4828-4830, out. 2008.

DE RUITER, C. M. *et al.* Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 9, p. 3147-3155, set. 2014.

DIRO, E. *et al.* High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 5, p. e2875, mai. 2014.

DOS SANTOS, P. L. *et al.* The Severity of Visceral Leishmaniasis Correlates with Elevated Levels of Serum IL-6, IL-27 and sCD14. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 1, p. e0004375, jan. 2016.

DUARTE, M. I. *et al.* Interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 1, p. 73-76, jan-fev. 1989.

EL HAG, I. A. *et al.* Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). **Journal of Clinical Pathology**, v. 47, n. 6, p. 547-551, jun. 1994.

ESCOBAR, P.; YARDLEY, V.; CROFT, S. L. Activities of hexadecylphosphocholine (miltefosine), AmBisome, and sodium stibogluconate (Pentostam) against *Leishmania donovani* in

immunodeficient scid mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 6, p. 1872-1875, jun. 2001.

FERNANDÉZ-GUERRERO, M. L. *et al.* Visceral Leishmaniasis in immunocompromised Hosts. **The American Journal of Medicine**, v. 83, n. 6, p. 1098-1102, dez. 1987.

FERNANDEZ-GUERRERO, M. L. *et al.* Visceral leishmaniasis in immunocompromised patients with and without AIDS: a comparison of clinical features and prognosis. **Acta Tropica**, v. 90, n.1, p. 11-16, mar. 2004.

GIORGI, J. V. *et al.* Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 179, n. 4, p. 859-870, abr. 1999.

GONZALEZ-BEATO, M. J. *et al.* Kaposi's sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involvement in AIDS-related visceral leishmaniasis. **The British Journal of Dermatology**, v. 143, n. 6, p. 1316-1318, dez. 2000.

GOSWAMI, R. P.; RAHMAN, M.; GUHA, S. K. Utility of K39 strip test in visceral leishmaniasis (VL) and HIV co-infected patients: an early report from Eastern India. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 55, p. 154-155, fev. 2007.

GOTO, H.; PRIANTI, M. G. Immunoactivation and immunopathogeny during active visceral leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, n. 5, p. 241-246, set-out. 2009.

GUERREIRO, J. *et al.* Bacterial infection in patients with visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 80, n. 4, p. 447-452, out-dez. 1985.

HARMS, G.; FELDMEIERS, H. HIV infection and tropical parasitic diseases - deleterious interactions in both directions? **Tropical Medicine and International Health**, v. 7, n.6, p. 479-488, jun. 2002.

HARRISON, R. H. *et al.* Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 447-453, mai-jun. 1986.

HORST, R. *et al.* Field evaluation of rK39 test and direct agglutination test for diagnosis of visceral leishmaniasis in a population with high prevalence of human immunodeficiency virus in Ethiopia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 6, p. 929-934, jun. 2009.

HURISSA, Z. *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. **Tropical Medicine and International Health**, v. 15, n. 7, p. 848-855, jul. 2010.

KAMINSKI, D. M. Recent progress in the study of the interactions of amphotericin B with cholesterol and ergosterol in lipid environments. **European Biophysics Journal**, v. 43, n. 10-11, p. 453–467, nov. 2014.

KAYE, P. M.; BEATTIE, L. Lessons from other diseases: granulomatous inflammation in leishmaniasis. **Seminars in Immunopathology**, [Epub ahead of print], dez. 2015.

KOHLI, S. *et al.* Human mesenchymal stem cells: New sojourn of bacterial pathogens. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 305, p. 322-326, 2015.

KUBAR, J. *et al.* Visceral leishmaniosis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. **AIDS**, v. 12, n. 16, p. 2147-2153, nov. 1998.

KUMAR, D. *et al.* Comparative evaluation of blood and serum samples in rapid immunochromatographic tests for visceral leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 12, p. 3955–3959, dez. 2013.

