

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências da Saúde

UIARA REGINA SILVA DE LIMA

**ASPECTOS GERAIS DA CO-INFECÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL
/ HIV NO ESTADO MARANHÃO**

São Luís

2018

UIARA REGINA SILVA DE LIMA

**ASPECTOS GERAIS DA CO-INFECÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL
/ HIV, NO MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão - UFMA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Conceição de Maria Pedrozo Silva de Azevedo

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Lima, Uiara Regina Silva de.

ASPECTOS GERAIS DA CO-INFECÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL /
HIV NO ESTADO MARANHÃO / Uiara Regina Silva de Lima. -
2018.

92 p.

Orientador(a): Conceição de Maria Pedrozo Silva de
Azevêdo.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2018.

1. Co-infecção. 2. HIV/AIDS. 3. Leishmaniose
Visceral. I. Azevêdo, Conceição de Maria Pedrozo Silva
de. II. Título.

UIARA REGINA SILVA DE LIMA

**ASPECTOS GERAIS DA COINFECÇÃO LEISHMANIOSE
VISCERAL / HIV, NO MARANHÃO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão - UFMA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Conceição de Maria Pedrozo Silva de Azevedo

Aprovada em / /
BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Conceição de Maria Pedrozo Silva de Azevêdo (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa
Faculdade Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Valério Monteiro Neto
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Lucilene Amorim Silva
Universidade Federal do Maranhão

“Ah! Se o mundo inteiro me pudesse ouvir
Tenho muito pra contar
Dizer que aprendi”

Tim Maia

Dedico
Aos meus futuros cientistas
Dan Vinícius e Michel

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para construção desse trabalho.

Meu **Deus**, “Dando sempre graças por tudo a nosso Deus e Pai, em nome de nosso Senhor Jesus Cristo, Ef 5:50”. Toda a honra e glória hoje e sempre são para ti. **MUITO OBRIGADA!**

Às minhas mães e meus pais **Sandra, Flor, Conceição, Henrique, Nilton e Teófilo** (*in memoriam*) pelo amor incondicional, apoio e tranquilidade recebidos. Muito obrigada por me ensinarem a importância do estudo. **Amo vocês eternamente**, estejam onde estiverem!

Ao **Miguel Pacheco Jr.**, pela parceria, serenidade, compreensão e amor dado nesses anos tão complicados.

A minha **ORIENTADORA**, Profa. Dra. Conceição Pedrozo que nesses mais de 10 anos me ensinou que o verdadeiro trabalho só valerá a pena quando tivermos uma melhor resposta ao paciente, isso significa **nunca desistir!** **Muito obrigada** por aceitar minha participação na sua pesquisa, pelo seu carinho e amizade. **Heroínas existem, posso dizer que conheço uma.**

Professora **Flávia Nascimento** pelo olhar cuidadoso dessa minha jornada atípica no mestrado **Muito Obrigada** - assim como agradeço todo o carinho e apoio da equipe PPGCS que faz nossa vida estudantil acontecer, especialmente **Ana Lúcia e Fátima**. Obrigada amores.

Aos **meus familiares e amigos**, que de perto ou longe torceram por mim, entenderam minha ausência e me fortaleceram para conseguir essa conquista. Em especial a minha irmã **Cecília Silva**, minha irmã do coração **Genaisse Palavra** e meus primos/irmãos que tanto amo.

A **minha turma** de mestrado que foram meu apoio e minha força em todos os momentos, principalmente diante das muralhas. Em especial **Carol, Ranielly, Gabriela, Itaynara, Francisco, Carla**. **Muito obrigada, grandes companheiros!**

A Profa. Dra. **Lucilene Amorim** por estar, desde o início deste trabalho, dando-nos valiosas sugestões e grande apoio, assim como nos apresentar a maravilhosa equipe do **Laboratório de Imunofisiologia**, em especial a **Johnny, que nos apoiou** com paciência e atenção.

Prof. Dr. **Jackson Costa** - que honra ter esse mestre em minhas bancas - muito obrigada por sua generosidade em compartilhar seu conhecimento para construção deste trabalho.

Obrigada a Secretaria Estadual de Saúde representada pelas pessoas **Osvaldina Mota**, Programa Estadual de DST/AIDS e Hepatites Virais, **Cintia Viégas** Coordenadora de Estágio e Pesquisa SES, **Monique Maia** Coordenadora do Programa de Controle das Leishmanioses e **Leyna Lima** diretora geral do Hospital Presidente Vargas.

A **FAPEMA** pelo apoio financeiro para desenvolvimento nesta pesquisa.

A Dr. **Bartolomeu Ribeiro Coutinho** por estar ajudando na restauração de minha saúde durante esta batalha, quando eu estava sendo a cuidadora de outros pacientes. **Gratidão! Muito obrigada!**

A todos do **Hospital Presidente Vargas**, grandes amigos e parceiros, mesmo diante de todas as dificuldades e limitações nunca me desampararam. **NÃO TERIA JAMAIS CONSEGUIDO SEM VOCÊS. MUITO OBRIGADA!**

Os últimos sempre serão os primeiros (Siimmm)!!! Nada disso seria possível se não fossem vocês, incentivos diários, para melhoria dessa pessoa que vos fala. Este trabalho é mais de vocês que meu, meus filhos, **Dan Vinícius**, minha cobrança diária, perdão pela minha ausência, **obrigada** por seu amor incondicional e meu pequeno **Michel**, que sentiu junto comigo (na barriga de mamãe) todas as angustias e alegrias dessa reta final! Lutou junto com a mamãe - com força - colaborando para um desenvolvimento (em conjunto) desse sonho. **Amo vocês!**

