



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM PATOLOGIA

NERCI DE SÁ CAVALCANTE CIARLINI

**PARASITISMO DUODENAL DE *Leishmania spp.* EM PACIENTES COM
COINFECÇÃO HIV/LEISHMANIA**

FORTALEZA

2018

NERCI DE SÁ CAVALCANTE CIARLINI

PARASITISMO DUODENAL DE *Leishmania spp.* EM PACIENTES COM
COINFECÇÃO HIV/LEISHMANIA

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Patologia, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, na Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Área de Concentração: Doenças Infectoparasitárias

Orientador: Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa.

FORTALEZA
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C495p Ciarlini, Nerci de Sá Cavalcante.
Parasitismo duodenal de *Leishmania* spp. em pacientes com coinfeção HIV-leishmania / Nerci de Sá Cavalcante Ciarlini. – 2018.
75 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Sousa.

1. HIV. AIDS. Leishmaniose visceral. Biópsia duodenal. I. Título.

CDD 571.9

NERCI DE SÁ CAVALCANTE CIARLINI

PARASITISMO DUODENAL DE *Leishmania spp.* EM PACIENTES COM
COINFEÇÃO HIV/LEISHMANIA

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Patologia, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, na Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Aprovada em: 23 / 08 / 2018

BANCA EXAMINADORA

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

Prof.^a Dr.^a Maria Jânia Teixeira
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof.^a Dr.^a Melissa Soares Medeiros
Universidade Christus – UNICHRISTUS

Aos meus pais, **Ciro Ciarlini** e **Erlene de Sá Cavalcante Ciarlini**, a quem devo toda a minha formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão de toda existência, que me possibilitou o dom supremo da vida, e me acompanha diariamente nesta caminhada, por permitir que essa experiência traga benefícios para os pacientes.

Aos meus pais Ciro e Erlene, pela base sólida que me deram e força para encarar a vida, por todo amor, carinho e apoio incondicional.

Ao meu irmão Pedro de Sá Cavalcante Ciarlini, que sempre torceu e acreditou na minha caminhada, além de grande contribuição nas pesquisas e análises. Agradeço o incentivo!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Anastácio Queiroz de Sousa pela dedicação e brilhantismo com o qual conduziu o desenvolvimento desse árduo trabalho.

À Prof^a. Dr.^a Margarida Pompeu, pela excelente orientação, transmitindo seus conhecimentos, fazendo com que o presente trabalho se desenvolvesse e contribuísse de forma significativa para minha formação acadêmica.

Agradeço o apoio do meu marido João Paulo Tavares de Castro, que na hora do descanso me deu motivação para continuar, pelo auxílio nas minhas escolhas e por ter me confortado nas horas difíceis.

Aos Professores, Dr. Éder Janes Cavalcante Guerra, Dr.^a Diane Isabelle Magno Cavalcante, e Dr. José Ajax Nogueira Queiroz, que colaboraram com toda a pesquisa, meus sinceros agradecimentos.

Aos colegas Débora Praciano e Bruno Tavares, pelos momentos compartilhados.

Ao colega e companheiro de discussão e análises, Howard Lopes Ribeiro Junior.

Aos colegas do Hospital São José, em especial Ruth Araújo, pela paciência na captação de pacientes. A todo o pessoal do SAME do Hospital São José, em especial à Lisieth.

Aos colegas da turma de Mestrado em Patologia, da Universidade Federal do Ceará, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas, em especial à colega Cinthia pelos conselhos e companheirismo.

Aos laboratórios de patologia Argos e Biopse pela disponibilização do material na revisão das lâminas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

A todos aqueles que direta ou indiretamente vivenciaram o processo de produção deste trabalho, o meu reconhecimento e amizade.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

(George Bernard Shaw)

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) apresenta alta incidência e morbidade no mundo e no Brasil. A associação da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) com o protozoário *Leishmania spp.* caracteriza a coinfeção HIV/Leishmania. Esta coinfeção é considerada uma doença emergente, de alta gravidade em várias regiões do mundo e tem contribuído para o aumento da letalidade. Pacientes coinfectados podem apresentar manifestações pouco usuais, como o acometimento por *Leishmania* na mucosa do trato gastrointestinal e do duodeno, em particular, podendo esta condição ser inicialmente diagnosticada através da biópsia duodenal. Este trabalho tem como objetivo caracterizar os pacientes com coinfeção HIV/LV, com biópsia duodenal positiva para leishmânia e quantificar o parasitismo por formas amastigotas no exame histopatológico da mucosa duodenal destes pacientes, assim como, descrever as alterações inflamatórias da mucosa duodenal. Esta é a primeira série descritiva das características da mucosa duodenal e do parasitismo duodenal de 25 pacientes coinfectados HIV/LV, atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas, em Fortaleza-Ceará, no período de 2011 a 2017. A idade média dos pacientes foi de 43 anos (DP +/-10,27). Um total de 80% de coinfectados era do sexo masculino e 69,6% dos pacientes eram etilistas. Os achados clínicos, mais comuns foram astenia, hepatomegalia e esplenomegalia. Pancitopenia foi um achado comum. Mielograma foi realizado em 64% dos pacientes, sendo positivo em 81%. A média de LTCD4+ foi de 113,78/mm³ e a carga viral de 72.278 cópias virais/mL. No universo de pacientes, 72% deles já haviam sido tratados para LV, em algum momento da vida. Os macrófagos encontravam-se intensamente parasitados, com 64% das biópsias contendo acima de 120 macrófagos parasitados/10CGA. Houve associação significativa entre a baixa contagem de LTCD4 e carga parasitária duodenal elevada (p= 0,009). A intensidade do infiltrado inflamatório da mucosa duodenal variou de leve a acentuado. Em 16% dos casos houve evolução para óbito, no período da internação em que foi realizada a biópsia duodenal. Em pacientes coinfectados, a acentuada depleção de LTCD4 no intestino delgado o torna um local propício para persistência da leishmânia, explicando as altas taxas de reinternamentos encontradas nesta população. Assim, um paciente coinfectado HIV/LV, com biópsia duodenal positiva para leishmânia está sob grande risco de recidivas, devendo ter acompanhamento mais frequente, só devendo ter alta do tratamento após certificação de eliminação do parasita do TGI. Nossos resultados contribuem para aumentar nosso conhecimento sobre as infecções por HIV/LV, ajudando a implementar estratégias de tratamento e controle dessas doenças.

Palavras-chave: HIV. AIDS. Leishmaniose visceral. Biópsia duodenal.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) has a high incidence and morbidity in the world and in Brazil. The associated infection by the human immunodeficiency virus (HIV) and the protozoan *Leishmania spp.* characterizes the HIV/Leishmania (HIV/VL) coinfection, which is considered a serious emerging disease in various regions of the world with a high mortality rate. Coinfected patients may have unusual manifestations, such as the presence of *Leishmania* in the gastrointestinal mucosa and in the duodenum in particular. This condition might be initially diagnosed by the means of a duodenal biopsy. The current study aims to characterize HIV/VL coinfecting patients with positive duodenal biopsy for *Leishmania*, to quantify the duodenal parasite burden, and to describe the inflammatory changes in the mucosa. This is the first description of a series of patients with HIV/VL coinfection and positive parasitism of the duodenal mucosa. We studied a total of 25 such patients from an Infectious Diseases reference hospital (São José Hospital) in Fortaleza- Ceará, Brazil, diagnosed between 2011 and 2017. The average age was 43 years of age (SD 10.27). 80% were male, and 69.6% reported alcohol consumption. The average peripheral blood CD4+ T lymphocytes was 113.78/mm³, and the average viral load was 72,278 copies/mL. 72% had already been previously treated for VL. The macrophages seen in the duodenum were heavily parasitized, with the biopsies of 64% of the patients containing more than 120 affected macrophages/10hpf. There was a significant association between low peripheral blood CD4+ T cell count and high duodenal parasitic load ($p = 0.009$). The degree of the mucosal inflammatory infiltrate varied from mild to dense. 16% of the patients died during the hospital admission in which the duodenal biopsy was performed. In coinfecting HIV/VL patients, the marked depletion of CD4+ T cells in the small bowel makes this location a suitable place for the persistence of *Leishmania*, explaining the high rates of recurrence found in this population. Thus, a coinfecting patient with positive duodenal biopsy for *Leishmania* is at great risk of developing relapses, warranting a closer follow-up, and potentially should only discontinue treatment for *Leishmania* after elimination of the parasite from the GI tract. Our findings contribute to increasing our understanding of the HIV/VL coinfection and help establish further strategies for the treatment and control of these diseases.

Keywords: HIV. AIDS. Visceral leishmaniasis. Duodenal biopsy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação microscópica das distintas morfologias, promastigota (A) e amastigota (B), da leishmânia.....	17
Figura 2 -	Representação gráfica da endemicidade da LV, no mundo, ano de 2015.....	19
Figura 3 -	Representação gráfica da disseminação urbana da LV, no Brasil no período de 1981-2009.....	20
Figura 4 -	Representação gráfica do número de casos de LV, no Brasil, no período de 1980 a 2015.....	21
Figura 5 -	Representação gráfica do número de casos de LV no Brasil, por região, no período de 2006 a 2015.....	22
Figura 6 -	Representação gráfica do número de casos e incidência de LV, no Estado do Ceará, no período de 2008 a 2017.....	23
Figura 7 -	Representação gráfica do número de óbitos e taxa de letalidade de LV no Estado do Ceará no período de 2008 a 2017.....	23
Figura 8 -	Representação esquemática da epidemia global da AIDS no ano de 2017.....	26
Figura 9 -	Representação gráfica da estimativa global do HIV, por região, no ano de 2016.....	27
Figura 10 -	Representação gráfica do número de casos e taxa de detecção de AIDS, em adultos, por 100 mil habitantes, no Estado do Ceará, no período de 2007 a 2017.....	28
Figura 11 -	Representação gráfica do coeficiente de mortalidade por AIDS (por 100 mil habitantes), por ano de óbito, no Estado do Ceará, no período de 2007 a 2017.....	29
Figura 12 -	Caracterização gráfica dos sinais e sintomas clínicos identificados nos pacientes inseridos no estudo.....	41
Figura 13 -	Caracterização gráfica da associação do uso regular de TARV e a carga viral no grupo de 17 pacientes inseridos no estudo.....	44
Figura 14 -	Caracterização gráfica da distribuição do parasitismo dos pacientes inseridos no estudo.....	45
Figura 15 -	Representação microscópica da biópsia de paciente com	

	parasitismo + (0 a 30 macrófagos parasitados).....	45
Figura 16 -	Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo ++ (31 a 70 macrófagos parasitados).....	46
Figura 17 -	Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo +++ (71 a 120 macrófagos parasitados).....	46
Figura 18 -	Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo ++++ (mais de 120 macrófagos parasitados).....	47
Figura 19 -	Representação microscópica da presença de infiltrado inflamatório leve em amostra de biópsia de paciente com parasitismo.....	48
Figura 20 -	Representação microscópica da presença de infiltrado inflamatório moderado em amostra de biópsia de paciente com parasitismo.....	48
Figura 21 -	Representação microscópica da presença de infiltrado inflamatório acentuado em amostra de biópsia de paciente com parasitismo.....	49
Figura 22 -	Representação gráfica da associação do número de Linfócitos T CD4+ (mm ³) e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização dos hábitos de vida dos pacientes inseridos no estudo.....	40
Tabela 2 -	Caracterização das comorbidades e infecções oportunistas identificadas nos pacientes inseridos no estudo.....	41
Tabela 3 -	Caracterização dos parâmetros laboratoriais dos pacientes inseridos no estudo.....	42
Tabela 4 -	Caracterização do estado imunológico nos 2 últimos anos antecedentes a biópsia há 6 meses após a coleta da biópsia duodenal dos pacientes inseridos no estudo.....	43
Tabela 5 -	Caracterização do estado imunológico no período máximo de 3 meses antecedentes à biópsia de 17 pacientes inseridos no estudo.....	43
Tabela 6 -	Caracterização da associação do tempo de HIV (anos) e o tempo de LV (1º diagnóstico) com parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	49
Tabela 7 -	Caracterização da associação do tempo de HIV (anos) e o tempo de LV (1º diagnóstico) com parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	50
Tabela 8 -	Caracterização da associação dos sinais e sintomas clínicos e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	50
Tabela 9 -	Caracterização dos parâmetros laboratoriais e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	51
Tabela 10 -	Caracterização da associação entre o óbito e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	52
Tabela 11 -	Caracterização da associação entre o óbito e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.....	53

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLA

AIDS -	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ANOVA -	Análise de Variância
CAAE -	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
LCD4+ -	Linfócitos T CD4+
CAAE -	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC -	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CE -	Ceará
CEP -	Comitê de Ética em Pesquisa
CGA -	Campos de Grande Aumento
CID 10 -	Código Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CMV -	Citomegalovírus
CS -	Choque Séptico
CV -	Carga Viral
DNA -	Ácido Desoxirribonucléico
DPP -	<i>Dual Path Platform</i>
DST -	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EDA -	Endoscopia Digestiva Alta
ELISA -	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FMO -	Falência Múltipla de Órgãos
HE -	Hematoxilina-Eosina
HIV -	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HSJ -	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IF -	Infiltrado Inflamatório
IHQ -	Imunohistoquímica
IR -	Insuficiência Respiratória
LACEN -	Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará
LC -	Leishmaniose Cutânea
LV -	Leishmaniose Visceral
MS -	Ministério da Saúde
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PCR -	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PVHA -	Pessoas Vivendo com HIV/AIDS

RIFI - Reação de Imunoflorescência Indireta
RNA - Ácido Ribonucléico
SE - Semana Epidemiológica
SESA - Secretaria de Saúde do Estado do Ceará
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
TARV - Terapia Antirretroviral
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI - Trato Gastrointestinal
UF - Unidades Federadas
UFC - Universidade Federal do Ceará
UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	LEISHMANIOSE VISCERAL (LV)	16
1.2	EPIDEMIOLOGIA DAS LEISHMANIOSES	18
1.3	INFECÇÃO PELO HIV E A AIDS	24
1.4	EPIDEMIOLOGIA DO HIV	25
1.5	COINFEÇÃO HIV-LEISHMANIOSE	29
1.6	ACOMETIMENTO INTESTINAL NA LEISHMANIOSE VISCERAL	31
2	JUSTIFICATIVA	33
3	OBJETIVOS	34
3.1	GERAL	34
3.2	ESPECÍFICOS	34
4	MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO AMBIENTE DO ESTUDO: CENÁRIOS DA PESQUISA	35
4.2	CASUÍSTICA	35
4.3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	35
4.3.1	Leishmaniose visceral	35
4.3.1.1	<i>Aspirado de medula óssea (mielograma)</i>	35
4.3.1.2	<i>Teste sorológico para leishmaniose</i>	35
4.3.2	HIV	36
4.3.2.1	<i>Teste rápido</i>	36
4.4	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E BIÓPSIA GASTRO-DUODENAL	36
4.5	MATERIAL BIOPSIADO	37
4.6	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E MORFOMÉTRICA	37
4.7	CARACTERIZAÇÃO DA LEISHMÂNIA	38
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	38
4.9	ANÁLISE DOS DADOS	38
5	RESULTADOS	40
6	DISCUSSÃO	54

7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
	REFERÊNCIAS.....	64
	APÊNDICE A: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES INSERIDOS NO ESTUDO.....	72
	APÊNDICE B: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM COM ÓBITO DURANTE E APÓS A INTERNAÇÃO HOSPITALAR.....	75

1 INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE VISCERAL (LV)

As leishmanioses constituem um grupo de doenças infecciosas endêmicas em muitos países de clima temperado e tropical, causada pelos protozoários do grupo *Leishmania sp.*, parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear e são consideradas, primariamente, como uma zoonose, podendo acometer o homem quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose (MARZOCHI et al., 2009; BRASIL, 2014; AKHOUNDI et al., 2016).

É um sério problema de saúde pública e faz parte da lista das doenças tropicais negligenciadas. Em um relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), 0,2 a 0,4 milhões de casos são estimados nos últimos anos (ALVAR et al., 2012).

As leishmanioses podem ser classificadas, clinicamente, em leishmaniose cutânea (LC) e esta, subclassificada em forma cutânea localizada, cutânea disseminada, cutânea difusa e mucosa, e leishmaniose visceral (LV) ou calazar, uma doença sistêmica crônica que afeta diversos órgãos e, especialmente, linfonodos, baço, fígado e medula óssea (ANVERSA et al., 2018).

William Leishman e Charles Donovan, em 1903 identificaram, pela primeira vez, o parasita em baços de cadáveres (LEISHMAN, 1903; DONOVAN, 1994).

No mesmo ano o protozoário foi descrito, de forma detalhada, por Laveran e Mesnil (RIBEIRO, 2003).

Nas Américas o primeiro registro ocorreu em 1913, quando Migone, no Paraguai, descreveu o caso em material de necrópsia de paciente oriundo de Boa Esperança, Mato Grosso (ALENCAR; NEVES; DIETZE, 1991).

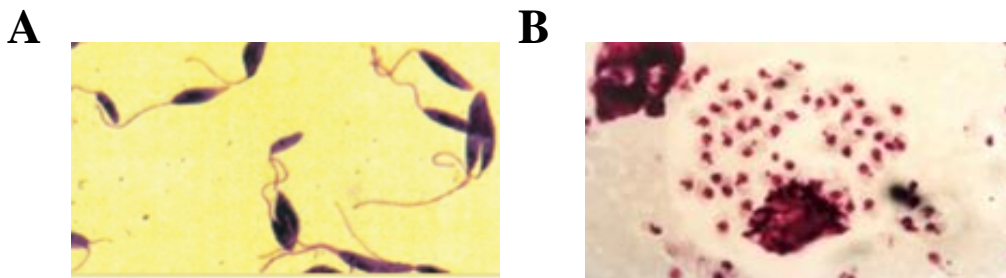
No Brasil, as primeiras descrições foram feitas em 1934 por Penna, ao encontrarem amastigotas da leishmânia no fígado *post mortem* de pacientes falecidos com suspeita de febre amarela (PENNA, 1934; GONTIJO; MELO, 2004).

O agente da LV é a *L. donovani*, na Índia subcontinental e no leste da África e *L. infantum* no Brasil e em alguns países do Mediterrâneo e da Ásia. Os principais reservatórios incluem as raposas e marsupiais, no ambiente silvestre, e o cão, no

ambiente urbano. Os parasitas são transmitidos através da picada de mosquitos fêmeas do gênero *Phlebotomus*, no Velho Mundo, e *Lutzomyia* no Novo Mundo. A infecção intracelular determina uma supressão, reversível e específica, da imunidade mediada por células (HERWALDT, 1999; OMS, 2010; BRASIL, 2014; AKHOUNDI et al., 2016; ANVERSA et al., 2018).

Apresenta uma forma flagelada ou promastigota (Figura 1A), encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra amastigota (Figura 1B) nos tecidos dos vertebrados (BRASIL, 2014).

Figura 1: Representação microscópica das distintas morfologias, promastigota (A) e amastigota (B) da leishmânia.



Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

Clinicamente, a infecção pode apresentar-se desde formas assintomáticas (especialmente em moradores de áreas endêmicas), onde não há manifestações clínicas, porém, a sorologia é positiva, formas oligossintomáticas, com sintomas discretos e inespecíficos como febre baixa, tosse, diarreia, astenia e/ou aumento do baço e do fígado e a forma clássica (LINDOSO; LUZ, 2008).