KUMAR, R.; NYLÉN, S. Immunobiology of visceral leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, v. 3, p. 251, ago. 2012.

LACHAUD, L. *et al.* Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis inpatients coinfecting with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 2, p. e16-22, jan. 2009.

LAGUNA, F. *et al.* Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 48-53, jul. 1994.

LEIGH, J. E.; MCNULTY, K. M.; FIDEL, P. L. JR. Characterization of the immune status of CD8+ T cells in oral lesions of human immunodeficiency virus-infected persons with oropharyngeal Candidiasis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 13, n. 6, p. 678-683, jun. 2006.

LIMA, I. P. *et al.* Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 2, p. 156-160, mar-abr. 2013.

LINDOSO, J. A. *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, p. e3136, set. 2014.

LOPEZ-VELEZ, R. *et al.* Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an

area of Madrid, Spain. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 58, n. 4, p. 436–443, abr. 1998.

MADALOSSO, G. **Casos Autóctones de Leishmaniose Visceral Americana e Fatores Associados à Letalidade, Estado de São Paulo, Brasil, 1999 a 2005**. 2006. 75 p. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MAGILL, A. J. *Leishmania* Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (Org.). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. p. 3091-3107.

MAIA, Z. *et al.* Comparative Study of rK39 *Leishmania* Antigen for Serodiagnosis of Visceral Leishmaniasis: Systematic Review with Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n.1, e1484, jan. 2012.

MARTINS-MELO, F. R. *et al.* Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 6, p. 338-347, jun. 2014a.

MARTINS-MELO, F. R. *et al.* Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS One**, v. 9, n. 4, e93770, abr. 2014b.

MAURYA, R. *et al.* Evaluation of blood agarmicrotiter plates for culturing *Leishmania* parasites to titrate parasite burden in spleen and peripheral blood of patients with visceral leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 5, p. 1932–1934, mai. 2010.

MCFARLANE, E. *et al.* Endogenous IL-13 plays a crucial role in liver granuloma maturation during *Leishmania donovani* infection, independent of IL-4R α -responsive macrophages and neutrophils. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 1, p. 36-43, jul. 2011.

MEDRANO, F. J. *et al.* The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 59, n. 1, p. 155-162, jul. 1998.

MILKI, M. V. **Impacto do Uso de Drogas Ilícitas na Contagem de Linfócitos TCD4+ de Portadores do HIV em Goiânia (Brasil)**. 2006. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2006.

MORALES, M. A. *et al.* Relapses versus Reinfections in Patients Coinfected with *Leishmania infantum* and Human Immunodeficiency Virus Type 1. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. 10, p. 1533-1537, mai. 2002.

MUKHOPADHYAY, R. *et al.* Trypanothione overproduction and resistance to antimonials and arsenicals in Leishmania. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, n. 19, p. 10383–10387, set. 1996.

MURRAY, H. W. Prevention of relapse after chemotherapy in a chronic intracellular infection: mechanisms in experimental visceral leishmaniasis. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 174, n. 8, p. 4916–4923, abr. 2005.

NASCIMENTO E. T. *et al.* The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 5, p. 298-300, mai. 2011.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. **Alcohol and HIV/AIDS: Intertwining stories**. Disponível em: <<http://www.niaaa.nih.gov>>. Acesso em: 13 fev. 2016.

NIGRO, L. *et al.* CCR5 and CCR3 expression on T CD3+ lymphocytes from HIV/Leishmania co-infected subjects. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 196, n. 4, p. 253-255, dez. 2007.

NO, J. H. Visceral leishmaniasis: Revisiting current treatments and approaches for future discoveries. **Acta Tropica**, v. 155, p. 113-123, dez. 2015.

NYLÉN, S.; SACKS, D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. **Trends in Immunology**, v. 28, n. 9, p. 378-384, set. 2007.