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Leishmaniose Visceral.....	18
2.2 Situação epidemiológica do HIV.....	20
2.3 Co-infecção LV/HIV.....	22
3 OBJETIVOS.....	24
3.1 Objetivo geral.....	24
3.2 Objetivo específico.....	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 Local de estudo.....	25
4.2 População amostral.....	25
4.3 Tipo de estudo.....	25
4.4 Diagnóstico.....	26
4.5 Critério de inclusão.....	27
4.6 Critério de exclusão.....	27
4.7 Definição dos desfechos.....	27
4.8 Considerações éticas.....	28
4.9 Análises estatística.....	28
5 RESULTADOS	29
5.1 CAPITULO I – Artigo 1.....	30
5.2 CAPITULO II – Artigo 2 (Português).....	62
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71

REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS.....	85
ANEXO I – Ficha protocolo.....	86
ANEXO II – Termo de consentimento.....	91
ANEXO III – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	93
ANEXO IV- Ofício pedido de liberação para pesquisa no Hospital Presidente Vargas.....	96
ANEXO V- Ofício coordenação estadual de educação para Hospital Presidente Vargas	97

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1: Fêmea de flebotomíneo adulto.	18
Figura 2: Ciclo de vida do gênero <i>Leishmania</i> adaptado.	19

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DIP	Doença Infecto Parasitárias
EFZ	Efavirenz
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência Indireta
IP	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
SINAN	Sistema de Investigação e Notificação de Agravos Nacional
SICLON	Sistema de Controle e Logística Nacional
TARV	Tratamento Antirretroviral
TNF	Tenofovir
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
3TC	Lamivudina

RESUMO

Introdução: As leishmanioses são doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* apresentando três formas de manifestação clínica: cutânea, mucocutânea e visceral. O cenário clínico da Leishmaniose Visceral (LV) pode ser agravado se houver associação com doença imunossupressora, como no caso da infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) sendo um grande desafio a saúde pública, com evidente expansão dessa para municípios de médio e pequeno porte do interior do país, levando a um aumento do número de casos de co-infecção LV/HIV. **Metodologia:** O estudo foi realizado no hospital de referência estadual do Maranhão com a comparação de dois grupos (indivíduos com diagnóstico sorológico positiva para HIV co-infectados com LV e pacientes com LV sem HIV) do tipo transversal (2007 à 2017) usado como instrumento de coleta ficha protocolo adaptada do manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde de 2006. **Objetivo:** Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar o perfil clínico-epidemiológico, terapêutico e evolutivo da coinfeção LV/HIV positivo, comparando com apresentação da LV/HIV negativo, de 2007 a 2017. **Resultado:** Foram identificados 133 de co-infectados LV/HIV e 37 sem co-infecção. Desses casos o grupo de co-infectados apresentou 89,7% (115) do sexo masculino, sendo mais prevalente na faixa etária dos 30 a 39 anos. A maioria de ambos os grupos, residia no interior do estado com 57,1% (LV/HIV) e 79,3% (LV). Das queixas clínicas observadas na admissão dos pacientes, a Leishmaniose Visceral sem HIV apresentou a maioria delas, sendo febre e queda de cabelo as que apresentaram significância estatística. Na análise do exame físico na admissão dos pacientes, também, a Leishmaniose Visceral sem HIV apresentou a maioria das alterações, chamando atenção emagrecimento, febre, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia, sendo a dispneia a única exceção apresentada apenas nos pacientes co-infectados, com 13,5%(17). O diagnóstico de HIV antecedeu 2,6 anos o de Leishmaniose Visceral ($p < 0,001$). As alterações laboratoriais não apresentaram diferença entre os grupos, exceto por linfopenia apresentada em 23,8% dos casos de pacientes co-infectados com Leishmaniose Visceral e HIV. A Leishmaniose Visceral, por outro lado, apresentou alteração significativa nas taxas de transaminases, com aumento de 73% de AST e 57,3% ALT. O tratamento utilizado no grupo de co-infecção foi anfotericina B lipossomal na sua maioria, já no grupo de Leishmaniose Visceral utilizou-se Antimoniato de N-metil-metaglúmina (Sb^V) ($p < 0,001$). Recidiva e óbito foram observados apenas nos casos de co-infecção com 38,3% (51) e 10,5% (14), respectivamente. Aos fatores associados para recidiva foi febre e para óbito foram encontrados como fatores associados e recidiva ($p = 0,029$) emagrecimento ($p = 0,044$), ureia

($p=0,029$) e creatinina ($p=0,042$). **Conclusão:** A Leishmaniose associada ao HIV apresentou-se com diversas sintomatologias clínicas, não mostrando, na maioria das vezes, a tríade clássica observada na Leishmaniose Visceral isolada, febre, pancitopenia e hepatoesplenomegalia. A co-infecção Leishmaniose Visceral e HIV foi a única síndrome que evoluiu com recidiva e óbito, sendo necessário conhecer os fatores de risco presentes na internação para redução desses desfechos.

PALAVRAS-CHAVES: Leishmaniose Visceral, HIV/AIDS e co-infecção.