O espectro que envolve a LV clássica inicia-se com febre contínua, fraqueza, anorexia e perda ponderal, que progridem e cursam com hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, caquexia, diarreia e diversas alterações laboratoriais, como anemia, neutropenia, plaquetopenia e hipergamaglobulinemia, além de hipoalbuminemia nos casos avançados. No período final da doença, o paciente encontra-se com edema, sangramentos espontâneos, ascite e desnutrição importante que se não tratada, prontamente, pode evoluir para o óbito (VAN GRIENSVEN; DIRO, 2012; ANVERSA, 2018).

Devido à variedade de manifestações clínicas da leishmaniose visceral e à similaridade dos achados clínicos com outras enfermidades, além da inexistência de

um teste com 100% de sensibilidade e especificidade, o Ministério da Saúde (MS) recomenda que o diagnóstico baseie-se na história clínica do paciente (sinais e sintomas) e por meio de exames sorológicos (imunofluorescência e/ou ELISA), parasitológicos e outros inespecíficos como hemograma e dosagem de proteínas (GONTIJO; MELO, 2004; BRASIL, 2014).

O diagnóstico imunológico é realizado pela pesquisa da presença de anticorpos anti-*Leishmania*, podendo ser por imunofluorescência indireta (RIFI, considerado positivo com títulos superiores a 1:80) ou ensaio imunoenzimático (ELISA, k39) (SUNDAR; RAI, 2002; BRASIL, 2014).

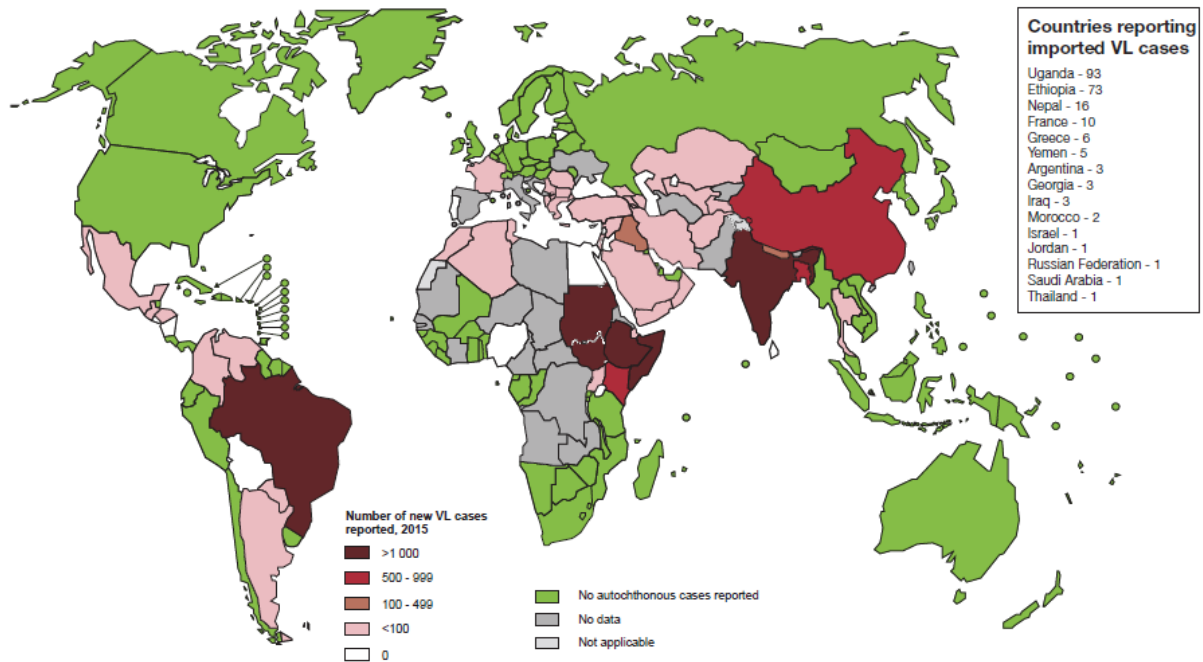
A identificação direta de *Leishmania spp.* em hospedeiro vertebrado é o método de diagnóstico padrão-ouro, porém a sensibilidade é variável. Podem ser realizadas biópsias ou punção de órgãos do sistema fagocítico-mononuclear (baço, fígado ou linfonodos). Os aspirados de medula óssea e do baço (que possui sensibilidade maior do que 95%), geralmente, mostram presença de formas amastigotas do parasito. Além do esfregaço, o material obtido pode ser utilizado para isolamento em meios de cultura ou inoculação em animais de laboratório (SUNDAR; RAI, 2002).

O exame histopatológico convencional com hematoxilina-eosina (HE), também é útil na detecção das formas amastigotas nos tecidos e possui singular importância para descartar ou confirmar outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial. Em caso de dificuldade de visualização do parasita, pode-se utilizar de técnicas complementares de maior sensibilidade e especificidade, como a imuno-histoquímica (HOFMAN et al., 2003).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DAS LEISHMANIOSES

Atualmente, a LV encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo e 90% dos casos de LV ocorrem em 6 países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia. (MAIA-ELKHOURY et al., 2007; ALVAR et al., 2012; OMS, 2018) (Figura 2).

Figura 2: Representação gráfica da endemicidade da LV no mundo, ano de 2015.



Fonte: Adaptado de OMS (2015). Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Status_of_endemicity_of_VL_worldwide_2015_with_imported_cases.pdf. Acesso em: 15 jul. 2018.

Na América Latina, 96% da LV ocorrem no Brasil. Tem alta taxa de mortalidade, mesmo em pacientes tratados, onde a fatalidade fica em torno de 10%. Contudo, historicamente, até o início da década de 1950, apenas 379 casos de LV foram relatados no Brasil, distribuídos em 13 estados. A transmissão da LV era, exclusivamente, rural ou silvestre (ALVAR et al., 2012; OPAS 2018).

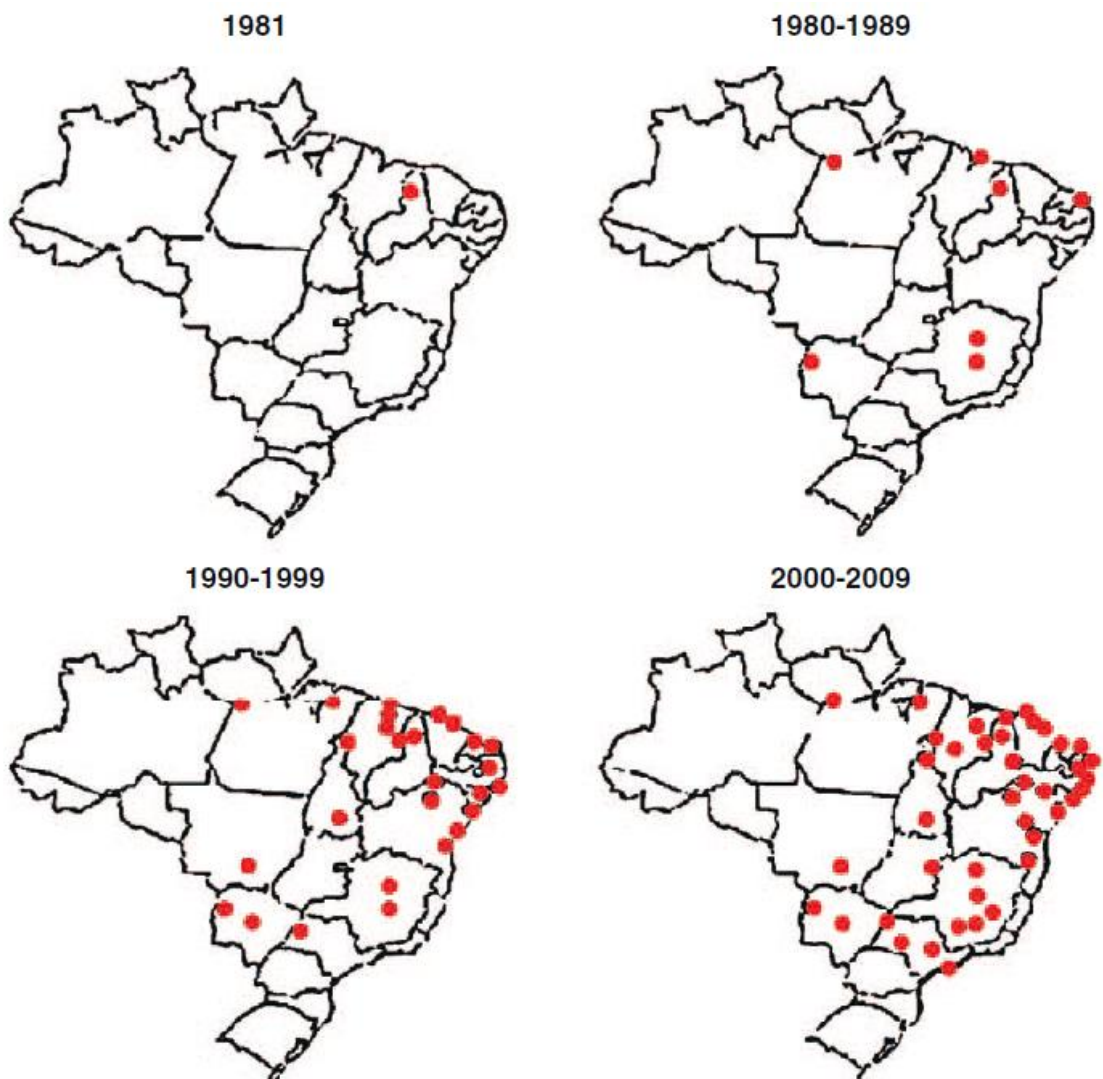
No entanto, desde a década de 1970, intensificou-se a urbanização da doença, especialmente nas periferias urbanas e nas chamadas zonas de transição de cidades médias e grandes, mobilização simultânea de reservatórios silvestres e cães infectados com *L. infantum*, para áreas anteriormente livres de transmissão da leishmaniose visceral. Observou-se que o *Lutzomyia longipalpis*, responsável pela transmissão de LV adaptou-se, facilmente, ao peridomicílio, facilitado por fatores ainda não completamente compreendidos, mas, possivelmente, relacionados aos mencionados acima, acompanhado da manutenção de condições e favorecendo a criação do vetor, nesse cenário (MAIA-ELKHOURY et al., 2007).

De 1980 a 2005 o Brasil registrou 59.129 casos de LV e desses, 82,5% se encontravam na Região Nordeste. O ano de 1981 testemunhou o início da

urbanização da LV no Brasil, na cidade de Teresina (capital do Piauí), com 55 casos que foram reportados (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990).

No ano seguinte, o processo de urbanização continuou em São Luís (Maranhão), cidade localizada 400 km de distância de Teresina e, depois, em Corumbá e em Montes Claros (Minas Gerais), seguidas de epidemias em Natal, Belo Horizonte e Campo Grande (HARHAY et al., 2011) (Figura 3).

Figura 3: Representação gráfica da disseminação urbana da LV no Brasil no período de 1981-2009



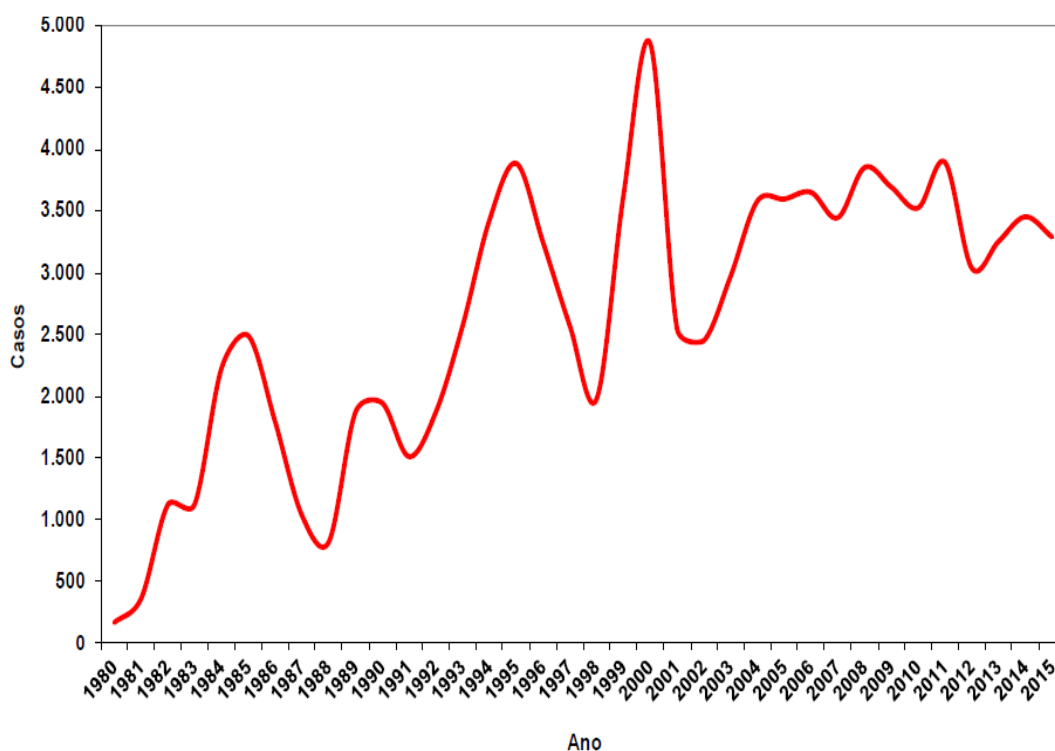
Fonte: Adaptado de Harhay et al. (2011).

Foi visto que a proporção de cidades fora do Nordeste aumentou de 15% no ano 1998 para 44% no ano 2005 (MAIA-ELKHOURY et al., 2007).

No início da década de 1990, vários municípios brasileiros relataram surtos de LV em áreas urbanas, como em Belo Horizonte (Minas Gerais), Feira de Santana (Bahia), Várzea Grande (Mato Grosso), Araçatuba (São Paulo) entre outros e, desde 2000, novas epidemias urbanas foram relatadas nos municípios de Palmas (Tocantins), Três Lagoas e Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Caxias, Timon, Codó e Imperatriz (Maranhão), Teresina (Piauí), Fortaleza (Ceará), Cametá (Paraná) e Porto Alegre (MAIA-ELKHOURY et al., 2007).

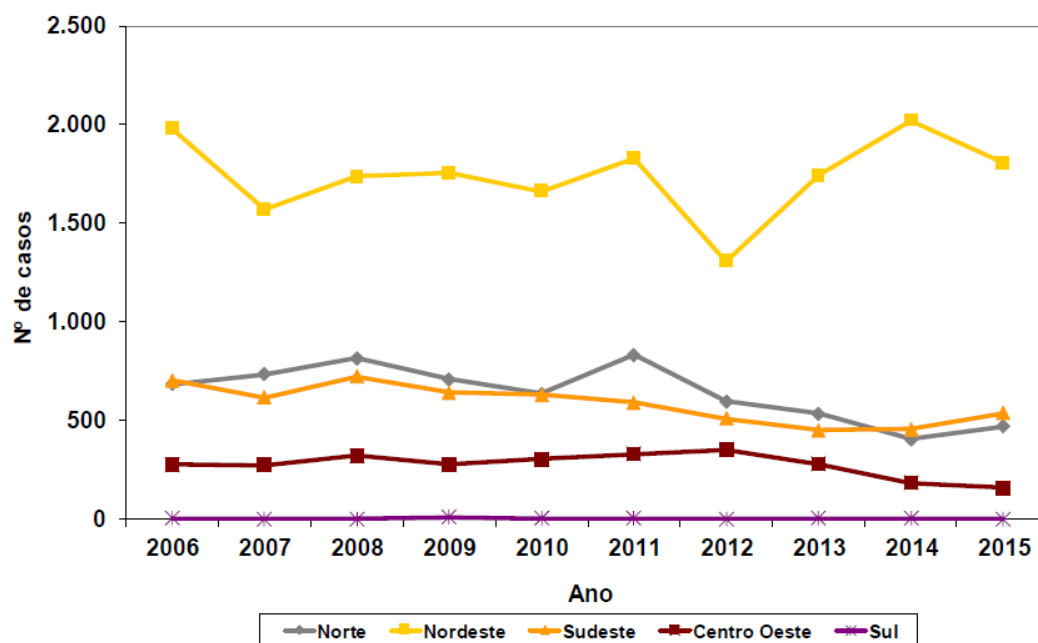
Atualmente, a LV está distribuída em 19 das 27 Unidades da Federação (UF), com média anual de 3.156 casos (BRASIL, 2014) (Figuras 4 e 5).

Figura 4: Representação gráfica do número de casos de LV, no Brasil, no período de 1980 a 2015.



Fonte: Brasil (2017).

Figura 5: Representação gráfica do número de casos de LV, no Brasil, por região, no período de 2006 a 2015.

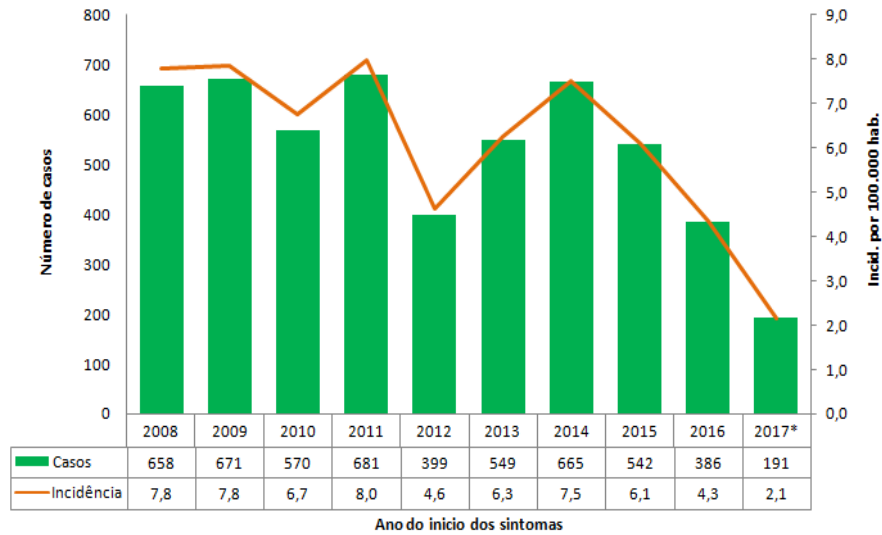


Fonte: Brasil (2017).

Segundo o Informe Epidemiológico de Leishmaniose da Secretaria de Saúde (SESA) do Estado do Ceará, a taxa de letalidade da LV no Brasil passou de 3,2 (155/4.858), nos anos 2000, para 7,1 (242/4.858) em 2013. Observou-se que as maiores ocorrências de letalidade foram verificadas nos anos 2005-2006, quando alcançaram 7,8% e 7,2%, respectivamente (CEARÁ, 2014).

No Ceará, no período de 2008 até a Semana Epidemiológica 34 (SE-34) de 2017, foram notificados 9.247 casos, e destes, 5.312 (57,4%) foram confirmados. A média anual de casos confirmados de LV, nesse período, foi de 531 e a incidência de 6,1 casos/100.000 habitantes (CEARÁ, 2017a) (Figura 6).