OLIVEIRA, M. J. C. *et al.* Preliminary Study on Tubuloglomerular Dysfunction and Evidence of Renal Inflammation in Patients with Visceral Leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 91, n. 5, p. 908-911, nov. 2014.

ORLANDO, G. *et al.* Secondary prophylaxis for Leishmania infection in an HIV-positive patient. **AIDS**, v. 12, n. 15, p. 2086-2087, out. 1998.

ORSINI, M. *et al.* High frequency of asymptomatic Leishmania spp. infection among HIV-infected patients living in endemic areas for visceral leishmaniasis in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 5, p. 283-288, mai. 2012.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis: Informe Epidemiológico de las Américas**. World Health Organization, Washington, D.C., jul. 2015.

PEETERS, E. *et al.* Visceral leishmaniasis in a child infected with the human immunodeficiency virus in a non-endemic region. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 57, n. 6, p. 493–495, dez. 2011.

PINTADO, V. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. **Medicine**, Baltimore, v. 80, n. 1, p. 54-73, jan. 2001.

PRATA, A. **Estudo clínico do calazar**. 1957. 244 p. Tese (Docência Livre) - Faculdade de Medicina, Universidade da Bahia, Salvador, 1957.

QUEIROZ E SILVA, I. T. B. **Comorbidade leishmaniose visceral/AIDS no estado de São Paulo, Brasil (1999-2010): aspectos epidemiológicos e moleculares**. 2013. 92 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

REY, L. Leishmânia e Leishmanioses: os Parasitos. *In*: REY, L. (Org.). **Parasitologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 182-192.

ROSENTHAL, E. *et al.* Declining incidence of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 15, n. 9, p. 1184-1185, jun. 2001.

ROSENTHAL, E. *et al.* HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 4, p. 1093-1095, 2000.

RUSSO, R. *et al.* Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). **Journal of Infection**, v. 32, n. 2, p. 133-137, mar. 1996.

RUSSO, R. *et al.* Visceral leishmaniasis in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 97, Suplemento 1, p. 99-105, out. 2002.

SACKS, D. L. *et al.* An analysis of T cell responsiveness in Indian kala-azar. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 138, n. 3, p. 908–913, fev. 1987.

SAMANOVIC, M. *et al.* Trypanosome lytic factor, an antimicrobial high-density lipoprotein, ameliorates Leishmania infection. **PLoS Pathogens**, v. 5, n. 1, e.1000276, jan. 2009.

SANTOS, M. A. *et al.* Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of american visceral leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 629-633, nov-dez. 2002.

SANTOS-OLIVEIRA, J. R. *et al.* Evidence that lipopolisaccharide may contribute to the cytokine storm and cellular activation in patients with visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Francisco, v. 5, n.7, p. e1198, jul. 2011.

SANTOS-OLIVEIRA, J. R. *et al.* High levels of T lymphocyte activation in Leishmania-HIV-1 co-infected individuals despite low HIV viral load. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, p. 358, dez. 2010.

SANTOS-OLIVEIRA, J. R. *et al.* Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 1, p. 57-66, jul. 2013.

SCHONIAN, G.; CUPOLILLO, E.; MAURÍCIO, I. Molecular Evolution and Phylogeny of Leishmania. *In*: PONTE-SUCRE, A.; DIAZ, E.; PADRÓN-NIEVES, M. (Eds.). **Drug Resistance in Leishmania Parasites: Consequences, Molecular Mechanisms and Possible Treatments**. New York: Springer, 2012. 459 p.

SEAMAN, J. *et al.* Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, n. 7, p. 664-672, abr. 1996.

SHALER, C. R. *et al.* Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. **PloS One**, v. 8, n. 3, e59185, mar. 2013.

SILVA, E. S. *et al.* Visceral leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) braziliensis in a patient infected with human immunodeficiency virus. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, n. 3, p. 145-149, mai-jun. 2002.