ABSTRACT

Introduction: The leishmaniasis are diseases caused by a protozoan of the genus *Leishmania*, presenting two types of clinical manifestation: American Cutaneous Leishmaniose (ACL) and Visceral Leishmaniasis (VL), the further being caused mainly by the species *Leishmania infantum chagasi*, present in several regions of Brazil. It is transmitted by the bite of Phlebotomine (sandfly) females infected by *Lutzomyia longipalpis*, predominant in wild areas, but with a frequency increase in urban areas, including the peripheries of cities. Visceral Leishmaniasis (VL) has different clinical manifestations, it may cause death if not treated properly. The clinical scenario of VL can be aggravated if combined with immunosuppressive disease such as infection by HIV (Human Immunodeficiency Virus). The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is a big public health issue, with evident expansion of it to medium and small countryside municipalities of the country, causing a crossing with VL, which expands in the opposite direction, leading to an increase in the number of co-infections VL/HIV. **Objective:** Therefore, this study aims at analyzing the clinic-epidemiologic, therapeutic and evolutive profile of co-infection VL/HIV positive, comparing with VL/HIV negative, from 2007 to 2017. **Results:** A total of 133 positive VL/HIV and 37 negative VL/HIV were identified. Of those in the co-infected group, 89.15% (115) were male, with prevalence in the 30 to 39 age group. The majority in both groups (co-infected and not co-infected) lives in the countryside, 57.1% of the VL/HIV and 79.3% for the VL. Regarding the clinical complains observed in the patient's admission, most of it reported by Visceral Leishmaniosis without HIV, fever and hair loss were statistically significant. Likewise, in the physical exam for admission, patients with VL not co-infected with HIV presented most of the alterations, the occurrence of weight loss, fever, jaundice, hepatomegaly and splenomegaly were noticed, and dyspnea was the only exception, present only in co-infected patients, in 13.5% (17) of the cases. The HIV diagnosis preceded the Visceral Leishmaniosis diagnosis in 2.6 years ($p < 0.001$). Laboratory alterations did not present differences between groups, excepting lymphopenia present in 23.8% of the HIV/VL co-infected patients. Visceral Leishmaniosis, on the other hand, presented significant alterations in the transaminases rates, with an 73% increase of AST and 57.3% ALT. The treatment used in the co-infected group was mainly liposomal amphotericin B, yet in the Visceral Leishmaniosis N-methylglucamine antimonate was use (Sb^V) ($p < 0.001$). Recurrence and death were observed only in cases of co-infection with 38.3% (51) and 10.5% (14), respectively. Fever was the associated factor to recurrence and death, and for death were find

associated factors and recurrence ($p=0.029$) weight loss ($p=0.044$), urea ($p=0.029$) and creatinine ($p=0.042$). **Conclusion:** The leishmaniasis associated to HIV was presented with several clinical symptomatology, not showing, most of the times, the classic observed in isolated Visceral Leishmaniosis, fever, pancytopenia and hepatosplenomegaly. The Visceral Leishmaniosis and HIV co-infection was the only syndrome which evolved with recurrence and death, being necessary to know the risk factors present in the interaction to reduction of this outcome.

KEYWORDS: Visceral Leishmaniosis, HIV/VL, Co-infection

1 INTRODUÇÃO

No mundo, cerca de 34,9 milhões de pessoas vivem com HIV (Vírus da Imunodeficiência Adquirida), dessas, 18,2 milhões tiveram acesso ao tratamento antirretroviral, mostrando um progresso importante em direção a meta da Organização Mundial de Saúde (OMS) de tratar 90% das pessoas com diagnóstico de HIV, mas ainda com taxa de alcance de 59% dessa população. A incidência nesse período foi de 1,8 milhões e observou-se que na área com maior número de casos, os pacientes estão ficando sem acesso aos serviços de saúde em momentos críticos de seu estado clínico, aumentando o risco de morte por doenças oportunistas (UNAIDS, 2018).

De acordo com os últimos dados publicados pelo Ministério da Saúde, no Brasil até junho de 2016 foram registrados 634.051 casos de HIV/AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), desses 445.763 (70,3%) foram notificados no SINAN (Sistema de Investigação e Notificação Agravos Nacional). No Maranhão nesse mesmo período o número de casos foi de 16.691, com 219 notificados até julho de 2017, apresentando taxa de detecção de 48,5 por 100.000 habitantes, ficando em 4º lugar no ranking nacional (BRASIL, 2016; MARANHÃO, 2017).

O processo de interiorização da AIDS é evidente, onde compreendem-se diversos aspectos, dentre eles a tendência de expansão da epidemia para municípios de médio e pequeno porte do interior do país, que dispõem de pouco ou nenhum recurso social para o enfrentamento desse agravo, bem como a associação com outras patologias, potencializando o risco de morbidade (SOUSA, 2012).

A expansão da pandemia do HIV ocorre em direção as áreas rurais onde se sobrepõe as Leishmanioses que são endêmicas em tais regiões (ALVAR *et al.*, 2008). Considerada zoonose de ambiente silvestre, a LV é encontrada também em áreas rurais e pequenas localidades urbanas, com grandes mudanças no padrão de transmissão devido as modificações sócio ambientais, tendo como exemplo o desmatamento e o processo migratório, caracterizado pela mudança do homem que é levado para as periferias das grandes cidades (BRASIL, 2015).

A Leishmaniose é um problema de saúde pública demonstrada como uma das seis mais importantes doenças infecciosas do mundo pela Organização Mundial de Saúde (OMS),

com mais de 1 milhão de casos por ano, em 2015 apresentou no Brasil 3289 casos, desses 539 casos, só no estado do Maranhão (BRASIL, 2016).

Com essa alteração do perfil epidemiológico do HIV e da LV (Leishmaniose Visceral), correu uma maior exposição da população a essas doenças, aumentando o risco de um paciente portador de HIV de desenvolver LV em áreas endêmicas, em 100 a 2320 vezes mais, além da redução da resposta terapêutica e aumento da probabilidade de recidivas e da taxa de mortalidade do paciente co-infetado (BARBOSA, 2013).