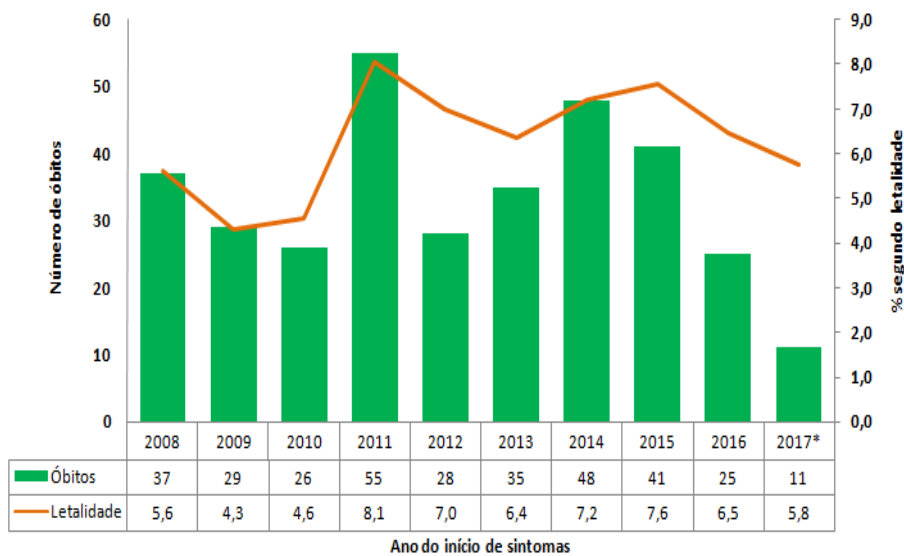
Figura 6: Representação gráfica do número de casos e incidência de LV, no estado do Ceará, no período de 2008 a 2017.



Fonte: Adaptado de SESA/CE (2017a).

A taxa de letalidade por LV apresentou média de 5,7% no período de 2008 a 2017. Comparando-se os óbitos do ano de 2015 com 2016, verificou-se uma redução de 39% no número de óbitos, passando de 41 para 25 óbitos. Em 2017, até a SE 34, houve 11 óbitos pela doença (CEARÁ, 2017a) (Figura 7).

Figura 7: Representação gráfica do número de óbitos e taxa de letalidade de LV, no estado do Ceará, no período de 2008 a 2017.



Fonte: Adaptado de SESA/CE (2017a).

Ao analisar a faixa etária dos casos confirmados de leishmaniose visceral no mesmo período (2008-2017), observa-se que as crianças de 1 a 4 anos são as mais acometidas pela doença, somando 21,9% (1.228/5.600), seguidas dos adultos de 30 a 39 anos que representam 11,8% (662/5.600) dos casos confirmados. Dos municípios que confirmaram os casos de leishmaniose visceral, os com maior ocorrência foram Fortaleza com 32,4% (1.984/6.116), seguida de Sobral com 5,69% (348/6.116) e Caucaia com 5,3% (329/6.116) (CEARÁ, 2017a).

1.3 INFECÇÃO PELO HIV E A AIDS

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Lentiviridae*, que causa efeitos citopáticos em curto prazo e uma infecção longitudinal persistente, que culmina em um quadro clínico geral, que corresponde à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O HIV apresenta um formato esférico de 100nm a 200nm de diâmetro, cuja estrutura consiste de um nucleocapsídeo, no qual estão inseridas duas fitas de RNA e as enzimas necessárias para a sua replicação (transcriptase reversa, protease e integrase).

O HIV diferencia-se em tipos 1 e 2, sendo que o HIV-1 é o mais patogênico e o mais prevalente no mundo e o HIV-2 é endêmico na África Ocidental, disseminando-se pela Ásia. A infecção pelo HIV, que é transmitida pelas vias sexual, parenteral ou vertical é muito variável, podendo a pessoa ficar como portador assintomático por 10 anos ou mais. O quadro inicial, denominado síndrome retroviral aguda é semelhante ao da gripe, de 2 a 4 semanas após a exposição e os sintomas incluem febre, cefaleia, faringite, linfadenomegalias, exantema, mialgia, entre outros (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010; BRASIL, 2018).

A AIDS é a fase da infecção que ocorre quando o sistema imunológico está comprometido (número de células CD4 cai abaixo de 200 células por milímetro cúbico de sangue) e o paciente se torna vulnerável a infecções e cânceres, as chamadas doenças oportunistas. O diagnóstico de AIDS também inclui a presença de doenças oportunistas, independentemente da contagem de CD4. Sem tratamento, as pessoas que são diagnosticadas com AIDS normalmente sobrevivem cerca de 3 anos.

Uma vez adquirida uma doença oportunista, a expectativa de vida sem tratamento diminui, consideravelmente, para semanas ou até 1 ano (UNAIDS, 2018).

A LV é uma doença oportunista nos pacientes imunocomprometidos. A expansão da epidemia pelo HIV/AIDS nas zonas endêmicas pela LV fez com que aumentasse o número de pacientes coinfectados HIV/LV (ALVAR et al., 2008; SANTOS-OLIVEIRA; DA-CRUZ, 2012).

Embora ela não seja considerada como uma das doenças definidoras da AIDS pelos critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a leishmaniose atípica disseminada (aquela diagnosticada por cultura ou histologia sem diagnóstico clínico presumível) é uma manifestação de doença definidora de AIDS pela OMS. Na Etiópia, a LV tem sido classificada como uma doença oportunista definidora de AIDS (TER HORST, 2008; SELIK et al., 2014).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DO HIV

Segundo os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) há, aproximadamente, 37 milhões [31,1 milhões–43,9 milhões] de pessoas convivendo com HIV (77,3 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia), sendo destes 1,8 milhão de diagnósticos recentes em 2017. As mortes relacionadas à AIDS caíram mais de 51%, desde o pico em 2004. Em 2017, 940.000 [670.000–1,3 milhão] pessoas morreram por doenças relacionadas à AIDS em todo o mundo, em comparação com 1,9 milhão [1,4 milhão–2,7 milhões] em 2004 e 1,4 milhão [1 milhão–2 milhões] em 2010. No final de 2017, US\$ 21,3 bilhões estavam disponíveis para a resposta à AIDS em países de baixa e média renda. Os recursos domésticos constituíram cerca de 60% dos recursos totais para o HIV em países de baixa e média renda em 2017. O UNAIDS estima que será necessário um investimento de US\$ 26,2 bilhões para a resposta à AIDS até 2020 (UNAIDS, 2018) (Figura 8).

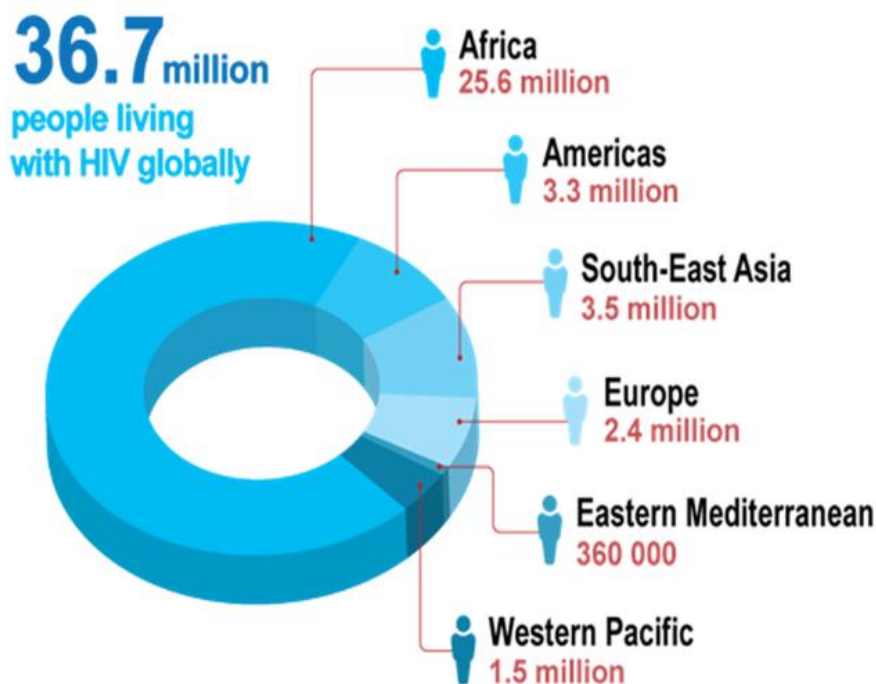
Figura 8: Representação esquemática da epidemia global da AIDS no ano de 2017.

Região	Pessoas vivendo com HIV 2017	Novas infecções 2017			Mortes relacionadas à AIDS 2017	Pessoas com acesso ao tratamento 2017
		Total	Idade 15+	Idade 0-14		
África Oriental e Austral	19,6 milhões [17,5 milhões–22,0 milhões]	800 000 [650 000–1,0 milhão]	710 000 [580 000–890 000]	92 000 [61 000–130 000]	380 000 [300 000–510 000]	12,9 milhões [11,4 milhões–13,4 milhões]
Ásia e Pacífico	5,2 milhões [4,1 milhões–6,7 milhões]	280 000 [210 000–390 000]	280 000 [210 000–390 000]	10 000 [7 400–14 000]	170 000 [110 000–280 000]	2,7 milhões [2,4 milhões–2,9 milhões]
África Ocidental e Central	6,1 milhões [4,4 milhões–8,1 milhões]	370 000 [220 000–570 000]	310 000 [180 000–470 000]	67 000 [36 000–100 000]	280 000 [180 000–410 000]	2,4 milhões [2,1 milhões–2,5 milhões]
América Latina	1,8 milhão [1,5 milhão–2,3 milhões]	100 000 [77 000–130 000]	99 000 [75 000–130 000]	2400 [1800–3600]	37 000 [26 000–51 000]	1,1 milhão [992 000–1,2 milhão]
Caribe	310 000 [260 000–420 000]	15 000 [11 000–26 000]	14 000 [10 000–24 000]	1100 [710–1 900]	10 000 [7 100–17 000]	181 000 [159 000–188 000]
Oriente Médio e Norte da África	220 000 [150 000–300 000]	18 000 [10 000–31 000]	17 000 [9 200–28 000]	1 300 [780–1 900]	9 800 [6 400–15 000]	63 200 [55 600–65 700]
Leste Europeu e Ásia Central	1,4 milhão [1,3 milhão–1,6 milhão]	130 000 [120 000–150 000]	130 000 [120 000–150 000]	—*	34 000 [25 000–41 000]	520 000 [458 000–541 000]
Europa Ocidental e Central e América do Norte	2,2 milhões [1,9 milhão–2,4 milhões]	70 000 [57 000–84 000]	69 000 [57 000–83 000]	—*	13 000 [9 900–18 000]	1,7 milhão [1,5 milhão–1,8 milhão]
Total Global	36,9 milhões [31,1 milhões–43,9 milhões]	1,8 milhão [1,4 milhão–2,4 milhões]	1,6 milhão [1,3 milhão–2,1 milhão]	180 000 [110 000–260 000]	940 000 [670 000–1,3 milhão]	21,7 milhões [19,1 milhões–22,6 milhões]

Fonte: Adaptado de UNAIDS (2018). Disponível em: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2018/07/2018_07_17_Fact-Sheet_miles-to-go.pdf Acesso em: 02 ago. 2018.

A distribuição mundial dos pacientes com HIV mostra que a África é o continente que possui o maior número de pessoas (25,6 milhões), seguido pelo sudoeste asiático (3,5 milhões) e pelas Américas (3,3 milhões). (Figura 9).

Figura 9: Representação gráfica da estimativa global do HIV, por região, no ano de 2016.



Fonte: OMS (2016). Disponível em: http://www.who.int/hiv/data/epi_plhiv_2016_regions.png. Acesso em: 15 jul. 2016.

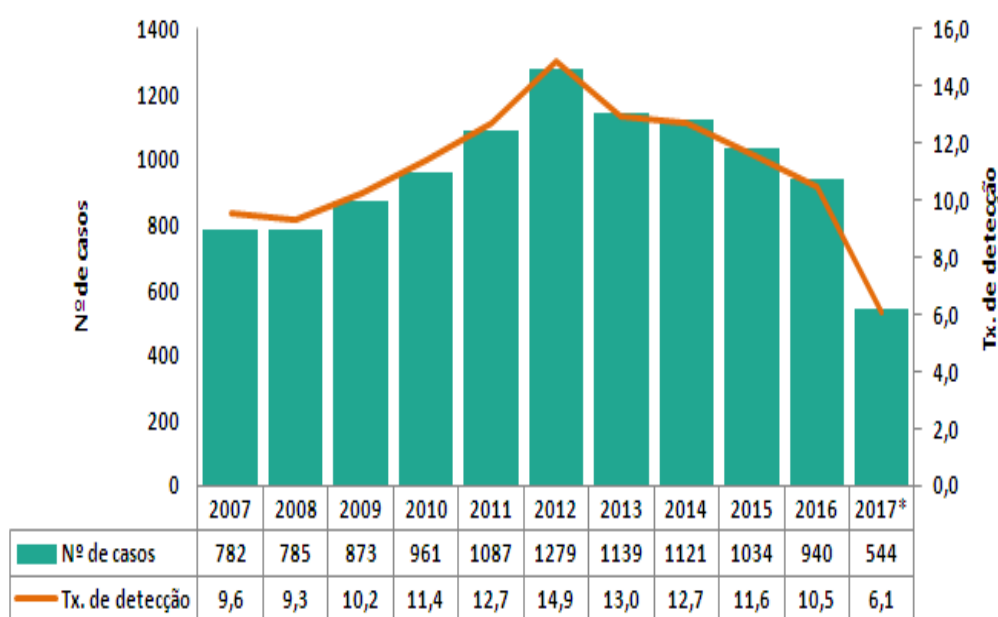
As populações-chave e seus parceiros sexuais são responsáveis por 40% das novas infecções pelo HIV em todo o mundo, por 95% das novas infecções pelo HIV no Leste Europeu, Ásia Central e no Oriente Médio e Norte da África, além 16% das novas infecções pelo HIV na África Oriental e Austral. O risco de infecção pelo HIV é 27 vezes maior entre homens que fazem sexo com homens; 23 vezes maior entre pessoas que usam drogas injetáveis e 13 vezes maior entre profissionais do sexo (UNAIDS, 2018).

O Brasil é o país mais populoso da América Latina e também o que mais concentra casos de novas infecções por HIV na região (40%), com uma prevalência estimada de 0,4 a 0,8% entre pessoas de 15 a 49 anos de idade. O número de mortes relacionadas à AIDS no Brasil no ano de 2016 foi estimado em 14.000 pacientes (UNAIDS, 2016).

No Ceará foram notificados 18.970 casos de AIDS entre os anos de 1980 a novembro de 2017. A partir da publicação da Portaria n.º 1.271 de 06 de junho de

2014 passaram a ser notificados, também, casos de HIV, o que pode ter impulsionado o aumento do número de notificações da condição. No ano de 2016 foram notificados 1.414 casos de HIV e 940 de AIDS. Na série histórica da taxa de detecção de casos de AIDS em adultos, percebe-se gradativo aumento até o ano de 2012, chegando a 14,9 casos por 100 mil habitantes, com discreto declínio nos anos posteriores, podendo representar aumento de diagnóstico precoce da infecção pelo HIV (CEARÁ, 2017b) (Figura 10).

Figura 10: Representação gráfica do número de casos e taxa de detecção de AIDS em adultos, por 100 mil habitantes, no Estado do Ceará, no período de 2007 a 2017.

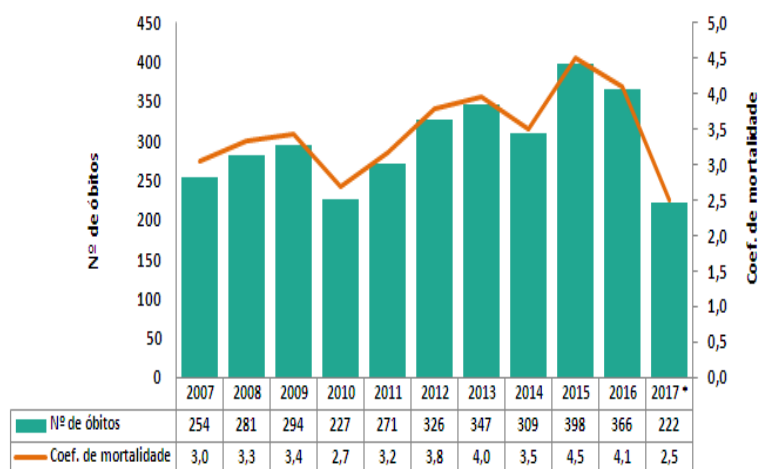


Fonte: Adaptado de SESA/CE (2017b).

A maior ocorrência da doença se dá com o sexo masculino, na faixa etária adulta jovem de 25 a 34 anos, seguida de adultos de 35 a 44 anos (CEARÁ, 2017b).

Desde o início da epidemia de AIDS (1980) até dezembro de 2015 foram identificados 303.353 óbitos no Brasil tendo como causa básica AIDS (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID10: B20 a B24). O coeficiente de mortalidade no Brasil é de 5,6 por 100 mil habitantes. No Ceará, desde 2007, essa taxa vem mantendo-se abaixo da média nacional variando entre 3,0 a 4,5 óbitos por 100 mil (CEARÁ, 2017b) (Figura 11).

Figura 11: Representação gráfica do coeficiente de mortalidade por AIDS (por 100 mil habitantes), por ano de óbito, no Estado do Ceará, no período de 2007 a 2017.



Fonte: Adaptado de SESA/CE (2017b).

1.5 COINFEÇÃO HIV – LEISHMANIOSE

A associação das infecções causadas pelo HIV e pelo protozoário *Leishmania spp.* caracteriza a coinfeção HIV/LV. Esta coinfeção é considerada doença emergente de alta gravidade em várias regiões do mundo. O primeiro caso de coinfeção HIV/LV foi descrito em 1985, no sul da Europa. Há projeções de seu crescimento contínuo, devido à superposição geográfica das duas infecções e, atualmente, há registro de sua presença em 35 países. A experiência mundial, especialmente a europeia, evidencia aumento importante do número de casos de coinfeção nesta década, levando a modificações na história natural das leishmanioses (LA LOMA et al., 1985; ALVAR et al., 1997; ALVAR et al., 2008, BRASIL, 2015).

Os pacientes coinfectados compartilham de um comprometimento no mecanismo imune que afeta o controle do parasita nesse grupo. HIV e leishmânia compartilham um mecanismo imunopatológico, comprometendo as células dendríticas e os macrófagos. Esse fato contribui para a replicação dos dois patógenos, acelerando a progressão da LV e do HIV, conseqüentemente, pacientes coinfectados apresentam uma doença mais grave em comparação com pacientes que possuam apenas LV, com um parasitismo mais elevado, resistência ao tratamento e

recidivas frequentes (BERNIER et al., 1995; ALVAR et al., 2008; GARG et al., 2009; COTA; SOUSA; RABELLO, 2011).

É visto também que a LV pode contribuir para uma progressão mais rápida da AIDS, prejudicando tanto a depleção de linfócitos T CD4+ como uma ativação imune crônica, distúrbios já observados em pacientes infectados pelo HIV-1 (SANTOS-OLIVEIRA et al., 2010).

A situação é particularmente preocupante no sudoeste da Europa, onde mais de 70% dos casos de LV, em adultos, estão relacionados com a AIDS e 9% de todos os pacientes com AIDS sofrem de LV recém-adquirida, no sul da Ásia, na África Subsaariana e na América do Sul, em que o Brasil surge como o país que mais requer atenção devido ao grande número de casos das duas infecções. Estima-se que 2% a 9% dos pacientes com AIDS, no sudeste da Europa, desenvolverão leishmaniose visceral e, do ponto de vista epidemiológico, o que chama a atenção é a maior frequência de infecção por *Leishmania spp.* entre pacientes infectados pelo HIV, comparada à ocorrência na população geral (MALAFAIA, 2009; BRASIL, 2015).