SINGH, O. P.; SUNDAR, S. Developments in Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in the Elimination Era. **Journal of Parasitology Research**, Cairo, ID 239469, 10 p., dez. 2015.

SINHA, P. K. *et al.* Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 7, p. e91-98, out. 2011.

SNIDER, H. *et al.* Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. **Neuroimmunomodulation**, v. 16, n. 2, p. 106-113, 2009.

SOUSA-GOMES, M. L. *et al.* Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 519-526, out-dez. 2011.

SOUZA, G. F. *et al.* Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p. 147-150, mar-abr. 2012.

SRIVASTAVA, P. *et al.* Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 1, p. 1-6, jan. 2011.

SRIVIDYA, G. *et al.* Diagnosis of visceral leishmaniasis: developments over the last decade. **Parasitology Research**, v. 110, n. 3, p. 1065–1078, mar. 2012.

SUNDAR, S. *et al.* Rapid, noninvasive diagnosis of visceral leishmaniasis in India: comparison of two immunochromatographic strip tests for detection of anti-K39 antibody. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 1, p. 251-253, jan. 2006.

TÁVORA, L. G. F.; NOGUEIRA, M. B.; GOMES, S. T. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 651-656, 2015.

THAKUR, C. P.; NARAYAN, S. A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 98, n. 2, p. 129-138, mar. 2004.

TIMERMAN, A. **Comprometimento intestinal na leishmaniose visceral americana**. 1990. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990.

TIWARI, S.; MADHAVAN, P. N. N.; SHAIENDRA, K. S. Latest trends in drugs of abuse – HIV infection and neuroAIDS. **Future Virology**, v. 8, n. 2, p. 121-127, fev. 2013.

TOLEZANO, J. E. Ecoepidemiological aspects of American Cutaneous Leishmaniasis in the State of Sao Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 89, n. 3, p. 427-434, 1994.

TORTAJADA, C. *et al.* Highly active antiretroviral therapy (HAART) modifies the incidence and outcome of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 30, n.3, p. 364-366, jul. 2002.

TRUDEL, N. *et al.* Intracellular Survival of Leishmania Species That Cause Visceral Leishmaniasis Is Significantly Reduced by HIV-1 Protease Inhibitors. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 9, p. 1292-1299, nov. 2008.

TUMBARELLO, M. *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases the incidence of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals. **AIDS**, v. 14, n. 18, p. 2948 –2950, dez. 2000.

VACHOT, L. *et al.* Candida albicans-induced DC activation partially restricts HIV amplification in DCs and increases DC to T-cell spread of HIV. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 48, n. 4, p. 398-407, ago. 2008.

VASSALLO, M. *et al.* Visceral leishmaniasis due to Leishmania infantum with renal involvement in HIV-infected patients. **BMC Infectious Diseases**, n. 14, p. 561, out. 2014.

VIDAL, S. *et al.* The Ity/Lsh/Bcg locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the Nramp1 gene. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 182, n. 3, p. 655-666, set. 1995.

YAO, H. *et al.* Cocaine hijacks sigma-1 receptor to initiate induction of ALCAM: implication for increased monocyte adhesion and migration in the central nervous system. **Journal of Neuroscience and neurotrophic effects in rats**, v. 31, n. 16, p. 5942–5955, 2011.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose Visceral no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n.4, p. 644–645, abr. 2010.

WERNECK, G. L. *et al.* Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection**, v. 31, n. 3, p. 174-177, jun. 2003.

WOLDAY, D. *et al.* HIV-1 alters T helper cytokines, interleukin-12 and interleukin-18 responses to the protozoan parasite *Leishmania donovani*. **AIDS**, v. 14, n. 8, p. 921-929, mai. 2000.