De acordo com levantamento realizado pela OMS nos períodos de 1995 a 2016 nas regiões endêmicas a LV, cerca de 1/3 dos pacientes portadores de HIV vivem nessas áreas. Em 2016 observou-se um aumento nos casos de co-infecção LV/HIV de 32% relacionados ao ano anterior nesses ambientes (WHO, 1995; WHO 2016). A *Leishmania* parece induzir progressão mais rápida do quadro de AIDS, no paciente co-infetado, por mecanismos ainda não totalmente conhecidos. No entanto, os dois agentes infecciosos infectando linhagens de monócitos e macrófagos, proporcionam a aceleração de ambas as doenças (MOCK et al, 2012). Por um lado, temos o aumento da carga viral induzido pela ativação imune crônica e por outro, os distúrbios imunológicos causados pelo HIV favorecem a multiplicação descontrolada do parasita (WOLDAY, et al 1994).

As complicações que essa co-infecção pode apresentar está relacionada ao desenvolvimento da forma de sobrevivência das amastigotas da *Leishmania* que se multiplicam nos macrófagos (MOCK et al, 2012) proporcionando a aceleração dessa doença explicando a ameaça no desenvolvimento da LV em pacientes com HIV mais que nos não infectados, sendo assim um dos desafios para o controle da LV (ALVAR et al, 2008).

Portanto, supõe-se que a associação do HIV à leishmaniose visceral deve mostrar alterações clínicas e laboratoriais e com desfechos ainda não muito conhecidos, principalmente por se tratar das peculiares regionais, onde o Maranhão é o estado com maior incidência do Brasil dessa co-infecção e a população com Índice de desenvolvimento Humano (IDH) abaixo da linha de pobreza. Todas essas características devem ser investigadas e analisadas, para que as condutas sejam tomadas de maneira mais rápida, aumentando diagnóstico, tratamento precoce e diminuindo risco de óbito.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Leishmaniose Visceral

As leishmanioses são infecções parasitárias classificadas em três tipos: leishmaniose visceral (LV), cutânea e mucocutânea. A LV apresenta várias manifestações hematológicas assim como alterações viscerais, dentre elas hepatomegalia e esplenomegalia, além de febre, linfadenopatia e pancitopenia. (MURRAY, 2002).

No mundo cerca de 6 países correspondem a 90% dos novos casos notificados sendo eles Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Por outro lado, no sudeste da Ásia a eliminação do calazar está reduzindo de forma notória, exemplificando Bangladesh de 9000 casos/média em 2006 passou para 600 casos 2014-2015 devido à melhoria de forma efetiva na saúde pública (OMS, 2017). Segundo o Ministério da Saúde, em 2015, o número de casos confirmados de LV no país foram de 3.289, com incidência de 1,6/100 mil habitantes, com maior número de casos registrados na região nordeste representando 55% (1.806) dos casos notificados. No estado do Maranhão foram registrados 539 casos, com incidência de 7,8 casos/100 mil habitantes e letalidade de 6.9% nesse mesmo ano (BRASIL, 2016; MARANHÃO, 2017).

O período de incubação da LV é de 10 dias a 24 meses, sendo transmitida pela picada do flebótomo fêmea infectada, da espécie *Lutzomyia longipalpis* (figura 1). Esta espécie ocorre predominantemente em áreas silvestres, mas com aumento da frequência em áreas peridomiciliares e domiciliares, inclusive na periferia de cidades. Essa doença possui um grande espectro de manifestações clínicas podendo levar a óbito, se não tratada de forma adequada ou quando associada à outras doenças. (PELISSARI, 2010).

Figura 1: Fêmea de flebotomíneo adulto.

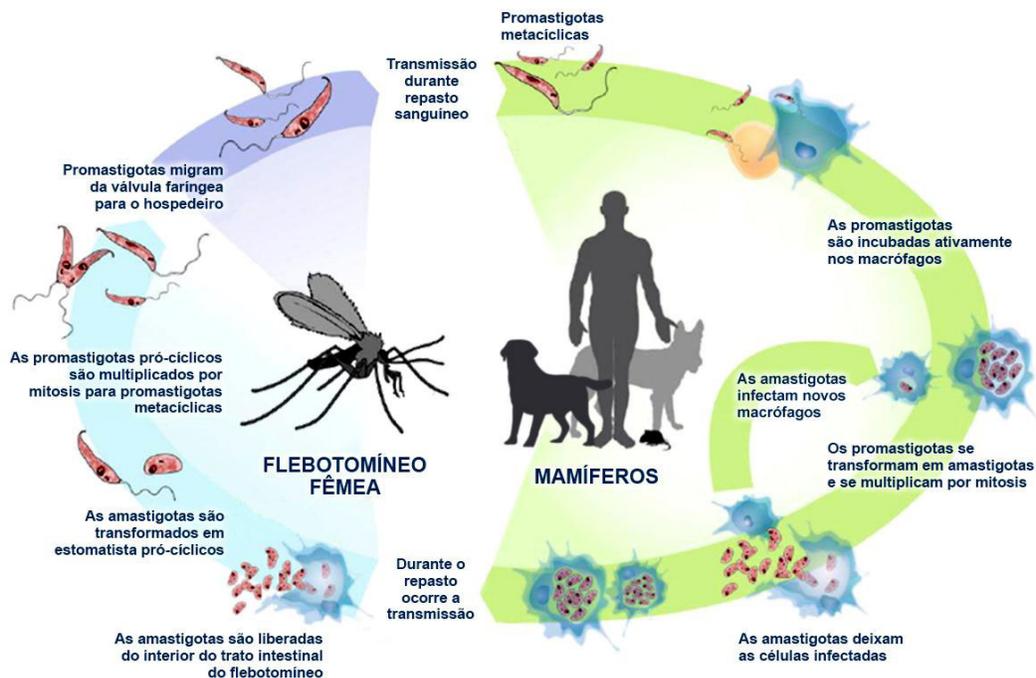


Fonte: BRASIL, (2014).