Este ponto é crucial para detectar a infecção pelo HIV em pacientes que apresentam LV, pois em 58% deles a LV é a primeira manifestação clínica da AIDS. Conseqüentemente, o teste para o HIV é mandatório e é importante iniciar a terapia antirretroviral (TARV) e mudar a duração, medicamentos e doses utilizadas no paciente coinfestado HIV/LV, que são medicações diferentes das utilizadas apenas na LV sozinha (LINDOSO et al., 2016).

Na América Latina, mais precisamente no Brasil, a incidência da coinfeção aumentou de 0,7% de todos os casos reportados de LV, no ano de 2001, para 8,5% no ano de 2012 (LINDOSO et al., 2014).

As regiões do país com maior percentual de casos de coinfeção têm sido o Nordeste e o Sudeste, justamente onde predominam, respectivamente, os casos de LV clássica e AIDS. No Brasil, a incidência da coinfeção é maior em homens jovens entre 29 e 49 anos de idade, a mesma faixa etária que acomete os pacientes infectados apenas pelo HIV (SOUSA-GOMES, 2011).

Em pacientes coinfestados com HIV/LV, outros órgãos não pertencentes ao sistema fagocítico-mononuclear podem ser envolvidos com maior frequência.

Achados não usuais podem ser observados, como o acometimento do trato gastrointestinal e respiratório (BRASIL, 2015).

As possíveis diferenças na apresentação do quadro clínico da LV entre pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e não infectados pelo HIV estão relacionadas a um desfecho desfavorável. Em um estudo de coorte conduzido em um centro de referência de doenças infecciosas em Belo Horizonte (MG), identificou-se que pacientes com coinfeção HIV/LV tiveram uma menor frequência de febre e esplenomegalia, em comparação com pacientes apenas com LV. A taxa de recidiva de LV, em seis meses, foi de 37% entre os pacientes infectados pelo HIV e 2,5% entre os não infectados pelo vírus. Ademais, entre os principais fatores de risco para um mau prognóstico da LV estão a infecção pelo HIV, presença de sangramento e episódio prévio de LV (COTA et al., 2014).

1.6 ACOMETIMENTO INTESTINAL NA LEISHMANIOSE VISCERAL

Devido à presença de manifestações relacionadas ao trato digestivo, o envolvimento intestinal na LV vem, gradativamente, despertando interesse científico (RIBEIRO, 2003).

Historicamente, Perry (1922) descreveu achados em mucosa jejunal, em dois casos humanos de calazar indiano.

No Brasil, em 1967, Sobral e colegas relataram um paciente de 22 anos com síndrome de má absorção, cuja biópsia de mucosa do jejuno revelou intenso parasitismo, além de hipotrofia parcial de vilosidades. Após a terapia específica com antimonial pentavalente e dieta hipercalórica, as alterações morfofuncionais não foram mais evidenciadas (RIBEIRO, 2003).

Challacombe et al. (1983) relataram caso de criança de 13 meses, procedente da ilha de Malta, que apresentava hepatoesplenomegalia, síndrome febril e distensão abdominal. O mielograma inicial foi negativo para leishmaniose. Devido aos sintomas abdominais, realizou-se uma biópsia duodenal que mostrou diversos amastigotas. Após o tratamento houve recuperação do quadro clínico.

Na Argélia, Benhassine e colegas (2003), investigaram a mucosa intestinal de 46 pacientes com LV através de biópsia. Em 18 (39%) dos casos, demonstraram-

se parasitas. A diarreia foi frequente nesta série, porém não foi observada correlação entre o sintoma e o grau de lesão intestinal (RIBEIRO, 2003).

Alguns trabalhos reportados em coinfeção HIV/LV fazem alusão ao comprometimento intestinal. Por exemplo, Darty e colaboradores (1990) relataram o caso de um paciente de 27 anos do sudeste da França, HIV+ cuja manifestação inicial da LV foi disfagia, dor retro-esternal, epigastralgia e diarreia intermitente sem febre, esofagite por cândida. A sorologia anti-Leishmania foi negativa. As biópsias do esôfago e duodeno revelaram presença de amastigotas de leishmânia. Houve persistência da LV, apesar do tratamento com antimoniato de N-metilglucamina (RIBEIRO, 2003).

Hofman et al. (2000) investigaram o espectro de LV em 16 pacientes com AIDS no sul da França. Em 7 destes pacientes, a leishmânia foi inicialmente diagnosticada em locais outros que não pele ou medula óssea: 4 no TGI (estômago, duodeno, jejuno e/ou cólon) e 3 no fígado. Muitos destes foram tratados com anfotericina B ou antimoniais, porém sem melhoras na maioria.

Rosenthal et al. (2000) estudaram 91 pacientes com HIV/LV, na França, entre 1986 e 1997. Destes, 34% apresentaram LV em localizações atípicas, sendo TGI o local de maior acometimento (16 pacientes), seguido de pele (7), pulmões (7) e tonsila (1). Metade destes pacientes (15) só foi diagnosticada com LV após identificação inicial dos amastigotas nas localizações atípicas (5 no cólon, 4 no duodeno, 2 no estômago, 2 nos pulmões, 1 concomitantemente no pulmão e esôfago, e 1 na pele). Os pacientes com LV em localizações atípicas, frequentemente, apresentavam níveis bastante baixos de linfócitos T CD4 circulantes (abaixo de 50 células/mm³).

Nota-se que estudos de parasitismo intestinal, em pessoas com LV, inicialmente citados com achados ocasionais, vêm obtendo investigação mais sistemática, em decorrência das manifestações, como diarreia, síndrome de má absorção e desnutrição proteico calórica, frequente nesses pacientes. Espera-se que estas pesquisas tenham algo além do que conotação meramente diagnóstica.

2 JUSTIFICATIVA

A LV é uma doença infecciosa sistêmica que além das manifestações clássicas, pode apresentar distúrbios gastrointestinais como diarreia, perda ponderal e melena. Este acometimento vem, gradativamente, despertando interesse científico.

Em áreas endêmicas e em pacientes com coinfeção HIV/LV, o acometimento do TGI e do duodeno, em particular, não é infrequente na LV, podendo esta condição ser inicialmente diagnosticada através da biópsia duodenal, mesmo quando a mucosa duodenal tem macroscopicamente aparência normal, demonstrando casos em que o intestino é um sítio altamente parasitado com um grande número de macrófagos infectados.

Neste sentido, há necessidade de se ampliar os horizontes que regem a coinfeção HIV/LV no estado do Ceará, principalmente, no que diz respeito à relação parasito/hospedeiro e às alterações morfofuncionais duodenais nestes pacientes, assim como avaliar o parasitismo, mesmo após o tratamento oficial preconizado.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Caracterizar o comprometimento duodenal nos pacientes com coinfeção HIV/Leishmania.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Quantificar o parasitismo na mucosa duodenal do exame histopatológico dos pacientes coinfectados HIV/LV.
2. Descrever as alterações inflamatórias da mucosa duodenal destes pacientes.
3. Correlacionar o estado imunológico do paciente ao parasitismo da mucosa duodenal.
4. Entender a relação das interações prévias por LV com a intensidade do parasitismo duodenal.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO AMBIENTE DO ESTUDO: CENÁRIOS DA PESQUISA

O Hospital São José de Doenças Infecciosas foi criado pela Lei n.º 9.387, de 31 de julho de 1970, tendo começado a funcionar já em 31 de março do mesmo ano. É um órgão pertencente ao Governo do Estado do Ceará, vinculado à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. O Hospital tem 120 leitos, sendo mais de 50% destes ocupados por pacientes com AIDS.

4.2 CASUÍSTICA

Estudo retrospectivo, descritivo de uma série de casos de 25 pacientes adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos, coinfectados com HIV/LV e biópsia duodenal positiva para leishmânia, atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas, em Fortaleza-Ceará, no período de 2011 a 2017.

4.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

4.3.1 Leishmaniose Visceral

4.3.1.1 Aspirado de medula óssea (mielograma)

Os mielogramas foram realizados na crista ilíaca posterior ou esterno, após assepsia e anestesia local, com coleta de, aproximadamente, 1ml de aspirado da medula óssea. Com o material foram realizados esfregaços em lâminas de vidro (em número de 6 ou mais) que, após coloração com Giemsa, foram utilizados para pesquisa de leishmânia.

4.3.1.2 Teste sorológico para leishmaniose

A amostra do soro do sangue do paciente foi analisada por teste imunocromatográfico para detecção da presença de anticorpos anti-Leishmânia spp.

por um antígeno recombinante k39 (“IT LEISH”, do laboratório BIO-RAD, Marnes-la-Coquette, França).

4.3.2 HIV

4.3.2.1 Teste rápido

A amostra foi analisada pelo Teste “HIV TRI LINE” k087 do laboratório Bioclin (Belo Horizonte, MG). Este é um teste imunocromatográfico que utiliza os antígenos recombinantes HIV-1 e HIV-2, que reagem com anticorpos presentes em amostras de soro, plasma e sangue total.

Quando a amostra foi positiva, ela foi re-testada com o “HIV TEST BIOEASY”, produzido pela *Standard Diagnostic Inc* (Hagal-Dong, República da Coreia). Este consiste num teste rápido de detecção, qualitativa, de anticorpos de todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos para HIV-1, incluindo subtipo O e HIV-2, simultaneamente, em soro, plasma e sangue total humano.

As amostras para o teste confirmatório foram encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN) e foram analisadas por método de quimioluminescência Liaison XL (DiaSorin, Saluggia, Itália). Se positiva é realizado o immunoblot rápido DPP HIV1/2 Biomanguinhos (Rio de Janeiro, Brasil).

4.4 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E BIÓPSIA DUODENAL E GÁSTRICA

Foi realizada endoscopia digestiva alta e biópsia do duodeno para pesquisa de *Leishmania*. Antes da realização da endoscopia, os pacientes foram submetidos à anestesia local da orofaringe com xilocaína spray. Em seguida, submetidos à analgesia e sedação com: Dolantina® (cloridrato de pepdina) e Dormonid® (midazolam). As endoscopias foram realizadas no próprio Hospital São José seguindo protocolo da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Em alguns pacientes, também, foram realizadas biópsias gástricas.

4.5 MATERIAL BIOPSIADO

Os fragmentos de mucosa duodenal foram, imediatamente, fixados em formol a 10% tamponados e encaminhados aos laboratórios de patologia conveniados ao Hospital São José (Biopse ou Argos). Após a inclusão em parafina, procederam-se os cortes com 4 micras de espessura e, em seguida, os fragmentos foram corados pela hematoxilina-eosina (HE) e submetidos à análise histopatológica por meio de microscópio óptico.

Nas biópsias que foram positivas, resgatamos os blocos de parafina nos laboratórios, com autorização e assinatura de fiéis depositários, para que replicássemos as lâminas no Departamento de Patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), para releitura dessas lâminas por dois patologistas. Foi determinada a intensidade do parasitismo em escore (1+ a 4+) e a intensidade e características do infiltrado inflamatório em leve, moderado e acentuado.

4.6 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E MORFOMÉTRICA

Imagens da mucosa duodenal e gástrica foram capturadas, usando um microscópio óptico Zeiss acoplado a uma câmara digital AxioCam ICc3. Foram fotografados 10 campos de cada mucosa com magnificação de 400x. A quantificação da carga parasitária foi feita utilizando o *Software* ImajeJ (NID), marcando o número de macrófagos parasitados/10 campos. Quatro níveis de parasitismo foram criados e estabelecidos:

- 1+: até 30 macrófagos parasitados;
- 2+: 31 a 70 macrófagos parasitados;
- 3+: 71 a 120 macrófagos parasitados;
- 4+: acima de 120 macrófagos parasitados.

O infiltrado inflamatório da mucosa duodenal foi avaliado, de maneira semiquantitativa, em três níveis da seguinte forma:

- 1+: infiltrado inflamatório leve;
- 2+: infiltrado inflamatório moderado;
- 3+: infiltrado inflamatório acentuado.

4.7 IDENTIFICAÇÃO DA ESPÉCIE DA LEISHMÂNIA

Foram retiradas 10 fatias do bloco de parafina (10micras) e realizadas extrações do RNA total dos tecidos. Realizou-se a síntese do DNA complementar (cDNA) com *kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription (Thermo Scientific)*. O produto do cDNA foi utilizado para a *Polimerase Chain Reaction (PCR)* utilizando os oligonucleotídeos (FOULET et al., 2007).

Os produtos amplificados na PCR foram purificados e sequenciados utilizando os mesmos oligonucleotídeos, pela metodologia de Sanger.

Os produtos sequenciados foram alinhados pelo programa SeqMan (DNASstar) e a sequência consenso pelo programa *on line* BLAST N disponível em: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), Fortaleza/CE, após o preenchimento dos dados na Plataforma Brasil e aprovado com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) n.º 55693616.2.0000.5044.

4.9 ANÁLISE DOS DADOS

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se os dados de cada variável analisada apresentavam-se com distribuição normal (dados paramétricos) ou não (não paramétricos). Os valores atípicos foram retirados (quando ocorreram) por não representarem aqueles resultados aos quais o estudo tinha o objetivo de generalizar (p-valor >0.05 para o teste de Shapiro-Wilk).

Os dados paramétricos foram analisados através do teste t de Student, para a comparação da média entre dois grupos e do teste de ANOVA *one-way*, para a comparação das médias em variáveis com mais de dois grupos. O pós-teste (*post-hoc*) para a ANOVA *one-way* foi definido a partir da análise da homogeneidade de variâncias através do teste de Levene. Caso houvesse homogeneidade de variâncias (p-valor $\geq 0,05$) foi definido como pós-teste para a ANOVA *one-way* o teste de

Tukey. Caso não houvesse homogeneidade de variâncias entre os dados (p -valor $<0,05$) foi definido como pós-teste para a ANOVA *one-way* o teste de Games-Howell.

Os dados não paramétricos foram analisados pelo teste de Manny-Whitney, para a comparação da média entre dois grupos e pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do pós-teste (*post-hoc*) de Dunn's, caso haja estas análises.

O teste de qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação em uma tabela de referência cruzada das variáveis clínicas *versus* a estratificação dos casos pela presença de parasitismo.

As medições foram expressas em média, seguida de porcentagem ou valores de máximo e mínimo. O nível de significância estatística utilizado foi de $p<0,05$ e todas as análises foram efetuadas com recurso do *software* SPSS para *Windows* (versão 20.0).

Após o preenchimento do formulário foi montado um banco de dados eletrônico (EXCEL) que possibilitou a análise estatística por meio do software GraphPad Prism, v. 4. Os dados foram apresentados em forma de figuras e tabelas.

5 RESULTADOS

No total foram incluídos 25 pacientes com diagnóstico de coinfeção HIV/LV com mucosa duodenal parasitada.

Deste total, 20% (5/25) eram do sexo feminino e 80% (20/25) do sexo masculino. A idade variou de 26 aos 66 anos, com a média de 43 anos (DP +-10,27). A idade mínima encontrada no sexo feminino foi de 35 anos e a máxima de 58 anos e para o sexo masculino 26 anos e 66 anos. O etilismo foi relatado em 69,6% (16/24) dos pacientes, tabagismo 58,3% (14/24) e uso de drogas ilícitas (cocaína, maconha e crack) em 17,4% (4/23). Vários pacientes relataram o uso combinado dessas substâncias. Em alguns prontuários não houve registro sobre o uso de drogas lícitas e/ou ilícitas (Tabela 1 e Apêndice A).

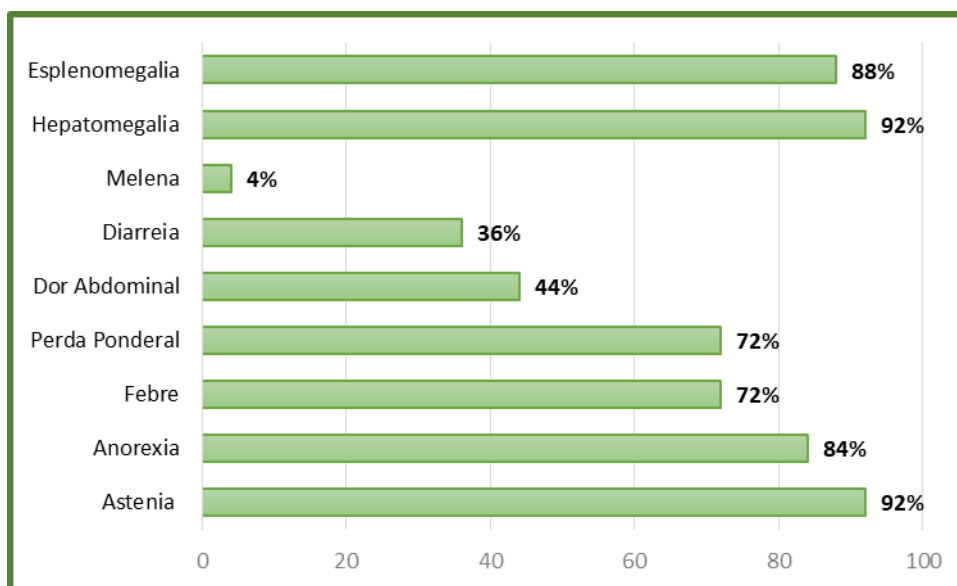
Tabela 1: Caracterização dos hábitos de vida dos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	N (%)
Idade	
Média	43,2 (± 10,27)
Mínimo – Máximo	(26 – 66)
Sexo	
Masculino	20 (80,0)
Feminino	5 (20,0)
Tabagismo	
Sim	14 (58,3)
Não	10 (41,7)
Etilismo	
Sim	16 (69,6)
Não	7 (30,4)
Drogas	
Sim	4 (17,4)
Não	19 (82,6)

Fonte: Pesquisa direta.

Os sintomas clínicos encontrados foram semelhantes na maioria dos pacientes: astenia (92%), anorexia (84%), febre (72%), perda ponderal (72%), dor abdominal (44%), diarreia (36%), melena (4%). A tosse foi um achado atípico nos quadros, sendo encontrada em 24% (6/25) dos pacientes. Os principais sinais encontrados no exame físico foram hepatomegalia (92%) e esplenomegalia (88%) (Figura 12 e Apêndice A).

Figura 12: Caracterização gráfica dos sinais e sintomas clínicos identificados nos pacientes inseridos no estudo.



Fonte: Pesquisa direta.

Alguns dos pacientes avaliados haviam apresentado outras comorbidades e infecções oportunistas prévias: 28% (7/25) já haviam sido internados por tuberculose, 12% (3/25) por toxoplasmose, 8% (2/25) por hepatite B e 4% (1/25) por criptococose, histoplasmose, sífilis e Sarcoma de Kaposi (Tabela 2 e Apêndice A).

Tabela 2: Caracterização das comorbidades e infecções oportunistas identificadas nos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	N (%)
Tuberculose	
Sim	7 (28,0)
Não	18 (72,0)
Toxoplasmose	
Sim	3 (12,0)
Não	22 (88,0)
Hepatite B	
Sim	2 (8,0)
Não	23 (92,0)
Histoplasmose	
Sim	1 (4,0)
Não	24 (96,0)
Criptococose	
Sim	1 (4,0)
Não	24 (96,0)
Sífilis	
Sim	1 (4,0)
Não	24 (96,0)
Sarcoma de Kaposi	
Sim	1 (4,0)
Não	24 (96,0)

Fonte: Pesquisa direta.