WOLDAY, D. *et al.* Leishmania–HIV-interaction: immunopathogenic mechanisms. **Parasitology Today**, v. 15, n. 5, p. 182–187, mai.1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fact Sheet nº 360: HIV/AIDS**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>>. Atualizado em: nov. 2015. Acesso em: 14 abr. 2016. (a)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fact Sheet nº 375: Leishmaniasis**. Disponível em: <<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Atualizado em: fev. 2015. Acesso em: 10 jan. 2016. (b)

ZHAO, C.; PAPADOPOULOU, B.; TREMBLAY, M. J. *Leishmania infantum* enhances human immunodeficiency virus type-1 replication in primary human macrophages through a complex cytokine network. **Clinical Immunology**, Orlando, v. 113, n. 1, p. 81-88, out. 2004.

APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS PRÉ-TRATAMENTO

Prontuário:

Número:

FICHA 1 - PRÉ-TRATAMENTO (pág. 1)

1. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO e SOROPOSITIVIDADE

- A. Diagnóstico de LV? Sim → passar para o item B Não → arquivar a ficha
- B. Confirmação laboratorial da LV? Sim → passar para o item C Não → arquivar a ficha
- C. HIV-positivo? Sim → arquivar a ficha (revisão por parte do Dr. Guilherme)
 Não → proceder à revisão Não há resultado de sorologia → arquivar a ficha para conferência posteriormente

2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS → os dados que não constarem em prontuário devem ser deixados em branco e serão checados posteriormente

2.1. Sexo: (1=M 2=F e 9=Ign) 2.2. DN: ____/____/____

2.3. Ocupação: _____

2.4. Grau de instrução: (1=Analfabeto 2=Alfabetizado 3=Fundamental incompleto
 4=Fundamental completo 5=Médio incompleto 6=Médio completo 7=Superior incompleto
 8=Superior completo 9=Pós-graduação 99=Ign)

2.5. Município e estado de residência (ex: Fortaleza-CE) _____

2.6. Bairro _____

3. DADOS CLÍNICOS → para dados conflitantes, priorizar: 1) registro de admissão do plantonista; 2) registro de admissão do interno/estagiário; 3) registros de evolução; 4) relatório de alta; 5) registro do ambulatório

3.1. Comorbidades:

Etilismo: (1=Sim 2=Não) Tabagismo: (1=Sim 2=Não)

HAS: (1=Sim 2=Não) DM: (1=Sim 2=Não)

DPOC: (1=Sim 2=Não) Asma: (1=Sim 2=Não)

IRC: (1=Sim 2=Não) ICC: (1=Sim 2=Não)

Hepatopatia crônica: (1=Sim 2=Não) Uso de drogas injetáveis: (1=Sim 2=Não)

Responsável pelo preenchimento:

Data:

Prontuário:

Número:

FICHA 1 - PRÉ-TRATAMENTO (pág. 2)Doença imunodepressora (não-HIV) (1=Sim 2=Não). Descreva: _____Uso de medicamentos imunodepressores (1=Sim 2=Não) Descreva: _____

Outras: _____

3.2. Data do diagnóstico de calazar (mm/aa): ____/____/____

3.3. Tempo aproximado de sintomas no momento do diagnóstico (meses - máximo 1 casa decimal):

3.4. Sintomas no momento do diagnóstico: (1=Sim 2=Não 9=Hepato ou esplenomegalia ignorada)

Febre Anorexia Adinamia Perda de peso Tosse Diarreia Icterícia Dor abdominal Edema localizado Edema generalizado Superinfecção bacteriana Qual? _____ Dispneia Manifestações hemorrágicas Quais? _____Hepatomegalia Esplenomegalia Outros _____

3.5. Fonte de coleta dos dados clínicos: (1=Sim 2=Não)

(A) Nota de admissão do plantonista (B) Nota de admissão do interno/estagiário (C) Registros de evolução do internamento (D) Registros de consultas ambulatoriais (E) Relatório de alta (F) Declaração de óbito (G) Outro (descreva): _____Qual a fonte de dados mais completa para este paciente?