A fêmea do flebotomíneo durante seu repasto sanguíneo no hospedeiro infectado, ingere as formas amastigotas da *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* que se transformam no interior de seu trato intestinal diferenciando-se, posteriormente, em promastigota (MICHALICK, 2004).

Ao realizar novo repasto em hospedeiro não infectado, o flebotomíneo inocula protozoários em forma promastigota (figura 2), presentes no trato digestivo anterior do vetor. Sua saliva possui ação quimiotática ajudando o parasito a se proteger do mecanismo imunológico do hospedeiro, o que aumenta a sua sobrevivência (SACKS, 1989).

Figura 2: Ciclo de vida do gênero *Leishmania* adaptado.



Fonte: Wikimídea (2013).

Dos pacientes infectados com a LV nas regiões endêmicas, cerca de 20%, podem desenvolver a tríade clássica da doença sendo eles a febre, hepatoesplenomegalia e palidez cutânea mucosa (BRASIL,2015).

O diagnóstico da LV é realizado pela identificação do parasito no aspirado de medula óssea ou gânglios, constituindo este método, o padrão ouro do diagnóstico da

LV. Estão disponíveis ainda, pesquisa de anticorpos antileishmania por Reação de Imunofluorescência Indireta (Rifi) e o teste rápido imunocromatográfico (BRASIL, 2016).

A LV por ser uma doença com características clínicas e evolução grave, o diagnóstico deve ser feito de forma precisa e o mais rápido possível, assim como a confirmação parasitológica da doença deve-se iniciar rapidamente seu tratamento (BRASIL, 2014).

2.2 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida AIDS

Em 1981, após cuidadosa investigação epidemiológica, o Centro de Controle de Doenças dos EUA, situado na cidade de Atlanta, decidiu divulgar o aparecimento de uma

nova síndrome baseado em aspectos clínicos e epidemiológicos de indivíduos, até aquele momento identificado como do sexo masculino, previamente saudáveis, que apresentavam uma profunda diminuição da imunidade celular, sendo o agente etiológico isolado apenas em 1983 denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV, um retrovírus da família *Lentiviridae*, tendo como reservatório o homem. Transmitido por via sexual (vaginal e anal), pelo sangue (via parenteral e vertical) e pelo leite materno e compartilhamento de agulhas contaminadas pelos usuários de drogas injetáveis – UDI (DIAZ, 2012).

O HIV apresenta dois sorotipos o HIV-1 e o HIV-2 possuindo a capacidade de infectar células do sistema imunológico, como por exemplo macrófagos e linfócitos T CD4+, este agindo como mediador para invasão celular causando um ataque ao sistema imunológico (CUNICO *et al*, 2008).

Para o diagnóstico do HIV são necessárias pesquisas de anticorpos por ensaio imunoenzimático, sendo o mais comum o teste de ELISA que tem alta sensibilidade, seguido de confirmação por Western Blot– WB, que é o mais específico. Além disso, pode-se utilizar os Testes Rápidos (TR), que são imunoenaios (IE) simples, utilizando-se dois testes de diferentes laboratórios (BRASIL,2016).

Desde sua descoberta, a AIDS continua a ser um dos mais sérios desafios da humanidade à saúde. Cerca de 34,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo, 18,2 milhões fazem uso de terapia antirretroviral (TARV) e cerca de 1 milhão de óbitos causados pelo vírus (UNAIDS, 2016; UNAIDS, 2018).

No Maranhão o primeiro caso foi registrado em 1985, tendo-se até junho de 2016, notificados 16.691 casos, com 765 casos só em 2016, com aumento na taxa e detecção de 16,6/100.000 habitantes (2009) para 21,4/100.000 (2015) (MARANHÃO, 2016; BRASIL, 2016)

A infecção pelo HIV vem apresentando expansão atingindo pessoas de todas as classes sociais e caracterizando o fenômeno da interiorização, onde encontra a falta de estrutura dos meios rurais, permitindo a disseminação nestas pequenas cidades. Por outro lado, com a formação de centros urbanos desorganizados, ocorre a urbanização das leishmanioses, que tem movimentação inversa ao HIV. Neste contexto, com os fatores de expansão da LV assim como a co-infecção com HIV observa-se o aumento da letalidade

podendo levar o indivíduo a óbito. (PINTADO, 2001; LYONS, 2003; BRASIL, 2015; BARBOSA, 2013; DESJEUX, 2002; ELKHOURY *et al.*, 2006).

2.3 Co-infecção LV-HIV

Em 1985 foi relatado o primeiro caso de co-infecção LV/HIV na história, encontrado nos países mediterrâneos e países do norte da Europa chamando atenção do mundo sobre a possibilidade dessa associação, assim como a gravidade dessas doenças. Esse alerta tornou-se realidade em 2007 onde 35 países já haviam relatado casos de associação de LV/HIV (ALVAR, 2008). No Brasil a co-infecção foi identificada em um hospital em São Paulo pela primeira vez em 1990, sendo que o paciente oriundo da região nordeste (NICODEMO, *et al.* 1990).

As epidemias urbanas no Brasil foram observadas em várias cidades, sendo a LV identificada como infecção oportunista em pacientes com HIV/AIDS, semelhante ao que foi observado no sul da Europa. A expansão dessa epidemia está comprometendo grupos de indivíduos vulneráveis pela infecção pelo HIV ocasionando um elevado número de óbitos (BRASIL, 2006).

De acordo com a Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão, em 2016 foram registrados 62 casos de co-infectados LV/HIV no estado, mostrando que 4,8% dos pacientes com LV estavam infectados com HIV, proporção próxima à nacional que foi de 5,8% casos (MARANHÃO, 2017).