Os parâmetros hematológicos encontrados no início da internação mostraram uma grande variação (Tabela 3). A hemoglobina média foi de 8,0 g/dL, com mínima de 2,7 g/dL e máxima de 12,6 g/dL. Os leucócitos encontrados variaram de 940 a 9.980/mm³ (média de 3.420/mm³). Os linfócitos variaram de 151 a 1.805/mm³ (média de 694/mm³) e as plaquetas variaram de 40.000 a 325.000/mm³ (média de 125.880/mm³). Outros parâmetros podem ser vistos na Tabela 3 e no Apêndice A.

Tabela 3: Caracterização dos parâmetros laboratoriais dos pacientes inseridos no estudo.

Variável	Mean (Min – Máx)
Hemoglobina (g/dL)	8,0 (2,7 – 12,6)
Leucócitos (/mm ³)	3.420 (940 – 9.980)
Linfócitos (/mm ³)	694 (151 – 1.805)
Plaquetas (/mm ³)	125.880 (40.000 – 325.000)
Creatinina (mg/dL)	1,3 (0,6 – 4,2)
TGO (U/L)	40 (9 – 221)
TGP (U/L)	29 (2 – 171)

Fonte: Pesquisa direta.

O mielograma foi realizado em 64% (16/25) dos pacientes, sendo positivo em 81% (13/16), 2 amostras inadequadas e 1 com resultado negativo. O teste sorológico para leishmânia (k39) foi realizado em 64% (16/25) dos pacientes, positivo em 69% (11/16) dos realizados e negativo em 31% (5/16). Houve 1 paciente que apresentou resultado de k39 positivo, mas o mielograma foi negativo. O oposto também foi encontrado. Três pacientes apresentaram k39 negativos, mas a amostra do mielograma foi positiva para leishmânia. Para informações mais detalhadas vide Apêndice A.

Além da medula óssea e duodeno, foram encontrados amastigotas nas biópsias de estômago de 13 pacientes; esôfago de 1 paciente; cólon de 1 paciente e na pele de 2 pacientes, um dos quais, ao avaliar uma suspeita de Sarcoma de Kaposi encontrou acentuada quantidade de amastigotas.

Com relação ao estado imunológico, os dados mais recentes que puderam ser obtidos encontravam-se entre 2 anos antes há 6 meses após a data da biópsia duodenal. O número absoluto de linfócitos T CD4+ variou de 2 células a 530 células/mm³ (média de 113,78/mm³). A carga viral variou de indetectável a 693.809, com média de 72.278 cópias virais/mL (Tabela 4 e Apêndice A).

Tabela 4: Caracterização do estado imunológico nos 2 últimos anos antecedentes a biópsia há 6 meses após a coleta da biópsia duodenal dos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Média (Mín – Máx)
Linfócitos CD4 (/mm ³)	113,78 (2 – 530)
Linfócitos CD8 (/mm ³)	526,78 (49 – 1.406)
Relação CD4 / CD8	0,19 (0.01 – 0.64)
Carga Viral (Cópias / mL)	72278,19 (0,00 – 693809,00)

Fonte: Pesquisa direta.

Havia 17 pacientes com carga viral e linfócitos T CD4+, avaliados dentro de 3 meses da biópsia duodenal (12 dos quais foram obtidos no momento da internação na qual foi realizada a biópsia duodenal). O número absoluto de linfócitos T CD4+ destes variou de 2 células a 445 células/mm³ (média de 104,9/mm³; mediana de 92/mm³). Destes 17 pacientes, de acordo com os critérios do CDC 15 (88%), encontravam-se no estágio 3 da doença (CD4+ <200 cópias/mm³ ou doenças definidoras de AIDS) e 2 (12%), no estágio 2 da doença. Neste grupo, havia 4 pacientes com CV indetectável e níveis de LTCD4 abaixo de 100/mm³. A carga viral variou de indetectável a 229.293(média de 45.612 cópias virais/mL) (Tabela 5 e Apêndice A).

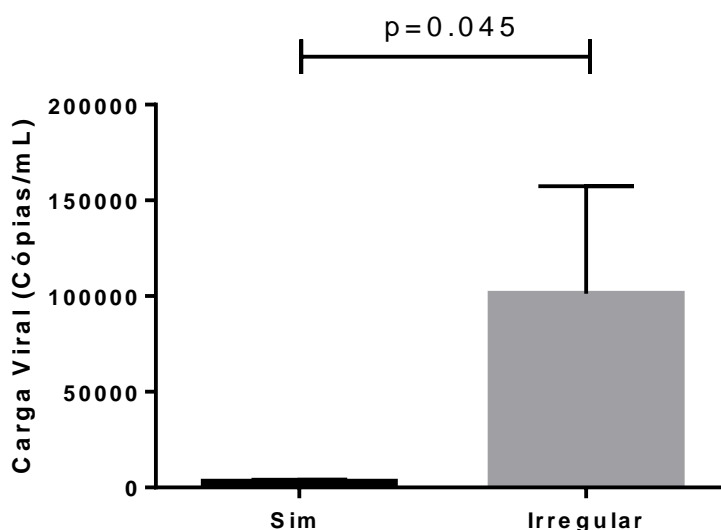
Tabela 5: Caracterização do estado imunológico no período máximo de 3 meses antecedentes à biópsia de 17 pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Média (Mín – Máx)
Linfócitos CD4 (/mm ³)	104,9 (2-445)
Linfócitos CD8 (/mm ³)	527,64 (49-1406)
Relação CD4 / CD8	0,18 (0.01-0.64)
Carga Viral (Cópias / mL)	45612,8 (0,00-299293,00)

Fonte: Pesquisa direta.

Em relação à terapia antirretroviral (TARV), 60% (15/25) dos pacientes faziam uso regular de TARV, 9 pacientes (36%) faziam uso irregular da TARV e 1 (4%) havia abandonado, completamente, o tratamento. Em relação aos 17 pacientes com exames imunológicos próximos à biópsia, podemos ver que houve correlação, estatisticamente, significativa entre o uso regular de TARV e o controle da carga viral neste grupo (p=0,045) (Figura 13 e Apêndice A)

Figura 13: Caracterização gráfica da associação do uso regular de TARV e a carga viral no grupo de 17 pacientes inseridos no estudo.



Fonte: Pesquisa direta.

Legenda:

a Teste t de Student. b Teste de Mann-Whitney. Valores em **negrito** significantes quando $p < 0.05$.

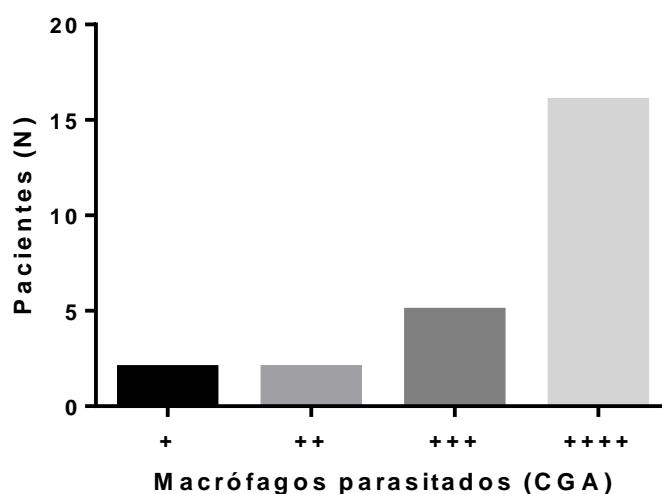
Dos 25 pacientes analisados, 7 (28%) foram diagnosticados com primo-infecção LV/HIV, durante a internação em que foi realizada a biópsia duodenal. Destes, somente 1 teve diagnóstico concomitante de HIV durante a internação. Os demais 18 pacientes (72%) já haviam sido tratados para LV, em algum momento anterior, variando de 1 tratamento (5/25), 2 (4/25), 3 (5/25) a 4 (4/25) tratamentos prévios. À exceção de 1 paciente que foi tratado com Antimoniato de N-metil glucamina, 20 foram tratados com anfotericina B lipossomal, 3 com anfotericina desoxicolato e 1 não chegou a iniciar o tratamento.

Em relação ao momento da biópsia, 10 (40%) foram realizadas antes do tratamento para LV, 8 (32%) em vigência do tratamento, 3 após finalização do tratamento (período que variou de 7 a 45 dias após o último dia do tratamento) e 4 estavam em uso profilático de anfotericina B lipossomal quinzenal.

As endoscopias mostraram aspectos macroscópicos normais em 44% (11/25) dos pacientes, espessamento vilositário focal ou difuso em 24% (6/25), um deles também possuía lesões violáceas compatíveis com sarcoma da Kaposi, enantema em 12% (3/25), 8% (2/25) tinham irregularidades apicais, outros 8% (2/25) nodularidade focal ou difusa e 4% (1/25) com atrofia de pregas (Apêndice A).

Foi observado um espectro de achados morfológicos nas biópsias de duodeno, principalmente em relação ao número de macrófagos parasitados na lâmina própria e ao infiltrado inflamatório (Figura 14 e Apêndice A). Em 2 (8%) pacientes foram encontrados 30 ou menos macrófagos parasitados por 10 campos de grande aumento (CGA) (Figura 15), em 2 (8%) foram encontrados entre 31 e 70 macrófagos parasitados/10CGA (Figura 16), em 5 (20%) foram encontrados entre 71 e 120 (Figura 17) e em 16 (64%) acima de 120 macrófagos parasitados/10CGA (Figura 18).

Figura 14: Caracterização gráfica da distribuição do parasitismo dos pacientes inseridos no estudo.



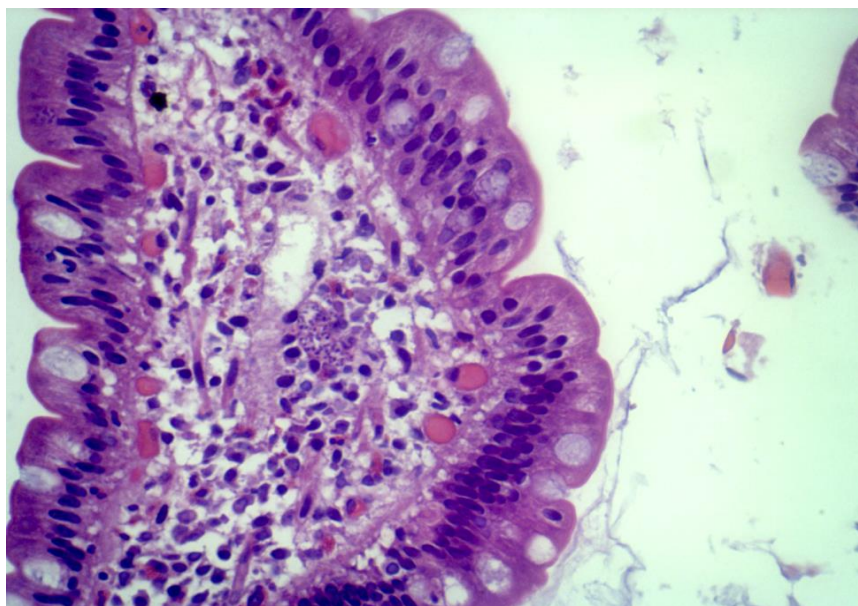
Fonte: Pesquisa direta.

Figura 15: Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo + (0 a 30 macrófagos parasitados).



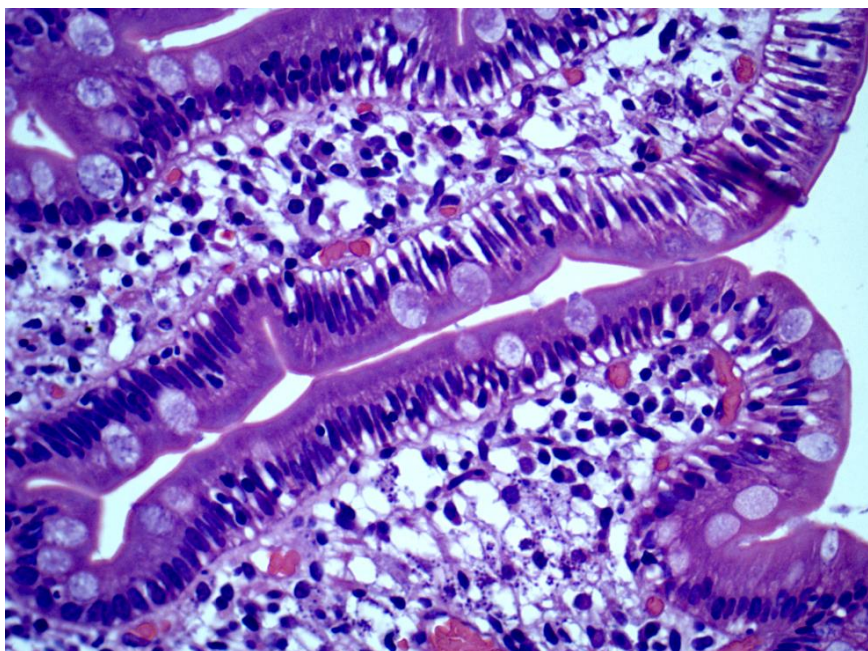
Fonte: Acervo da pesquisadora.

Figura 16: Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo ++ (31 a 70 macrófagos parasitados).



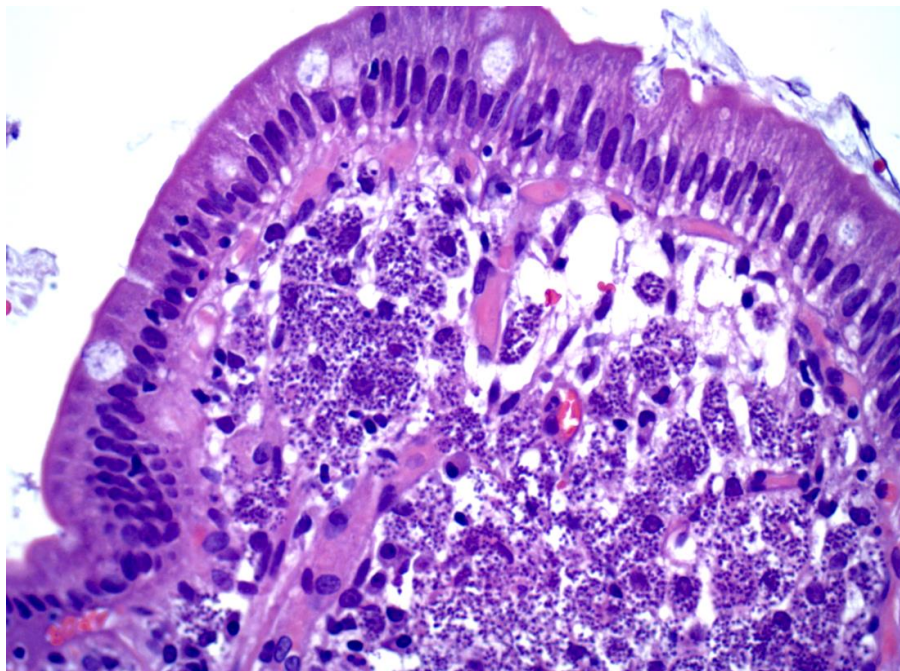
Fonte: Acervo da pesquisadora.

Figura 17: Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo +++ (71 a 120 macrófagos parasitados).



Fonte: Acervo da pesquisadora.

Figura 18: Representação microscópica da biópsia de paciente com parasitismo ++++ (mais de 120 macrófagos parasitados).



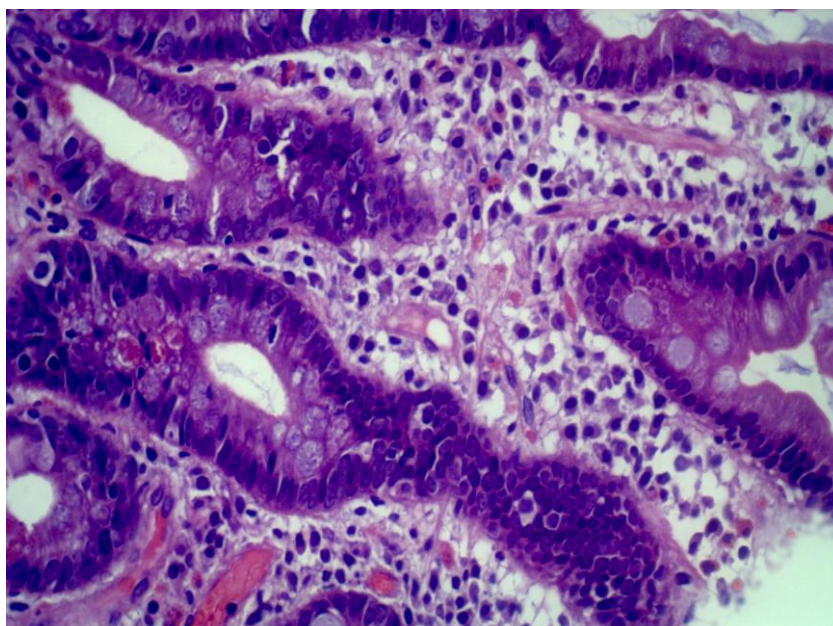
Fonte: Acervo da pesquisadora.

Observou-se que nos 3 pacientes que realizaram a biópsia após o término do tratamento (7 a 45 dias após o último dia do tratamento) o parasitismo encontrado foi de 3 e 4+ e que 87% dos pacientes (7/8) que já haviam começado tratamento, também, apresentaram um parasitismo elevado (3 a 4+).

Quanto ao infiltrado inflamatório da mucosa duodenal, variou de infiltrado inflamatório leve, em 17 pacientes (68%), com predomínio de linfócitos, seguido de macrófagos (Figura 19); 5 (20%) com infiltrado inflamatório moderado, com predomínio de macrófagos, seguido de plasmócitos (Figura 20); e 3 (12%) com infiltrado inflamatório acentuado, com predomínio de macrófagos e linfócitos (Figuras 21). Destaca-se que em nenhuma biópsia foi identificada neoplasia ou outros agentes infecciosos (*Giardia*, *Cryptosporidium*).

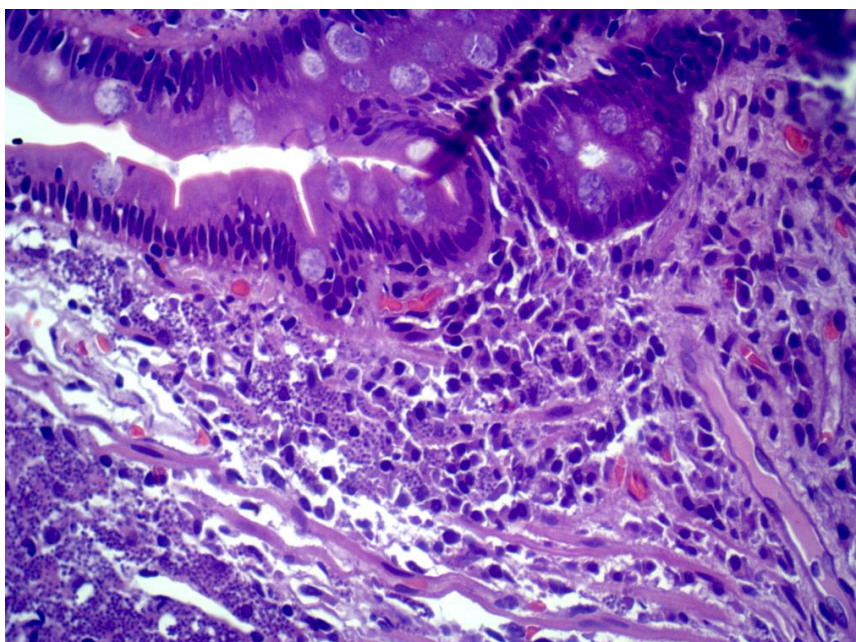
Os pacientes que já haviam apresentado mais de 2 tratamentos para LV (13/25) já tinham, pelo menos, 3 anos de diagnóstico de HIV (média de 6,8 anos de HIV). A intensidade do parasitismo encontrada nesse grupo foi, predominantemente, 4+ (9 dos 13 pacientes).