Responsável pelo preenchimento:

Data:

Prontuário:

Número:

FICHA 1 - PRÉ-TRATAMENTO (pág. 3)**4. DADOS LABORATORIAIS**4.1. Exames iniciais → *considerar os últimos exames pré-tratamento:*Hb: _____ g/dL Ht: _____ % GB: _____ /mm³ Neut: _____ % (_____ /mm³)Linf: _____ % (_____ /mm³) Mono: _____ % (_____ /mm³)Eosi: _____ % (_____ /mm³) Baso: _____ % (_____ /mm³)Plaq: _____ /mm³

TGO: _____ U/L TGP: _____ U/L Cr: _____ mg/dL Ur: _____ mg/dL

PT: _____ g/dL Alb: _____ g/dL Glob: _____ g/dL

BT: _____ mg/dL BD: _____ mg/dL BI: _____ mg/dL

4.2. Exames diagnósticos: (1=Pos 2=Neg 9=Não realizado)Aspirado medular K39 IFI Título: _____Histopatológico sítio: _____

Outro: _____

Sorologia prévia para leishmaniose? Título: _____

Responsável pelo preenchimento:

Data:

APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS DE PACIENTES HIV-NEGATIVOS

Prontuário:

Número:

FICHA 2 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO / HIV-NEGATIVOS (pág. 1)

1. DADOS DO TRATAMENTO: (1=Sim 2=Não 9=Ign)Droga 1:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não → anular os campos "droga 2" e "droga 3")Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado Droga 2:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não → anular o campo "droga 3")Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado

Responsável pelo preenchimento:

Data:

Prontuário:

Número:

FICHA 2 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO / HIV-NEGATIVOS (pág. 2)Droga 3:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não)Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado 2. EVOLUÇÃO: (1=Sim 2=Não) → *dentro de 1 ano após o tratamento*Alta por cura Data da alta (mm/aa) ____/____Perda de seguimento Data da última consulta (mm/aa) ____/____Óbito Data do óbito (mm/aa) ____/____

Causa básica do óbito: _____

Causa imediata do óbito: _____

Causas associadas ao óbito: _____

Recidiva → *preencher a ficha de recidiva*

Responsável pelo preenchimento:

Data:

APÊNDICE C - FICHA DE COLETA DE DADOS DE PACIENTES HIV-POSITIVOS

Prontuário:

Número:

FICHA 3 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO / HIV-POSITIVOS (pág. 1)

1. DADOS DO TRATAMENTO : (1=Sim 2=Não 9=Ign)Droga 1:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não → anular os campos "droga 2" e "droga 3")Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado Droga 2:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não → anular o campo "droga 3")Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado Droga 3:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não)Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado

Responsável pelo preenchimento:

Data:

Prontuário:

Número:

FICHA 3 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO / HIV-POSITIVOS (pág. 2)2. EVOLUÇÃO: (1=Sim 2=Não) → dentro de 1 ano após o tratamentoAlta por cura Data da alta (mm/aa) ____/____Perda de seguimento Data da última consulta (mm/aa) ____/____Óbito Data do óbito (mm/aa) ____/____

Causa básica do óbito: _____

Causa imediata do óbito: _____

Causas associadas ao óbito: _____

Recidiva → preencher a ficha de recidiva2. DADOS HIV

Data do diagnóstico HIV (mm/aaaa) ____/____

Relação do Dx de HIV com o calazar (1=prévio 2=concomitante 3=posterior)

Relação das infecções oportunistas com o calazar (1=prévio ao 1º Dx; 2=concomitante ao 1º Dx; 3=posterior ao 1º Dx, não-concomitante a recidiva; 4=concomitante a recidiva; 5=não teve):

Neurotoxoplasmose Criptococose Sítio _____Candidíase Sítio _____ SK Zoster Tuberculose Sítio _____ Histoplasmosse Sítio _____Sífilis Estágio _____ Herpes Sítio _____Isosporíase Criptosporidiose Outras: _____