Os pacientes portadores de HIV expostos a *Leishmania* apresentam risco aumentado de progressão da infecção assintomática para LV e/ou acelera a progressão da doença pelo HIV (ALVAR, 2008). Essa co-infecção LV/HIV apresenta grandes taxas de letalidade e por atingir essa população imunossuprimida é necessária uma resposta rápida para diminuição dessa epidemia, assim um diagnóstico preciso e o início do tratamento pode diminuir o risco da LV entre pessoas que vivem com HIV nas áreas endêmicas (MARTINS-MELO *et al.*, 2014).

A co-infecção LV/HIV apresenta características clínicas complexas e isso gera grandes desafios, além, de testes diagnósticos mais precisos em indivíduos com LV

infectados com HIV, que nem sempre estão disponíveis em zonas endêmicas, quase sempre área de população pobre. Outro desafio é o tratamento, pois a associação dessas patologias em maioria é de extrema gravidade, com baixa resposta terapêutica e alta chance de recidiva, portanto, a escolha da terapia, se não cuidadosa, pode ter desfecho fatal. (ALVAR, et al, 2008; HURISSA et al 2010; COTA et al, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar perfil clínico-epidemiológico, terapêutico e evolutivo da comorbidade LV/HIV, comparando com apresentação da LV, em pacientes HIV negativos.

3.2 Específicos

- Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes com Leishmaniose/HIV+ e LV/HIV-;
- Identificar as manifestações clínicas, de pacientes com LV/ HIV+ e LV/HIV-;
- Analisar terapêuticas utilizadas em pacientes com LV/HIV+ e LV/HIV-;
- Analisar o perfil hematológico dos pacientes com a coinfeção LV/HIV+ e LV/HIV-;
- Avaliar a quantificação linfócitos T CD4 e da Carga Viral dos pacientes com a coinfeção LV /HIV+ no momento de sua internação;
- Analisar fatores de risco para recidiva e óbito de pacientes na coinfeção LV/HIV+ e LV/HIV-.

4 METODOLOGIA

4.1 Local de Estudo

O estudo foi realizado no hospital de referência estadual em doenças infecto-parasitárias que atende população adulta possuindo setor de internação, com 36 leitos de enfermaria (DIP e tuberculose) e 11 leitos na UTI e um setor de ambulatórios que atende aproximadamente 4.639 pessoas vivendo com HIV/AIDS. Conta com equipe multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros, assistentes sociais, farmacêuticos, psicólogos, bioquímicos, odontólogos e técnicos de enfermagem.

4.2 População amostral

Indivíduos com sorologia positiva para HIV, co-infectados com LV com diagnóstico confirmado presença de *Leishmania* spp. na medula óssea ou gânglio, atendidos no hospital de referência estadual.

Indivíduos com diagnóstico de Leishmaniose Visceral não co-infectados com HIV, atendidos no hospital de referência estadual

Todos os dados laboratoriais coletados nesta pesquisa foram encontrados nos prontuários dos pacientes. Tais exames fazem parte da rotina hospitalar de acordo com Portaria Ministério da Saúde Nº 5 de 21 de fevereiro de 2006.

Foram incluídos 170 casos de LV, sendo 133 de co-infecção com HIV (74% do total de casos) e 37 casos sem co-infecção, no período de 2007 a 2017.

4.3 Tipo de estudo

Estudo tipo comparativo-transversal.

Os casos correspondem aos pacientes de LV co-infectados com HIV, que foram acompanhados no hospital de referência estadual, de 2007 a 2017, sendo que os dados de 2007 a 2015 foram coletados retrospectivamente utilizando-se anotações contidas nos

prontuários e os dados de 2016 e 2017 foram coletados prospectivamente, com abordagem dos pacientes que internaram com o diagnóstico da co-infecção para tratamento.

Os controles correspondem aos pacientes de LV não co-infectados com HIV, atendidos no referido hospital no mesmo período, sendo os dados coletados retrospectivamente a partir de investigação no prontuário do arquivo geral.

Foi utilizado uma ficha protocolo adaptada do manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde denominada ficha de investigação de óbito de leishmaniose visceral (BRASIL, 2006) para registro das seguintes variáveis: sociodemográficas (sexo, faixa etária, ocupação e local de residência), epidemiológicas (local de contágio, outras residências nos últimos 12 meses, animais na residência), antecedentes pessoais e familiares (doenças anteriores, tratamentos utilizados), avaliação física (estado de hidratação, protusão abdominal, hepatoesplenomegalia, edema, alterações cardiológicas e neurológicas), terapêutica para HIV e leishmaniose, exames laboratoriais (Hemograma Completo, AST, ALT, uréia, creatinina, glicemia, contagem de linfócitos T CD4, Carga Viral, mielograma), evolução (regressão da febre, edema e hepatoesplenomegalia, recidiva), óbito e alta hospitalar.

Considerou-se caso novo – paciente sem história ou registro anterior de Leishmaniose Visceral; Recidiva- Paciente com história e registro anterior de Leishmaniose Visceral.

A coleta dos dados foi após a liberação dos órgãos estaduais responsáveis para controle e monitoramento (Anexo I). As pesquisas prospectivas foram realizadas após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecimento dos pacientes internados (Anexo II).

4.4 Diagnóstico

Parasitológico: O diagnóstico da LV foi realizado com pesquisa de formas amastigotas de *Leishmania* spp pelo mielograma, considerado padrão ouro para o diagnóstico dessa infecção.

Sorológico: foram utilizados imunofluorescência indireta (Rifi) e ELISA, estes realizados no LACEN (Laboratório Central).