Figura 19: Representação microscópica da presença de infiltrado inflamatório leve em amostra de biópsia de paciente com parasitismo.



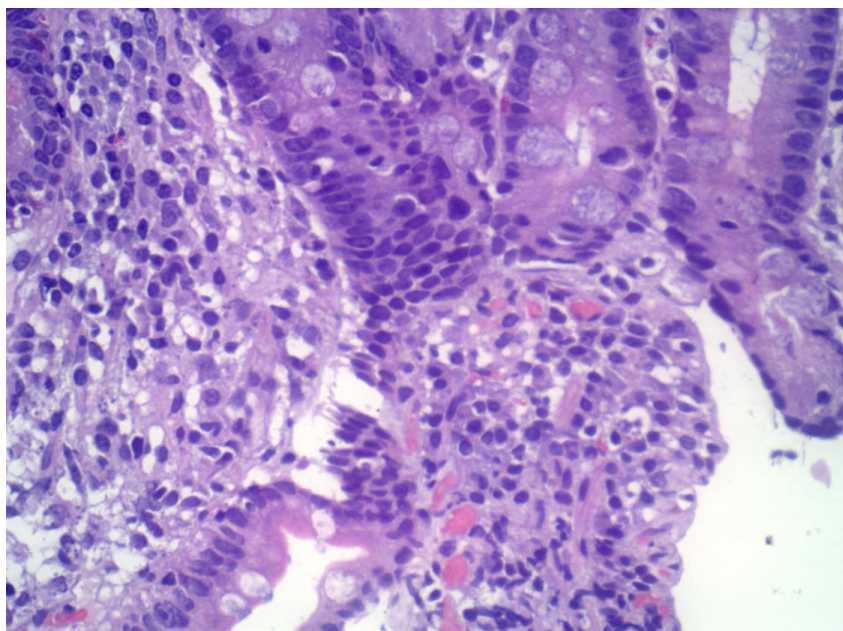
Fonte: Acervo da pesquisadora.

Figura 20: Representação microscópica da presença de infiltrado inflamatório moderado em amostra de biópsia de paciente com parasitismo.



Fonte: Acervo da pesquisadora.

Figura 21: Representação microscópica da presença de infiltrado inflamatório acentuado em amostra de biópsia de paciente com parasitismo.



Fonte: Acervo da pesquisadora.

Ao analisar a associação entre o parasitismo e o tempo de HIV, em anos ($p=0,249$) e o parasitismo e tempo de infecção por LV (1º diagnóstico) ($p=0,837$), não houve significância estatística (Tabela 6 e Apêndice A).

Tabela 6: Caracterização da associação do tempo de HIV (anos) e o tempo de LV (1º diagnóstico) com parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Parasitismo				p-valor
	+	++	+++	++++	
	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	
Tempo de HIV (anos)	10 (9-10)	5 (3-6)	4 (0-9)	6 (0-12)	0.249a
Tempo de Leishmaniose Visceral	4 (0-8)	1 (0-2)	1,8 (0-4)	2,5 (0-8)	0.837b

Fonte: Pesquisa direta.

Legenda:

a. Teste Análise de Variância (ANOVA). b. Teste de Kruskal-Wallis.

Valor de significância se $p < 0.05$.

Analisando-se uma possível associação entre os níveis de parasitismo e a intensidade do infiltrado inflamatório, não foi encontrada significância estatística ($p=0,263$) (Tabela 7 e apêndice A).

Tabela 7: Caracterização da associação do parasitismo (+) e da intensidade do Infiltrado Inflamatório nos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Parasitismo				p-valor*
	+	++	+++	++++	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Infiltrado Inflamatório					
Leve (+)	2 (11,8)	2 (11,8)	3 (17,6)	10 (58,8)	0.217
Moderado (+)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	
Acentuado (+)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	

Fonte: Pesquisa direta.

Legenda:

* Teste de Qui-quadrado de Pearson. Valos significante se $p < 0.05$.

Pesquisou-se uma associação entre a intensidade do parasitismo e os principais sinais e sintomas clínicos (astenia, anorexia, perda ponderal, febre, calafrios, dor abdominal, diarreia, melena, hepatomegalia e esplenomegalia), porém não houve significância estatística (Tabela 8 e Apêndice A).

Tabela 8: Caracterização da associação dos sinais e sintomas clínicos e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Parasitismo				p-valor*
	+	++	+++	++++	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Astenia					
Sim	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	14 (87,5)	0.748
Não	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	
Anorexia					
Sim	2 (100,0)	1 (50,0)	5 (100,0)	13 (81,3)	0.350
Não	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	
Perda ponderal					
Sim	2 (100,0)	1 (50,0)	4 (80,0)	11 (68,8)	0.682
Não	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (20,0)	5 (31,3)	
Febre					
Sim	2 (100,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	13 (81,3)	0.073
Não	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (40,0)	3 (18,8)	
Calafrios					
Sim	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	5 (33,3)	0.199
Não	0 (0,0)	2 (100,0)	3 (60,0)	10 (66,7)	
Dor abdominal					
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (40,0)	8 (53,3)	0.966
Não	1 (50,0)	1 (50,0)	3 (60,0)	7 (46,7)	

(Continuação)

Variáveis	Parasitismo				p-valor*
	+	++	+++	++++	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Diarreia					
Sim	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (60,0)	5 (31,3)	0.440
Não	2 (100,0)	1 (50,0)	2 (40,0)	11 (68,8)	
Melena					
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0.900
Não	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	15 (93,8)	
Hepatomegalia					
Sim	1 (50,0)	2 (100,0)	4 (80,0)	16 (100,0)	0.062
Não	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Esplenomegalia					
Sim	1 (50,0)	2 (100,0)	4 (80,0)	15 (93,8)	0.283
Não	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (6,3)	

Fonte: Pesquisa direta.

Legenda:

* Teste de Qui-quadrado de Pearson. Valor significativo se $p < 0.05$.

O estudo estatístico da associação dos parâmetros laboratoriais (hemoglobina, contagem de leucócitos, linfócitos e plaquetas, creatinina e transaminases) e da intensidade do parasitismo duodenal não foi significativo (Tabela 9 e Apêndice A).

Tabela 9: Caracterização dos parâmetros laboratoriais e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.

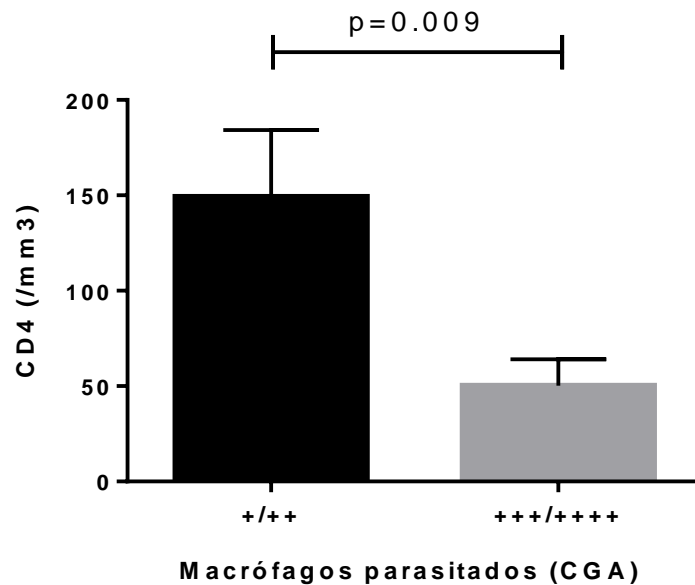
Variáveis	Parasitismo				p-valor*
	+	++	+++	++++	
	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	
Hemoglobina (g/dL)	6 (6-6)	8 (6-9)	7 (7-9)	9 (2,7-12,6)	0.294 ^a
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	2050 (940-3160)	4795 (2370-7220)	4358 (1900-9980)	3127 (1090-9460)	0.505 ^b
Linfócitos (mm ³)	854 (580-1128)	1163 (520-1805)	604 (249-1219)	641 (151-1730)	0.505 ^b
Plaquetas (/uL)	109470 (61000-163000)	112250 (106000-118000)	110391 (40000-202000)	129458 (47000-325000)	0.300 ^b
Creatinina (mg/dL)	1 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-3)	1 (1-4)	0.545 ^b
TGO (U/L)	15 (9-21)	21 (11-31)	35 (25-50)	49 (12-221)	0.20 ^b
TGP (U/L)	21 (15-27)	11 (6-16)	24 (12-32)	35 (2-171)	0.597 ^b

Fonte: Pesquisa direta.

Legenda: ^a Teste Análise de Variância (ANOVA). ^b Teste de Kruskal-Wallis. Valor de significância se $p < 0.05$.

Avaliando o grupo dos 17 pacientes, com carga viral e LCD4 até 3 meses antes da biópsia, encontramos associação, estatisticamente, entre o número de células T CD4+ e a intensidade do parasitismo duodenal ($p= 0,009$). Neste grupo, 59% (10/17) dos pacientes tinham parasitismo de 4+, e 90% (9/10) tinham LCD4 abaixo de $100/\text{mm}^3$ (Figura 22 e Apêndice A).

Figura 22: Representação gráfica da associação do número de Linfócitos T CD4+ (mm^3) e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.



Fonte: Pesquisa direta.

Sobre o desfecho dos pacientes, quando estudado se havia relação entre a intensidade do parasitismo e o óbito dos pacientes, não encontramos associação significativamente estatística ($p= 0,541$) (Tabela 10 e Apêndice A).

Tabela 10: Caracterização da associação entre o óbito e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Parasitismo				p-valor*
	+	++	+++	++++	
	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	Média (Mín-Máx)	
Óbito					
Sim	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (20,0)	8 (50,0)	0.541
Não	2 (100,0)	1 (50,0)	4 (80,0)	8 (50,0)	

Fonte: Pesquisa direta.

Legenda:

* Teste de Qui-quadrado de Pearson. Valor de significância se $p < 0.05$.

Dos 25 pacientes houve documentação de óbito em 10 (Apêndice B), 4 dos quais (16%) evoluíram com óbito no período da internação em que foi realizada a biópsia duodenal. Todos já haviam tido 2 ou mais internações prévias por LV, alto grau de parasitismo duodenal (4+), 3 com infiltrado inflamatório leve e 1 com infiltrado inflamatório acentuado. Apenas 1 destes pacientes fazia uso, regular, de TARV e uso profilático de anfotericina B lipossomal (Tabela 11).

Tabela 11: Caracterização da associação entre o óbito e a intensidade do parasitismo duodenal nos pacientes inseridos no estudo.

Casos	Causa do Óbito	N.º de Recidivas	Último Calazar (meses)	Parasitismo	IF	Profilaxia Para Calazar	CD4+/mm ³	CV Cópias/mL
1	IR	2	1	++++	+	Não	3	299.293
2	IR	4	3	++++	+++	Não	24	10.138
3	CS	3	8	++++	+	Sim	4	--
4	FMO	2	40	++++	+	Não	--	--

Fonte: Pesquisa direta.

Legenda:

IF: Infiltrado Inflamatório; IR: Insuficiência Respiratória; CS: Choque Séptico; FMO: Falência Múltipla de Órgãos

6 DISCUSSÃO

A atual expansão da LV nos territórios brasileiros representa uma preocupação clínica e epidemiológica para as autoridades de Saúde Pública e profissionais de Saúde, principalmente pela complexidade associada ao seu controle e manejo clínico (LUZ et al., 2018).

Apesar de ter grande importância epidemiológica no contexto brasileiro, o Estado do Ceará possui poucos dados, locais, publicados sobre as características da LV em pacientes coinfectados pelo HIV (HENN et al., 2018).

Neste contexto, buscou-se avançar nesta proposta, avaliando-se os aspectos clínicos de um total de 25 pacientes coinfectados HIV/LV e com resultado de biópsia duodenal positiva para amastigotas em um hospital terciário do Estado do Ceará.

O estudo de Fontoura et al. (2018), que ao revisar dados demográficos mundiais relacionados à coinfeção HIV/LV, incluindo relatos de pacientes de 1994 a 2014, mostrou que a prevalência é maior em homens (86% ou 1.007/1.171) pacientes em praticamente todas as coortes disponíveis, com idade média de 34 anos, é exemplo de literatura científica que corrobora a ocorrência do predomínio dos dados de coinfeções em homens (80%, 20/25), com média de idade de 43,2 anos, quanto aos aspectos sociais verificada em nosso estudo.

Além disto, Daher et al. (2009) e Fontoura et al. (2018) avaliaram 15 pacientes no Hospital São José, com a coinfeção HIV/LV entre os anos 2003 e 2007, sendo 86,6% do sexo masculino, com idade média de 38,8 anos. Estes dados nos indicam que é necessário chamar atenção para esta população, mostrando que homens na idade entre 34 a 43 anos apresentam um risco maior de ter coinfeções, como LV.

Em relação aos hábitos de vida, observamos uma proporção de etilismo de 69,6%, seguido por tabagismo (58,3%) e de 17,4% de uso de droga ilícitas nos casos avaliados.

Semelhantemente aos nossos achados, Henn et al. (2018), estudaram 81 pacientes coinfectados do Hospital São José no período de 2010 a 2013 e observaram, também, uma prevalência do uso de álcool em 53,1% dos pacientes,

seguidos por tabagismo em 40,7%, percentuais menores que o encontrado por nós e drogas ilícitas em 21%, destacando-se o consumo de cocaína, crack e maconha.

Dos sinais e sintomas clínicos mais prevalentes no presente estudo foi possível identificar, com maior frequência, quadros de astenia, hepatomegalia, esplenomegalia, menor frequência de febre e de tosse e semelhantes incidências de perda ponderal e diarreia (Figura 12).

Viana et al. (2017), estudaram 61 pacientes coinfectados HIV/LV em um hospital de doenças infecciosas de referência em São Luís, ESTADO do Maranhão, encontraram como sintomas mais comuns a perda ponderal (89%), a astenia (85%), febre (80%), hepatomegalia e esplenomegalia (79%), palidez cutâneo-mucosa (72%) e diarreia (67%).

Os sinais e sintomas mais comuns no estudo de Fontoura et al. (2018) foram: febre (87%), esplenomegalia (77%), astenia (76%), perda ponderal (7,3%), anemia/palidez (64%), hepatomegalia (53%), tosse (53%) e diarreia (39%).

Enfatiza-se que a diarreia e a tosse, comorbidades identificadas na casuística deste estudo, não são sintomas típicos da LV clássica, podendo induzir em erro do raciocínio diagnóstico no quadro clínico dos pacientes coinfectados (HENN et al., 2018).

Além desta informação, convém ressaltar que um dado não mencionado nos outros estudos e encontrado no nosso estudo foi a presença de dor abdominal em 44% dos casos avaliados. Destaca-se que a dor abdominal também não é típica de LV clássica, especulando-se que ocorra devido à presença de parasita no TGI.

Em relação ao estudo de Souza et al (2012) que, ao analisar 27 pacientes coinfectados HIV/LV no período de 2000 a 2005, de dois hospitais de referência de doenças infecciosas em Belo Horizonte, Minas Gerais, encontraram: hemoglobina média de 8,4 g/dL, média dos leucócitos de 2.341/mm³ e média das plaquetas de 142.148/mm³, com níveis de leucócitos (média de 3.420/mm³), e plaquetas (média de 125.880/mm³), na comparação entre os parâmetros hematológicos, encontrou-se similaridade com nossos estudos.

Contudo é importante destacar que as observações de Távora, Nogueira e Gomes (2015) que avaliaram os parâmetros de 42 pacientes com a coinfeção HIV/LV do Hospital São José, no período de 2010 a 2012, identificaram uma média

de 7,8g/dL de hemoglobina, um perfil de leucometria médio de $1.756/\text{mm}^3$ e uma contagem de plaquetas média de $62.792/\text{mm}^3$, se diferem do presente estudo.

Descritos por Cota et al (2013) como de alcance de sensibilidade de 46,6% para o teste k39 em pacientes coinfectados, os testes sorológicos do presente estudo encontraram uma positividade superior (69,0%) nos pacientes coinfectados.

A literatura demonstra que em contraste com pacientes imunocompetentes, nos pacientes coinfectados, os testes sorológicos apresentam baixa sensibilidade, não devendo ser utilizados como critério, isolado, para descartar o diagnóstico de LV. Os achados desta pesquisa não isentam a realização de outros exames diagnósticos, visto que 31,0% dos casos encontravam-se negativos e possuíam o diagnóstico de LV (BRASIL, 2015).

Sobre o estado imunológico, os pacientes estudados apresentaram uma imunossupressão profunda, com mediana de LTCD4 de 92 células/ mm^3 , similar à maioria dos dados publicados, com a mediana da contagem de LTCD4 de 89 células/ mm^3 (FONTOURA et al., 2018).

Destaca-se que nos pacientes com HIV, a Leishmaniose promove uma convivência simbiótica, o que gera um aumento na carga do HIV, e leva a um decréscimo mais rápido na contagem de células LTCD4 e progressão clínica para a AIDS. Esse achado e outros fatores do próprio vírus podem desempenhar um papel importante na linfopenia mais grave, nessa população coinfectada (ALVAR et al., 2008).

Dos 17 participantes que analisou-se a contagem de LTCD4, 14 encontravam-se abaixo de $200/\text{mm}^3$, apesar da alta frequência de uso de TARV (72%, 11/14). Neste grupo, havia 4 pacientes com CV indetectável e níveis de LTCD4 abaixo de $100/\text{mm}^3$. Em pacientes coinfectados observa-se este fenômeno de significativa redução da carga viral, com persistência de baixos níveis de linfócitos T CD4+, mesmo com o tratamento específico para ambas as doenças (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010; SANTOS-OLIVEIRA et al., 2010).

A taxa de letalidade do nosso estudo foi de 16,0%, consistente com taxa de letalidade de 19,0% (132/707) mostrada por Fontoura et al. (2018).

Em um estudo com pacientes diagnosticados com LV no Estado de São Paulo, entre 1999 e 2010, a comparação entre pacientes coinfectados HIV/LV e

pacientes somente com LV mostrou taxa de letalidade de 24,2% versus 8,2% (SILVA, 2013).

Entende-se que as taxas de falha de tratamento, recidiva e mortalidade são, usualmente, superiores em pacientes coinfectados que nos casos HIV negativos (RITMEIJER et al., 2011).

Entre os principais fatores de risco para um mau prognóstico da LV estão à infecção pelo HIV, presença de sangramento e episódio prévio de LV (COTA et al., 2014).

A relação entre coinfecção por HIV/LV e letalidade por LV deve ser mais bem estudada, pois não é certo se há piora dos riscos associados à doença em si ou se leva a morte por outras infecções oportunistas (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990).

Estes achados reforçam a ideia de que a letalidade relacionada à LV é uma grande preocupação atual e ressaltam a necessidade de melhorar o diagnóstico e o manejo dos pacientes, incluindo a triagem da infecção pelo HIV (LUZ et al., 2018).

Um estado, gravemente imunocomprometido, de um paciente coinfectado por HIV/LV poderia impedir a destruição do parasita e contribuir para uma maior predisposição para recaídas frequentes. A imunodeficiência causada pelo HIV facilita a multiplicação do parasita e reduz, ainda mais, as taxas de cura através de tratamentos convencionais (ALBUQUERQUE et al., 2014).