Responsável pelo preenchimento:

Data:

Prontuário:

Número:

FICHA 3 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO / HIV-POSITIVOS (pág. 4)**5. PROFILAXIA SECUNDÁRIA**

Data início (mm/aaaa)	Data fim (mm/aaaa)	Droga	Dose prescrita	Frequência prescrita	Doses previstas	Doses realizadas (%)	Motivo interrupção

Motivo interrupção: 1=abandono/recusa; 2=decisão do médico-assistente; 3=recidiva; 4=efeito adverso (especificar); 5=ignorado; 6=outro (especificar)

Responsável pelo preenchimento:

Data:

APÊNDICE D - FICHA DE COLETA DE DADOS DE RECIDIVAS

Prontuário:

Número:

FICHA 4 - RECIDIVAS (pág. 1)

(preencher uma ficha para cada recidiva)

1. RECIDIVAS

1.1. Data do diagnóstico da recidiva (mm/aa): ____/____/____ Tempo de sintomas (meses): ____

1.2. Sintomas no momento do diagnóstico: (1=Sim 2=Não)

Febre Anorexia Adinamia Perda de peso

Tosse Diarreia Icterícia Dor abdominal

Edema localizado Edema generalizado

Superinfecção bacteriana Qual? _____ Dispneia

Manifestações hemorrágicas Quais? _____

Hepatomegalia Esplenomegalia Outros _____

1.3. Exames iniciais → *considerar os últimos exames pré-tratamento:*

Hb: ____ g/dL Ht: ____ % GB: ____ /mm³ Neut: ____ % (____ /mm³)

Linf: ____ % (____ /mm³) Mono: ____ % (____ /mm³)

Eosi: ____ % (____ /mm³) Baso: ____ % (____ /mm³)

Plaq: ____ /mm³

TGO: ____ U/L TGP: ____ U/L Cr: ____ mg/dL Ur: ____ mg/dL

PT: ____ g/dL Alb: ____ g/dL Glob: ____ g/dL

BT: ____ mg/dL BD: ____ mg/dL BI: ____ mg/dL

1.4. Exame diagnóstico: (1=Sim 2=Não 9=Não realizado)

Aspirado medular IFI Título: _____

Histopatológico sítio: _____

Outro: _____

Responsável pelo preenchimento:

Data:

Prontuário:

Número:

FICHA 4 - RECIDIVAS (pág. 2)

1.5. Tratamento

Droga 1:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não → anular o campo "droga 2")Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado Droga 2:Glucantime Tempo (dias): _____Anfotericina B desoxicolato Dose acumulada: _____ mgAnfotericina B lipossomal Dose acumulada: _____ mgMudança? (1=Sim 2=Não → anular os campos "droga 2" e "droga 3")Motivo: Efeito adverso Qual? _____ Ausência de resposta clínica Outro: _____ Ignorado 2. EVOLUÇÃO: (1=Sim 2=Não) → *dentro de 1 ano após o tratamento*Alta por cura Data da alta (mm/aa) ____/____Perda de seguimento Data da última consulta (mm/aa) ____/____Óbito Data do óbito (mm/aa) ____/____

Causa básica do óbito: _____

Causa imediata do óbito: _____

Causas associadas ao óbito: _____

Recidiva → *preencher a ficha de recidiva*

Responsável pelo preenchimento:

Data:

ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HSJ

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DA COINFECÇÃO HIV-LEISHMANIA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS INFECCIOSAS NO ESTADO DO CEARÁ