Os testes para diagnóstico do HIV: ELISA e Teste Rápido, realizados na rotina do hospital estadual de referência segundo recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

4.5 Critério de Inclusão

- Pacientes com sorologia positiva para HIV e diagnóstico parasitológico para LV que faziam tratamento da co-infecção no hospital de referência em tratamento regular que aceitaram assinar o termo de consentimento livre esclarecido.
- Pacientes com diagnóstico parasitológico para LV e sorologia negativa para HIV atendidos no referido hospital.

4.6 Critério de Exclusão

- Pacientes em abandono de tratamento
- Pacientes que não aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido
- Nos casos retrospectivos, os prontuários que tiverem informações incompletas.

4.7 Definição dos desfechos

Os pacientes incluídos nesta pesquisa foram avaliados quanto ao desfecho definidos abaixo, na alta hospitalar, ao final do tratamento ou quando ocorrer desfecho desfavorável (recidiva, óbito).

- **Remissão**

Se o paciente apresentar desaparecimento da febre, normalização dos sinais clínicos atribuídos a LV, e normalização dos parâmetros hematológicos sem ocorrência de recidiva no período avaliado.

- **Falha terapêutica**

Se o paciente não apresentar melhora clínica ou ainda apresentar deterioração dos parâmetros hematológicos e piora dos sinais e sintomas atribuídos a LV ao final do tratamento, com presença de *Leishmania spp.* em aspirado de medula óssea.

- **Recidiva**

Resurgimento de sintomas (febre ou aumento da esplenomegalia ou piora hematológica) associado a presença de *Leishmania spp.* em aspirado na medula, após período de melhora ou desaparecimento dos mesmos, depois de finalizado o tratamento específico para LV, que se apresente em qualquer momento durante o período de acompanhamento do paciente.

4.8 Considerações Éticas

Projeto de Pesquisa registrado na Plataforma Brasil, aprovado pelo comitê de Ética do Hospital Universitário do Maranhão/HUUFMA. Data de Aprovação: 28 de Setembro de 2013. Número do Parecer: 409.351 (Anexo III).

4.9 Análises estatísticas

Os dados foram processados utilizando os recursos do software SPSS versão 18.0 (IBM, Chicago, IL, USA). A estatística descritiva foi realizada através do cálculo de medidas de frequência, média e desvio-padrão. A distribuição das variáveis categóricas entre os grupos foi avaliada através dos testes Qui-quadrado (χ^2) ou Exato de Fisher. A normalidade das variáveis quantitativas foi aferida através do teste Lilliefors, após este procedimento. Após este procedimento, o teste T de Student pareado foi utilizado para comparar o ano de diagnóstico da LV e HIV no grupo de pacientes co-infectados. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 CAPÍTULO I: General aspects of Visceral Leishmaniasis / HIV coinfection compared to Visceral Leishmaniasis in the state of Maranhão-Brazil.

Artigo submetido na revista: PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

Qualis Medicina I: A1

Fator de impacto: 4.45

PLOS Neglected Tropical Diseases
General aspects of visceral leishmaniasis with or without HIV co-infection in Northeast Brazil
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNTD-D-18-01275
Full Title:	General aspects of visceral leishmaniasis with or without HIV co-infection in Northeast Brazil
Short Title:	Visceral leishmaniasis with or without HIV co-infection in Northeast Brazil
Article Type:	Research Article
Keywords:	Visceral leishmaniasis; HIV; Co-infection
Corresponding Author:	Conceição de Maria Azevedo, Ph.D Universidade Federal do Maranhão São Luís, Maranhão BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Maranhão
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Conceição de Maria Azevedo, Ph.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Conceição de Maria Azevedo, Ph.D
	Uiara Regina Silva de Lima
	Luciano Vanolli
	Elizabeth Coelho Moraes
	Jorim Severino Ithamar
Order of Authors Secondary Information:	

Abstract:**Background**

The case of visceral leishmaniasis (VL) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection was reported in Spain first in 1985, and coincidence of these diseases has also been confirmed in more than 35 countries.

Methodology

We performed a comparative study in the state's reference hospital for infectious/parasitic diseases, which treats adults with HIV/acquired immune deficiency syndrome (AIDS), between January 2007 and July 2017. The data obtained using this protocol were analyzed using SPSS.

Principal findings

In total, 163 patients were evaluated in this study, including 126 patients with coincident VL/HIV and 37 patients with VL alone. Both groups consisted primarily of male patients. The most commonly affected age group was 30–39 years ($p < 0.001$). Fever ($p < 0.001$) and hair loss ($p = 0.007$), which were more common in patients with VL alone, were more common. On hemogram, segmented neutrophils ($p < 0.0001$) were found to be more in the VL/HIV group than in the VL alone group. Additionally, AST and ALT levels differed between the groups ($p < 0.001$). On average, HIV was diagnosed 2.6 years before VL ($p < 0.001$). VL relapse was observed only in the co-infection group (36.5% of cases). Fever ($\beta = +0.17$; $p = 0.032$) in the first VL/HIV episode was identified as a risk factor for relapse ($R^2 = 0.18$). The death rate of co-infected patients was 11.1%.