Nosso estudo mostrou que 72% dos pacientes já haviam realizado de 1 a 4 tratamentos prévios para LV e 40% haviam sido tratados para LV, há menos de 1 ano.

Silva et al. (2013) encontraram uma taxa de recidiva de 10,5% em pacientes coinfectados e 1,8% nos pacientes apenas com LV.

Por outro lado, Fontoura et al. (2018), encontraram uma taxa de recorrência de 20% (231/1140).

Durante o acompanhamento ambulatorial no Hospital São José foi visto que alguns pacientes foram diagnosticados encontrando o parasita, acidentalmente, em outros tecidos (linfonodo, ao investigar tuberculose; amostras de biópsia do estômago e do duodeno, após realizar endoscopias ao investigar sintomas digestivos

persistentes), mesmo em pacientes que haviam feito o tratamento completo preconizado pelo Ministério da Saúde (HENN et al., 2018).

Sabe-se que em pacientes coinfectados HIV/LV, outros órgãos, não pertencentes ao sistema fagocítico-mononuclear, podem ser envolvidos com maior frequência, tais como o acometimento do trato gastrointestinal e respiratório (BRASIL, 2015).

Estes achados, muitas vezes, surpreenderam os médicos responsáveis pelo atendimento ao paciente visto que, na maioria dos casos, a LV não era uma forte hipótese diagnóstica, levando a conjecturar que o tratamento não diminui a carga parasitária da LV e que alguns sítios (como o duodeno) permanecem persistentemente parasitados, talvez explicando a alta taxa de recidivas e/ou recrudescências da doença.

Quando avaliamos as endoscopias, uma mucosa duodenal normal foi encontrada em 44% dos pacientes (11/25), 8 (72%) dos quais apresentavam alto grau de parasitismo (graus 3+ e 4+; vide Apêndice A). Dentre os relatos na literatura de pacientes coinfectados com parasitismo duodenal, os achados endoscópicos foram similares.

Laguna et al. (1994) encontraram mucosa normal em 4 dos 5 pacientes avaliados.

Hofman et al. (2000) demonstraram 2 pacientes com mucosa duodenal macroscopicamente normal. A duodenite foi encontrada em 1 dos 5 pacientes estudados por Laguna et al. (1994), em 1 paciente descrito por Alonso et al. (1997) e em 1 paciente no grupo estudado por Hofman et al. (2000). Achados com mucosas esbranquiçadas já foram anteriormente descritas por Kostiuk et al. (2006) e por Martínez et al. (2009). Isto reforça a observação de que uma endoscopia digestiva alta, de aspecto normal não exclui o parasitismo por LV, sendo imprescindível a realização de biópsia.

Com relação à morfologia microscópica do intestino delgado da infecção por HIV, observou-se a presença de atrofia relativa de vilos sem hipertrofia das criptas em algumas das biópsias, achado diferente dos da literatura, onde se descreveu atrofia parcial de vilos sem alongamento pronunciado das criptas (ZEITZ et al., 1998).

Em pacientes coinfectados com microsporídio sem uso de TARV, houve hipertrofia de criptas e atrofia de vilos do intestino delgado. Porém uma grande limitação foi a variabilidade na orientação dos fragmentos das biópsias que impediu a realização de estudo mais detalhado da altura das vilosidades e do comprimento das criptas (BATMAN et al., 2014).

Ribeiro (2003), estudando 17 biópsias de crianças com LV em 2003, no Estado do Ceará, revelou que o infiltrado inflamatório apresentou graus variáveis de celularidade na lâmina própria, variando de leve a moderado e presença de macrófagos parasitados em 29% (5/17) das biópsias. Nosso estudo identificou um percentual de 88,0% das biópsias com infiltrados leve a moderado.

Na maioria dos pacientes estudados, houve intenso parasitismo em 64% (acima de 120 macrófagos parasitados/10CGA). O parasitismo de 3+ e 4+ foi encontrado, mesmo em pacientes que realizaram a biópsia após o término do tratamento (7 a 45 dias após o último dia do tratamento) e 87% dos pacientes que já haviam começado tratamento também apresentaram um parasitismo elevado (3+ e 4+).

Ao associarmos os LTCD4 com a intensidade do parasitismo concluímos que, quanto menor o LTCD4, maior o parasitismo duodenal ($p= 0,009$). Entretanto, com as demais variáveis (sintomatologia clínica, exames laboratoriais, tempo de HIV, carga viral, uso de TARV, coinfeções, óbito, intensidade do infiltrado inflamatório), não houve associação, estatisticamente significativa, com a ressalva de que nossa amostra foi, somente, de 25 pacientes.

Sabe-se que o TGI é, frequentemente, acometido por infecções oportunistas e malignidades, durante o curso da infecção por HIV, podendo levar à sintomatologia gastrointestinal, mesmo na ausência de infecções intestinais secundárias (ZEITZ et al., 1998).

Entende-se que a mucosa intestinal é um dos alvos da infecção por HIV, tendo como células-alvo principais LTCD4 da lâmina própria, que expressam CXCR4 e CCR5, receptores necessários para a entrada do vírus (KOTLER, 2005).

No início da doença há perda inicial desproporcional de LTCD4 na lâmina própria intestinal em comparação ao sangue periférico (SCHNEIDER et al., 1995).

Xu, Wang e Veazey (2013) revisaram diversos aspectos da imunologia das mucosas na infecção pelo HIV. Observou-se que a perda dos LTCD4 da lâmina própria e o desequilíbrio da homeostase imune pela infecção pelo HIV podem resultar em respostas imunes alteradas a antígenos, alterações na microflora bacteriana intestinal e aumento da translocação microbiana. Na infecção crônica por HIV há ativação imune sistêmica, exaustão de clones de linfócitos T e B, aumento da frequência de células T apoptóticas e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-apoptóticas. Estes achados, combinando as alterações do tecido linfoide associado a mucosa gastrointestinal, limitam a reconstituição imune, mesmo após início da TARV.

Acredita-se que exista uma relação, simbiótica, entre a leishmânia e o HIV com as seguintes hipóteses: 1) a leishmânia estimula ativação crônica do sistema imune, aumenta a produção de HIV-1 e leva a uma progressão mais rápida para AIDS; 2) a imunossupressão causada pelo HIV pode levar à multiplicação acelerada dos amastigotas; a função fisiológica dos macrófagos e células dendríticas em coinfectados está alterada, com aumento da produção de moléculas imunomoduladoras (como TGF- β); e 3) a infecção pelo HIV está associada à produção de citocinas TH2 (GARG et al., 2009; OKWOR; UZONNA, 2013).

Foi observado um menor número de LTCD4 e LTCD8 virgens e um maior número absoluto de linfócitos T reguladores (inibitório da resposta imune) em pacientes com HIV/LV em comparação com pacientes HIV positivos sem coinfecção HIV/LV, o que poderia contribuir para a persistência residual de parasitas, mesmo após tratamento, aumentando desta maneira, as recidivas (VALLEJO et al., 2015).

Postulou-se que a infecção por leishmânia nunca é completamente eliminada do hospedeiro infectado. Podemos hipotetizar que, em pacientes coinfectados, a acentuada depleção de LTCD4 no intestino delgado torna esta localização um sítio propício para persistência da leishmânia, explicando as altas taxas de recidivas encontradas nesta população. Assim, um paciente coinfectado com biópsia duodenal positiva para leishmânia está sob grande risco de recidivas, devendo ter acompanhamento mais frequente, só devendo ter alta do tratamento após certificação de eliminação do parasita do TGI (OKWOR; UZONNA, 2013).

Nosso estudo foi sujeito a algumas limitações. O tamanho da amostra foi pequeno (25 pacientes) o que restringiu nossa análise multivariada. Os dados

epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foram coletados, retrospectivamente, dos prontuários médicos em um hospital de referência e embora tenha sido tomado o maior cuidado no processo de coleta, alguns dados (especialmente clínicos) podem não ter sido registrados no prontuário do paciente, alguns exames não foram realizados (k39 e mielograma) e alguns dos pacientes não estavam com exames imunológicos atualizados, dificultando a análise dos dados de todos esses pacientes e associando ao parasitismo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coinfeção HIV/LV é um problema de Saúde Pública emergente e complexo devido às altas taxas de recidiva e mortalidade, especialmente, em adultos jovens, do sexo masculino.

Esta é a primeira série descritiva das características da mucosa duodenal e do parasitismo duodenal em pacientes coinfectados HIV/LV em Fortaleza, Brasil, algo inédito na literatura da coinfeção HIV/LV

A partir dos resultados foi possível concluir que o envolvimento duodenal é um sítio frequentemente acometido pela Leishmânia, mostrando-se um possível santuário em pacientes com a coinfeção HIV/LV, e este pode ser um dado relevante para definir o tempo de tratamento desses pacientes, devendo-se reformular a duração, dosagem e/ou os próprios fármacos utilizados nos pacientes coinfectados HIV/LV com parasitismo em outros órgãos investigados.

A taxa de morbidade e recidivas do nosso estudo, que foi maior que as descritas na literatura, evidenciando a dificuldade de cura desses pacientes coinfectados.

A contagem de LTCD4 se correlacionou com o parasitismo intestinal. A maioria dos pacientes coinfectados apresentou imunossupressão grave (LTCD4 < 200 células/mm³) e observou-se que quanto menor o LTCD4 maior o parasitismo duodenal.

A Leishmânia encontrava-se presente nos macrófagos, ao nível da mucosa duodenal dos pacientes coinfectados HIV/LV, e 64% apresentaram intenso parasitismo (acima de 120 macrófagos/CGA), mesmo quando já inicializado ou finalizado tratamento convencional.

As alterações inflamatórias não se alteraram com o grau de parasitismo, portanto, uma mucosa duodenal macroscopicamente normal não descarta a possibilidade de parasitismo intestinal

Nossos resultados contribuirão para aumentar nosso conhecimento sobre as infecções por HIV/LV, as quais podem ser utilizadas para implementar estratégias de tratamento e controle dessas doenças.

REFERÊNCIAS

AKHOUNDI, Mohammad; KUHLS, Katrin; CANNET, Arnaud; VOTÝPKA, Jan; MARTY, Pierre; DELAUNAY, Pascal; SERENO, Denis. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v.10, n.3, e0004349, mar. 2016.

ALBUQUERQUE, Leonardo Cordenonzi Pedroso de; MENDONÇA, Iatan Rezende; CARDOSO, Polyana Nascimento; BALDAÇARA, Leonardo Rodrigo; BORGES, Yrlena Regina Machado Mescouto; BORGES, Joelma da Costa; PRANCHEVICIUS, Maria Cristina da Silva. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 47, n. 1, p. 38-46, Jan./Feb. 2014.

ALENCAR, J. E.; NEVES, J. ; DIETZE, R. Leishmaniose visceral (Calazar). In: VERONISI, Ricardo. (Ed.). **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kooogan, 1991. p. 706-717. 1082p.

ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, Priscilla; SANTOS-OLIVEIRA, Joanna Reis; DORVAL, Maria Elizabeth Cavalheiros; DA-COSTA, Francisco das Chagas Brandão; PEREIRA, Gracy Regina Oliveira Leite; CUNHA, Rivaldo Venâncio; PANIAGO, Anamaria Mello Miranda; DA-CRUZ, Alda Maria. 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, Aug. 2010.

ALONSO, María José; MUÑOZ, Elisa; PICAZO, Ana; ABAD, Mar M.; GÓMEZ, F. Ponce; ROLDÁN, Manuel Belen; LAGUNA, Fernando Rodríguez; PAZ, José I.; LÓPEZ-BRAVO, Antonio. Duodenal leishmaniasis diagnosed by biopsy in two HIV-positive patients. **Pathology – Research and Practice**, Stuttgart, v. 193, n. 1, p. 43-47, 1997.

ALVAR, Jorge; APARICIO, Pilar; ASEFFA, Abraham; DEN BOER, Margaret; DEDET, Jean-Pierre; GRADONI, Luigi; TER HORST, Rachel; LÓPEZ-VÉLEZ, Rogelio; MORENO, Javier. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington DC, v.21, n.2, p.334–359, Apr. 2008.

ALVAR, Jorge; CAÑAVATE, Carmen; GUTIÉRREZ-SOLAR, B.; JIMÉNEZ, Maribel; LAGUNA, Fernando; LÓPEZ-VÉLEZ, Rogelio; MOLINA, Ricardo; MORENO, Javier. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, D.C., v.10, n.2, p.298-319, abr. 1997.

ALVAR, Jorge; VÉLEZ, Iván D.; BERN, Caryn; HERRERO, Mercé. et al. Leishmaniasis: worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS ONE**, San Francisco, v.7, n.5, e35671, 2012.

ANVERSA, Lais; TIBURCIO, Monique Gomes Salles; RICHINI-PEREIRA, Virgínia Bodelão; RAMIREZ, Luis Eduardo. Human leishmaniasis in Brazil: a general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.64, n.3, p.281-289, mar. 2018.

BATMAN, Philip A.; KAPEMBWA, Moses S.; BELMONTE, Liliana; TUDOR, Gregory; KOTLER, Donald P.; POTTEN, Christopher S.; BOOTH, Catherine; CAHN, Pedro, GRIFFIN, George E. HIV enteropathy: HAART reduces HIV-induced stem Cell hyperproliferation and crypt hypertrophy to normal in jejunal mucosa. **Journal of Clinical Pathology**, Londres, v. 67, n.1, p. 14-18, Jan. 2014.

BERNIER, Raphael; TURCO, Salvatore Joseph; OLIVIER, Martin S.; TREMBLAY, Michel. Activation of human immunodeficiency virus type 1 in monocytoid cells by the protozoan parasite *Leishmania donovani*. **Journal of Virology**, Baltimore, EUA, v.69, n.11, p.7282-7285, Nov. 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gráficos e mapas**. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/LV-Graficos-e-Mapas.pdf> Acesso em: 13 jul. 2018.

_____. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 412p. Disponível em: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2013/64484/pcdt_adulto_05_2018.pdf?file=1&type=node&id=64484&force=1. Acesso em: 14 jul. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 109p.

CEARÁ. Governo do Estado do Ceará. Secretaria de Saúde. **Informe epidemiológico – Leishmaniose**. Fortaleza: SESA, 2014. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins%3Fdownload%3D1559%253Ainforme-epidemiologico-leishmaniose-agosto-de-2014+%&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 23 mai. 2018.

_____. Governo do Estado do Ceará. Secretaria de Saúde. **Informe epidemiológico – Leishmaniose visceral**. Fortaleza: SESA, 2017a. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=3415%3Aboletim-epidemiologico-leishmaniose-visceral-17-de-novembro-de-2017>. Acesso em: 14 jul. 2018.

_____. Governo do Estado do Ceará. Secretaria de Saúde. **Informe epidemiológico – HIV; AIDS**. Fortaleza: SESA, 2017b. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=3427%3Ainforme-epidemiologico-aids-dezembro-de-2017>. Acesso em: 23 maio 2018.

CHALLACOMBE, D. N. et al. Clinical curio: Leishman-Donovan bodies in the duodenal mucosa of a child with kala-azar. **Br. Med. J. (Clin. Re.s Ed)**, Londres, v.286, n.6367, p.789, 1983.

COSTA, Carlos Henrique N.; PEREIRA, Humberto F.; ARAÚJO, Maurílio V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.24, n.5, p.361-372, out. 1990.

COTA, Gláucia F.; SOUSA, Marcos R. de; MENDONÇA, Andrea Laender Pessoa de; PATROCÍNIO, Allan; ASSUNÇÃO, Luiza Siqueira; FARIA, Sidnei Rodrigues de; RABELLO, Ana. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, EUA, v. 8, n. 4, p.e2816, Apr. 2014.

COTA, Gláucia F.; SOUSA, Marcos R. de; RABELLO, Ana. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, EUA, v. 5, n. 6, p.e1153, Jun. 2011.

COTA, Gláucia; SOUSA, Marcos ; NOGUEIRA, Betânia Mara de Freitas ; GOMES, Luciana Inácia ; OLIVEIRA, Edward ; ASSIS, Tália Santana Machado ; MENDONÇA, Andréa Laender Pessoa de; PINTO, Bruna. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, EUA, v.89, n.3, p.570-577, Jl. 2013.

DAHER, E. F.; FONSECA, P.P.; GERHARD, E.S.; SILVA LEITÃO, T.M.J.; SILVA JÚNIOR, G.B. Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis and HIV co-infection in fifteen patients from Brazil. **Journal of Parasitology**, Lawrence, EUA, v.95, n.3, p.652-655, Jun. 2009.

DONOVAN, C. On the possibility of the occurrence of Trypanosomiasis in India. 1903 **Natl Med J. India**, v.7, n.4, p.196, jul./ago. 1994.

FONTOURA, Iolanda Graepp; BARBOSA, David Soeiro; ANDRADE PAES, Antônio Marcus de; SANTOS, Floriacy Stab; SANTOS NETO, Marcelino.; FONTOURA, Volmar Moraes; LOPES COSTA, Jackson Maurício; ABREU SILVA, Ana L. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. **Parasitology**, Londres, v.145, n.14, p.1-18, May 2018.

FOULET, Françoise; BOTTEREL, Françoise; BUFFET, Pierre; MORIZOT, Gloria; RIVOLLET, Danièle; DENIAU, Michèle; PRATLONG, Francine; COSTA, Jean-Marc; BRETAGNE, Stéphane. Detection and identification of *Leishmania* species from clinical specimens by using a real-time PCR Assay and sequencing of the cytochrome *b* gene. **Journal of Clinical Microbiology**, v.45, n.7 p.2110–2115, Jul. 2007.

GARG, Ravendra; BARAT, Corinne; OUELLET, Michel; LODGE, Robert; TREMBLAY, Michel J. *Leishmania infantum* amastigotes enhance HIV-1 production in cocultures of human dendritic cells and CD4 T cells by inducing secretion of IL-6

and TNF-alpha. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, EUA, v.3, n. 5, e441, 2009.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.7, n.3, p.338-349, set. 2004.

HARHAY, Michael O.; OLLIARO, Piero L.; COSTA, Dorcas Lamounier; COSTA, Carlos H. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, Oxford, v.27, n.9, p.403-409, Sep. 2011.

HENN, Guilherme Alves de Lima; RAMOS JÚNIOR, Alberto Novaes; COLARES, Jeová Keny Baima; MENDES, Lorena Pinho; SILVEIRA, João Gabriel Colares; LIMA, Anderson Aalberto Façanha; AIRES, Bárbara Pontes; FAÇANHA, Mônica Cardoso. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v.22, n.2, p.92-98, Mar./Apr. 2018.

HERWALDT, B.L. Leishmaniasis. **Lancet**, Londres, v. 354, n.9185, p.1191-1199, Oct. 1999.

HOFMAN, Véronique; BROUSSET, Pierre; MOUGNEAU, Evelyne; MARTY, Pierre; LAMANT, Laurence; ANTOINE, Jean-Claude; GLAICHENHAUS, Nicolas; HOFMAN, Paul. Immunostaining of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* using monoclonal antibody (19-11) to the *Leishmania* homologue of receptors for activated C-kinase. **American Journal of Clinical Pathology**, Filadélfia, v.120, n.4, p.567-574, oct. 2003.

HOFMAN, Veronique; MARTY, Pierre; PERRIN, Christophe; SAINT-PAUL, Maie-Christine; LE FICHOX, Yves; MICHIELS, Jean-Francois; GLAICHENHAUS, NICOLAS; PRATLONG, Francine; HOFMA, Paul. The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immune deficiency syndrome. **Human Pathology**, Filadélfia, v.31, n.1, p.75-84, jan. 2000.