Pesquisador: Guilherme Alves de Lima Henn

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 26007713.3.0000.5044

Instituição Proponente: Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER


Número do Parecer: 577.959

Data da Relatoria: 28/03/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto objetiva descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos indivíduos com Leishmaniose Visceral infectados pelo HIV e compará-las com as dos não coinfectedos. Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico-descritivo, baseado em coleta de dados secundários obtidos pela revisão de prontuários de pacientes infectados pelo HIV que tiveram calazar. Os dados de uma amostra de pacientes que tiveram calazar não-coinfectedos pelo HIV também serão coletados, para efeito comparativo. O estudo será realizado no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), unidade de referência para tratamento de doenças infecciosas do Sistema Único de Saúde (SUS) no estado do Ceará. A População do estudo será composta por todos os pacientes infectados pelo HIV que tiveram diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral e uma amostra de magnitude semelhante de pacientes sem HIV que tiveram leishmaniose visceral, de ambos os sexos, de qualquer idade, e que foram acompanhados no HSJ no período do estudo. Serão arrolados todos os pacientes com coinfecção HIV-leishmaniose visceral no período do estudo, que possuam informações completas registradas em prontuário e amostra de igual magnitude de pacientes com leishmaniose visceral sem infecção pelo HIV. Objetiva-se obter os dados de pelo menos 50 sujeitos em cada grupo.

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquetândia CEP: 60.455-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3432-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE**


Continuação do Parecer: 577.959

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos indivíduos com Leishmaniose Visceral infectados pelo HIV e compará-las com as dos não coinfetados

Objetivo Secundário:

1) Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com Leishmaniose Visceral infectados pelo HIV; 2) Comparar os achados clínicos dos pacientes com Leishmaniose Visceral infectados pelo HIV com os não-coinfetados; 3) Conhecer os achados laboratoriais dos pacientes com Leishmaniose Visceral infectados pelo HIV, comparando-os com os não-coinfetados; 4) Verificar o desfecho clínico dos pacientes com Leishmaniose Visceral infectados pelo HIV após 1 ano do diagnóstico; 5) Estimar a frequência de recidiva de Leishmaniose Visceral nos pacientes infectados pelo HIV, identificando os fatores relacionados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de pesquisa retrospectiva, baseada em revisão de prontuários, o único risco previsto para os sujeitos da pesquisa é a quebra de sigilo. Todos os cuidados serão tomados para minimizar este risco.

Benefícios:

A caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial dos indivíduos com coinfeção HIV-Leishmaniose Visceral no estado do Ceará poderá facilitar o diagnóstico mais precoce da coinfeção e a instituição de medidas terapêuticas apropriadas pelos profissionais de saúde que atendem indivíduos infectados pelo HIV. Os dados obtidos embasarão novas pesquisas de caráter prospectivo que visarão refinar os métodos diagnósticos e testar estratégias terapêuticas que visem a redução da mortalidade e dos custos associados a esta condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa engloba assunto relevante e de conhecimento inconclusivo, um vez que dados locais que caracterizem os pacientes com coinfeção HIV-Leishmania a partir dos prismas epidemiológico, clínico e laboratorial inexistem até o momento e são necessários para que uma melhor compreensão da apresentação e evolução desses doentes seja possível. O entendimento das diferenças entre pacientes coinfetados e não-coinfetados, e dos fatores que levam às recidivas nos primeiros constituirá passo fundamental para a elaboração de protocolos diagnósticos e estratégias terapêuticas que objetivem a redução da morbimortalidade destes pacientes.

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
 Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 577.959

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados e foi solicitado dispensa de TCLE pois não haverá qualquer contato com indivíduos ou amostras e serão coletados dados somente de prontuários. Foi ratificada a correção solicitada para retirada da identificação do paciente na ficha de coleta. As recomendações foram atendidas e o Pesquisador enviou documento explicando que a coleta de dados será de 2010-2013.

Recomendações:

Sem mais recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Trabalho foi aceito sem maiores recomendações. solicitamos envio de relatório sobre progresso deste após 6 meses da sua aprovação pelo CEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 02 de Abril de 2014

Assinador por:
Melissa Soares Medeiros
(Coordenador)

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com