KOSTIUK, O.; LEVI, J.; KRIEGER, M.; ASSOULINE-DAYAN, Y.; BARSHACK, J. Intestinal Leishmaniasis in a patient with AIDS. **Isr. Med. Assoc. J.**, Ramat Gan, Israel, v.8, n.10, p.714-715, Oct. 2006.

KOTLER, Donald P. HIV infection and the gastrointestinal tract. **AIDS**, Londres, v.19, n.2, p.107-117, Jan. 2005.

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

LAGUNA, Fernando; GARCÍA-SAMANIEGO, Javier; SORIANO, Vicente; VALENCIA, Elalia; REDONDO, Clara; ALONSO, Maria J.; GONZÁLEZ-LAHOZ, Juan M. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and review. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.19, n.1, p.48-53, jul. 1994.

LAZZAROTTO, Alexandre Ramos; DERESZ, Luís Fernando; SPRINZ, Eduardo. HIV/AIDS e treinamento concorrente: a revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v.16, n.2, p. 149-154, mar./abr. 2010.

LEISHMAN, W. B. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. **British Medical Journal**, Londres, v.1, n.2213, p.1252-1254, May 1903.

LINDOSO, José Angelo L.; COTA, Glaucia Fernandes; CRUZ, Alda Maria da; GOTO, Hiro; ELKHOURY, Ana Nilce Silveira Maia; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, EUA, v. 8, n. 9, e3136, Sep. 2014.

LINDOSO, José Angelo Lauletta; CUNHA, Mirella Alves; QUEIROZ, Igor Thiago; MOREIRA, Carlos Henrique Valente. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, Auckland, Nova Zelândia, v.8, p.147-156, Oct. 2016.

LINDOSO, José Ângelo Lauletta; LUZ, Kleber G. Leishmaniose visceral (calazar). In: FARHAT, Calil Kairalla; CARVALHO, Luiza Helena Falleiros Rodrigues; SUCCI, Regina Célia de Menezes (Eds.). **Infectologia pediátrica**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 891-899. 1.136p.

LUZ, João Gabriel Guimarães; NAVES, Danilo Bueno; CARVALHO, Amanda Gabriela de; MEIRA, Gilvani Alves; DIAS, João Victor Leite; FONTES, Cor Jesus Fernandes. Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: an overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.60, e12, mar. 2018.

MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira; CARMO, Eduardo Hage; SOUSA-GOMES, Marcia Leite; MOTA, Eduardo. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 6, p. 931–937, dez. 2007.

MALAFAIA, Guilherme. Co-infecção HIV/*Leishmania*: um sério problema de saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.43, n.1, p. 195, fev. 2009.

MARTÍNEZ, L. del Olmo; La FENTE, Aller de; JIMÉNEZ, B. Velayos; SALAZAR, L. Fernández; HERNÁNDEZ, J.M. González. Leishmaniasis visceral diagnosticada por biopsia duodenal. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v.101, n.6, p.439-451, Jun. 2009.

MARZOCHI, Mauro Celio de Almeida; FAGUNDES, Aline; ANDRADE, Moacir Vieira de; SOUZA, Marcos Barbosa de; MADEIRA, Maria de Fátima; MOUTA-CONFORT, Eliame; SCHUNBACH, Armando de Oliveira; MARZOCHI, Keyla Belizia Feldman. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v.42, n.5, p.570–580, Set./Out. 2009.

OKWOR, Ifeoma; UZONNA, Jude E. The immunology of Leishmania/HIV co-infection. **Immunologic Research**, Nova Iorque, v.56, n.1, p.163-171, May 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Control of the Leishmaniases**. Geneva: WHO; 2010, 202p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44412/WHO_TRS_949_eng.pdf. Acesso em: 22 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global estimates by WHO region**. 2016. Disponível em:

https://www.who.int/hiv/data/epi_plhiv_2016_regions.png Acesso em: 13 jul. 2018.

_____. **Leishmaniasis – Epidemiological situation**. Geneva: WHO; 2018.

Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>. Acesso em: 14 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas**. Washington, D. C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2018 Disponível em: <http://www.paho.org/leishmaniasis>. Acesso em: 10 jul. 2018.

PENNA, Henrique A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil-Médico**, Rio de Janeiro, v.48, n.46, p.929-930, 1934.

PERRY, H. Marrian. Some observations on the occurrence of *Leishmania* in the intestinal tissues in Indian kala-azar; on the pathological changes occasioned by their presence, and on their possible significance in this situation. **Journal of the Royal Army Medical Corps**, Londres, v.39, n.5, p.323-329, 1922.

PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS - UNAIDS. **Country factsheets – Brazil**, 2016. Disponível em: <http://aidsinfo.unaids.org/> Acesso em: 15 jul. 2018.

_____. **Informações básicas sobre HIV e AIDS**. 2018. Disponível em:

<https://unaids.org.br/informacoes-basicas/> Acesso em: 13 jul. 2018.

RIBEIRO, Hildênia Baltasar. **Leishmaniose visceral: alterações morfofuncionais da mucosa intestinal em criança**. 2003. 113f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2003.

RITMEIJER, Koert; ter HORST, Rachel; CHANE, Solomon; ADERIE, Endashaw Mengistu; PIENING, Turid; COLLIN, Simon M.; DAVIDSON, Robert N. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral Leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v.53, n.12, p.e152–158, Dec. 2011.

ROSENTHAL, Eric; MARTY, pierre; GIUDICE, Pascal del; PRADIER, Christian; CEPPI, Carole; GASTAT, Jean-Albert; LE FICHOUX, Yves; CASSUTO, Jill-Patrice. HIV and *Leishmania* coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania*. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.31, n.4, p.1093-1095, Oct. 2000.

SANTOS-OLIVEIRA, Joana Reis; DA-CRUZ, Alda Maria. Lipopolysaccharide-induced cellular activation may participate in the immunopathogenesis of visceral leishmaniasis alone or in HIV coinfection. **International Journal of Microbiology**, Cairo, v.2012, 364534, Aug. 2012.

SANTOS-OLIVEIRA, Joanna R.; GIACOIA-GRIPP, Carmem B.W.; OLIVEIRA, Priscilla Alexandrino de; AMATO, Valdir S.; LINDOSO, José Ângelo L.; GOTO, Hiro et al. High levels of T lymphocyte activation in Leishmania-HIV-1 coinfecting individuals despite low HIV viral load. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 10, p. 358–363, 2010.

SCHNEIDER, T.; JAHN, H.U.; SCHMIDT, W.; RIECKEN, E.O.; ZEITZ, M.; ULLRICH, R. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. **Gut**, Londres, v. 37, n. 4, p. 524-529, Oct. 1995.

SELIK, Richard M.; MOKOTOFF, Eve D.; BRANSON, Bernard; OWEN, S. Michele; WHITMORE, Suzanne; HALL, H. Irene. Revised surveillance case definition for HIV infection. **Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.63, n.3, p.1-10, Abr. 2014.

SILVA, Igor Thiago Borges de Queiroz e. **Comorbidade leishmaniose visceral/AIDS no Estado de São Paulo, Brasil (1999-2010): aspectos epidemiológicos e moleculares**. 2013. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

SOUZA, Guenael Freire de; BISCIONE, Fernando; GRECO, Dirceu Bartolome; RABELLO, Ana. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.45, n.2, p.147-150, mar./apr. 2012.

SOUZA-GOMES, Marcia Leite de; MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira; PELISSARI, Daniele Maria; LIMA JÚNIOR, Francisco Edilson Ferreira; SENA, Joana Martins de; CECHINEL, Michella Pala. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.20, n.4, p.519-526, Dez. 2011.

SUNDAR, Shyam; RAI, M. Laboratory diagnosis of visceral Leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, D.C., v.9, n.5, p.951-958, set. 2002.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes; NOGUEIRA, Marina Bizerril; GOMES, Sofia Teixeira. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. Salvador, v.19, n.6, p.651-656, nov./dec. 2015.

TER HORST, Rachel; COLLIN, Simon M.; RITMEIJER, Koert; BOGALE, Adey; DAVIDSON, Robert N. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v.46, n.11, p.1702-1709, Jun. 2008.

VALLEJO, Alejandro; ABAD-FERNÁNDEZ, Maria; MORENO, S.; MORENO, A.; PÉREZ-ELÍAS, J.; DRONDA, Fernando; CASADO, José Luis. High levels of CD4+ CTLA-4+ Treg cells and CCR5 density in HIV-1-infected patients with visceral leishmaniasis. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** Berlim, v.34, n.2, p.267-275, Feb. 2015.

VAN GRIENSVEN, Johan; DIRO, Ermias. Visceral leishmaniasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, Filadélfia, v.26, n.2, p.309-322, 2012.

VIANA, Graça Maria de Castro; SILVA, Marcos Antônio Custódio Neto da; GARCIA, João Victor de Sousa; GUIMARÃES, Helaine Dias; ARCOS JÚNIOR, Gelson Farias; SANTOS, Augusto Viana Aroche; PAIXÃO, Pedro Viana de; NASCIMENTO, Maria do Desterro Soares Brandão; GALVÃO, Carolina de Souza. Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.50, n.5, p.613-620, Sep./Oct. 2017.

XU, Huanbin; WANG, Xiaolei; VEAZEY, Ronald S. Mucosal immunology of HIV infection. **Immunological Reviews**, Oxford, v. 254, n. 1, p. 10-33, 2013.

ZEITZ, M.; ULLRICH, R.; SCHNEIDER, T.; KEWENIG, S.; HOHLOCH, K.; RIECKEN, E.O. HIV/SIV Enteropathy. **Annals New York Academy of Sciences**, Nova Iorque, v.859, p.139-148, 1998.

APÊNDICE A: Características gerais dos pacientes inseridos no estudo.

Variáveis	Casos																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Idade	62	51	46	31	44	45	52	51	51	35	39	35	36	66	27	49	36	40	58	44	47	37	37	35	26
Sexo	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	M	F	F	M	M	M	M	M
Diag. HIV (ano)	2007	2005	2009	2011	2008	2005	2013	2004	2017	2010	2006	2009	2009	2004	2009	2014	2013	2008	2008	2008	2004	2013	2013	2010	2014
Tempo HIV (anos)	10	9	6	3	3	5	1	9	0	1	9	6	7	12	7	1	4	7	8	7	10	4	1	4	0
Uso Atual TARV	S	I	I	I	S	S	S	S	I	S	S	I	S	S	I	I	S	S	S	S	N	I	S	S	I
Início TARV (ano)	2007	2005	2010	2011	2008	2008	2014	2004	0	2010	2006	2009	2009	2.011	2009	2014	2013	2013	2008	2008	2004	2013	2013	2010	2014
Grupos	PRO	TTO	Pré-TTO	Pré-TTO	Pós-TTO	Pré-TTO	PRO	PRO	TTO	Pré-TTO	Pré-TTO	Pré-TTO	Pós-TTO	Pós-TTO	PRO	TTO	Pré-TTO	TTO	TTO	TTO	Pré-TTO	Pré-TTO	TTO	Pré-TTO	TTO
Parasitismo	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Tempo de LV(anos)	8	0	2	0	4	0	1	4	0	0	7	1	2	5	5	0	2	2	0	8a	3	0	0,1	4	0,1
No TTO para LV prévio a BX	0	0	3	0	3	0	1	3	0	0	4	2	4	4	4	0	3	3	1	2	1	0	1	2	1
Intervalo Última IH por LV e data da BX(anos)	6	0	0,2	0	2	0	1	1	0	0	1,7	1	2	4	0,2	0	1	0,1	0,2	7	3	0	0	3	0,1
Tipos de Medicamentos	LP	LP	LP	LP	DX	DX	LP	LP	LP	DX	LP	LP	LP	LP	-	LP	ANF	LP	LP	LP	LP	LP	GL	LP	LP
Anorexia	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Astenia	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Dor Abdominal	S	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N
Diarreia	N	N	N	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Melena	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N

Variáveis	Casos																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Febre	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S
Calafrios	S	S	N	N	N	N	S	S	N	-	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N
Perda Ponderal	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S
Tosse	-	S	-	-	-	-	S	-	-	S	-	-	-	S	-	-	S	-	-	-	-	S	-	-	-
Hepatomegalia	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Esplenomegalia	N	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Coinfecções prévias	N	CR	N	TB	N	N	HP	N	N	N	TB / SF / HP	TB / TP / HT	N	N	TP	TB	N	N	TB	TB / TP	TB	N	N	KP	
Linfócitos T (CD4/mm3)	134	75	98	216	50	-	142	98	445	92	530	3	43	64	25	6	4	2	287	6	-	18	94	96	89
Relação CD4/CD8	0,22	0,16	0,14	0,15	0,07	-	0,43	0,19	0,34	0,1	0,48	0,04	0,64	0,15	0,21	0,03	0,08	0,01	0,39	0,02	-	0,03	0,1	0,19	0,21
Carga Viral (cópias/mL)	4787	693809	590	147105	2736	-	-	-	1617	1955	-	299293	-	-	10138	57403	-	127892	-	40814	-	129548	-	155	
Hb1 (g/dL)	5,6	5,6	9,4	6,4	7,6	6,4	8,9	6,5	6,5	10,7	8,5	9,3	6,2	8,7	9,6	9,1	8,4	7,8	2,7	7,3	12,6	6,4	9,6	11,4	8
Leucócitos1 (/mm3)	3160	940	7220	2370	4460	1900	9980	3400	2050	4000	2610	3270	1630	1730	2520	2300	1090	1310	5720	2240	9460	1540	4870	3540	2200
Linfócitos1 (/mm3)	1128	580	1805	520	470	263	820	249	1219	610	1148	915	244	622	151	345	239	196	1.458	380	1419	261	1730	1110	242
Plaquetas1 (/mm3)	163000	61000	106000	118000	71000	202000	150000	40000	57000	164000	325000	117000	89000	140000	283000	92000	83000	105000	108000	86000	86000	47000	161000	168000	125000
K-39	P	P	-	P	N	-	P	P	P	-	-	-	-	P	-	N	P	P	-	N	N	N	P	P	-
Mielograma	P	P	P	P	P	-	N	-	P	P	-	-	P	-	P	-	-	P	-	P	P	-	P	-	P
Hb2 (g/dL)	6,3	7,3	8,2	10	8,1	7,9	8,5	6,2	7	11	10,9	9,5	7,1	8,6	8,2	11,8	6,7	7,2	7,3	10,5	7,7	6,2	10,7	9,4	7,1
Leucócitos2 (/mm3)	1420	1020	4240	5360	4967	2400	3750	840	1890	4730	1700	3500	1820	2300	1980	2660	910	1690	1610	3000	33920	4610	3920	3910	1210

Variáveis	Casos																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Linfócitos2 (/mm3)	680	670	1696	1950	670	479	1050	320	850	850	512	1200	356	560	639	1276	260	152	595	1050	2035	645	1480	1060	181
Plaquetas2 (/mm3)	203000	84000	73000	-	85000	250000	203000	-	75000	185000	183000	123000	96000	101000	123000	152000	53000	-	62000	96000	36000	58000	138000	-	113000
EDA	Nr	EVF	Nr	Nr	IA	Nr	Nr	EVF	IA	Nr	Nr	Nr	EVF	EF	AP	Nr	Nr	Nr	ND	EF	EF	EVF	EVD	NF	EVD
Infiltrado Inflamatório	+	++	++	++	++	++	++	++++	++++	+	+++	++	+	+++	++++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
Tipo de Infiltrado	L	L	L	P2	L	L	M	L	M	M	M	M	L	M	M	P2	M	M	L	L	M	M	M	M	L
Óbito na internação	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N
Óbito	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S	S	S	N	S	N	S	N	N	S	S	N	N	N	S

S.: Sim; N.: Não; I.: Irregular; PRO.: Profilático; TTO.: Tratamento; LP.: Lipossomal; DX.: Desoxicolato; ANF.: Anfotericina; GL.: Glucantim; P.: Positivo.; N.: Negativo; CR.: Criptococose; TB.: Tuberculose; HP.: Hepatite; sf.: Sífilis; HT.: Histoplasmose; TP.: Toxicoplasmose; KP.: Sarcoma de Kaposi; L.: Linfócito; M.: Macrófago; P2.: Plasmócito; 1: exames na admissão; 2: exames na alta; EDA.: aspectos da endoscopia; Nr.: Normal; EVF.: Espessamento Vilositário Focal; IA.: Irregularidades Apicais; EF.: Enantema Focal; AP.: Atrofia de Pregas; ND.: Nodularidade Difusa; EVD.: Espessamento Vilositário Difuso

APÊNDICE B: Características dos pacientes que evoluíram com óbito durante e após a internação hospitalar.

Caso	Internamento (Ano)	Óbito (Ano)	Óbito e Biópsia (Meses)	RCD	RCD (Ano)	Óbito (Causa 1ª)	Óbito (Causa 2ª)	Co-morbidades	PLX	Último DX de CLZ antes do óbito (meses)	CD4+ (/mm3)	CV (cópias/mL)	Data Da CV	P	Ii	Ti
3	2016	2018	28	3	2014,2015, 2016	CS	ABDOME AGUDO	CLZ	N	15	98	590	1 MÊS ANTES	2+	L	L,P
11	2014	2015	20	5	2007,2009, 2010, 2011,2014	IR	TB	TB PULMONAR E PNM	S	17	530	00	3 MESES APÓS	4+	M	M
12	2015	2015	13	2	2014, 2015	IR	CS	PNM, CALAZAR	N	1	3	299.293	3 MESES ANTES	4+	L	M, L
13	2016	2018	24	3	2014,2016, 2017	IR	CS	---	N	12	43	00	MESMO PERÍODO	4+	L	L,P
15	2016	2016	1	4	2011,2014, 2015,2016	IR	SD. CONSUMPTIVA	CLZ	S	3	25	10.138	2 ANOS ANTES	4+	A	M, N
17	2017	2017	1	3	2015,2016, 2017	CS	PNM	CLZ, PNM	S	8	4	SR	MESMO PERÍODO	4+	L	M
20	2015	2017	21	2	2007,2015	SEPSE	DESNUTRICAÇÃO GRAVE	CLZ	N	23	6	40.814	MESMO PERÍODO	4+	L	L, M,
21	2014	2014	1	2	2011,2014	FMO	CS	CLZ	N	40	SR	SR	2 ANOS ANTES	4+	L	M, P,
8	2015	2017	23	4	2014,2015, 2016,2017	SEPSE	CLZ	CLZ	S	8	98	00	MESMO PERÍODO	3+	A	L,P ,
25	2014	2015	19	2	2014,2015	FMO	SK	TB PULMONAR E PNM	N	15	89	155	6 MESES APÓS	4+	M	L,P ,

PCTE: Paciente; IH: Internação; Diferença: diferença entre internação e óbito; RCD: Recidiva; IR: Insuficiência Respiratória; CS: Choque Séptico; CLZ: Calazar; SK: Sarcoma de Kaposi; SD: Síndrome Consumptiva; PNM: Pneumonia; TB.: Tuberculose; N.: Não; S.: Sim; CV.: Carga Viral; P.: Parasitismo; Ii: Infiltrado Inflamatório; Ti: Tipo de Infiltrado; L.: Leve; M.: Moderado; A.: Acentuado; L.: Linfócito; M.:Macrófago; N.:Neutrófilo; P.: Plasmócito; FMO: Falência Múltipla de Órgãos. PLX: Profilaxia para o Calazar; DX: Diagnóstico