Conclusion/Significance

	<p>VL/HIV was prevalent among young adults, whereas the median patient age was higher in the VL group. The classic symptomatology of VL was more common in patients not co-infected with HIV, but attention is needed regarding the presence of fever in the first episode of VL as a risk factor for relapse in co-infected patients. No cases of VL relapse occurred in patients without HIV.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Gláucia Fernandes Cota Fundacao Oswaldo Cruz cota@minas.fiocruz.br She's an expert in the study of leishmaniasis in Brazil</p> <p>Joelle Rode Drugs for Neglected Diseases initiative jrode@ndi.org</p> <p>Maurício Pompilio Universidade Federal de Mato Grosso do Sul mapompilio@yahoo.com.br</p> <p>Daniel Wagner Santos Universidade Federal de Sao Paulo danielinfectologista@gmail.com</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
<p>Financial Disclosure</p> <p>Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the work included in this submission. Review the submission guidelines for detailed requirements. View published research articles from PLOS NTDs for specific examples.</p> <p>This statement is required for submission and will appear in the published article if the submission is accepted. Please make sure it is accurate.</p>	<p>The authors received no specific funding for this work</p>

Unfunded studies

Enter: *The author(s) received no specific funding for this work.*

Funded studies

Enter a statement with the following details:

- Initials of the authors who received each award
- Grant numbers awarded to each author
- The full name of each funder
- URL of each funder website
- Did the sponsors or funders play any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript?
- **NO** - Include this sentence at the end of your statement: *The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*
- **YES** - Specify the role(s) played.

* typeset

Competing Interests

Use the instructions below to enter a competing interest statement for this submission. On behalf of all authors, disclose any [competing interests](#) that could be perceived to bias this work—acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.

This statement **will appear in the published article** if the submission is accepted. Please make sure it is accurate. View published research articles from [PLOS NTDs](#) for specific examples.

The authors have declared that no competing interests exists

NO authors have competing interests

Enter: *The authors have declared that no competing interests exist.*

Authors with competing interests

Enter competing interest details beginning with this statement:

I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: [insert competing interests here]

* typeset

Data Availability

Authors are required to make all data underlying the findings described fully available, without restriction, and from the time of publication. PLOS allows rare exceptions to address legal and ethical concerns. See the [PLOS Data Policy](#) and [FAQ](#) for detailed information.

A Data Availability Statement describing where the data can be found is required at submission. Your answers to this question constitute the Data Availability Statement and **will be published in the article**, if accepted.

Yes - all data are fully available without restriction

Important: Stating 'data available on request from the author' is not sufficient. If your data are only available upon request, select 'No' for the first question and explain your exceptional situation in the text box.

Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?

Describe where the data may be found in full sentences. If you are copying our sample text, replace any instances of XXX with the appropriate details.

- If the data are **held or will be held in a public repository**, include URLs, accession numbers or DOIs. If this information will only be available after acceptance, indicate this by ticking the box below. For example: *All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX).*
- If the data are all contained **within the manuscript and/or Supporting Information files**, enter the following: *All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.*
- If neither of these applies but you are able to provide **details of access elsewhere**, with or without limitations, please do so. For example:

Data cannot be shared publicly because of [XXX]. Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee (contact via XXX) for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

The data underlying the results presented in the study are available

All relevant data are within the manuscript and its supporting files

from (include the name of the third party and contact information or URL).

- This text is appropriate if the data are owned by a third party and authors do not have permission to share the data.

* typeset

Additional data availability information:

General aspects of visceral leishmaniasis with or without HIV co-infection in Northeast Brazil

Uiara Regina Silva de Lima¹, Luciano Vanolli³, Elizabeth Coelho Moraes³, Jorim Severino Ithamar⁴ e Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo^{1,2*}

¹ Post-graduation Program of Health Science, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil

² Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil

³ Medicine Graduate Program, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil

⁴ President Vargas Hospital, São Luís, MA, Brazil

E-mail of the corresponding author: conceicaopedrozo@gmail.com

ABSTRACT

Background

The case of visceral leishmaniasis (VL) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection was reported in Spain first in 1985, and coincidence of these diseases has also been confirmed in more than 35 countries. The aim of this study is to compare the case of VL with HIV and without HIV in a state of northeastern Brazil.

Methodology

We performed a comparative study in the state's reference hospital for infectious/parasitic diseases, which treats adults with HIV/acquired immune deficiency syndrome (AIDS), between January 2007 and July 2017. The data obtained using this protocol were analyzed using SPSS.

Principal findings

In total, 163 patients were evaluated in this study, including 126 patients with coincident VL/HIV and 37 patients with VL alone. Both groups consisted primarily of male patients. The most commonly affected age group was 30–39 years ($p < 0.001$). Fever ($p < 0.001$) and hair loss ($p = 0.007$), which were more common in patients with VL alone, were more common. On hemogram, segmented neutrophils ($p < 0.0001$) were found to be more in the VL/HIV group than in the VL alone group. Additionally, AST and ALT levels differed between the groups ($p < 0.001$). On average, HIV was diagnosed 2.6 years before VL ($p < 0.001$). VL relapse was observed only in the co-infection group (36.5% of cases). Fever ($\beta = +0.17$; $p = 0.032$) in the first VL/HIV episode was identified as a risk factor for relapse ($R^2 = 0.18$). The death rate of co-infected patients was 5.6%.

Conclusion/Significance

VL/HIV was prevalent among young adults, whereas the median patient age was higher in the VL group. The classic symptomatology of VL was more common in patients not co-infected with HIV, but attention is needed regarding the presence of fever in the first episode of VL as a risk factor for relapse in co-infected patients. No cases of VL relapse occurred in patients without HIV.

Key-words: Visceral leishmaniasis, HIV/AIDS, co-infection

AUTHOR SUMMARY

Visceral Leishmaniasis is HIV has maintained in the Northeastern Brazilian region increasing rates of population involvement, with HIV advancing towards the rural zone and the LV towards the urban zone. This dynamic explains the increase of co-infection from 0.7% in 2001 to 8.5% in 2012. The state of Maranhão presents a large number of cases in the Northeast, a region that has been concentrating the majority of patients with this co-infection. The severity presented by these patients, in the observation of frequent relapses and high lethality, is presented in this study, which contributes with epidemiological, clinical, laboratorial and evolutionary knowledge, trying to demonstrate in statistical data these data. Thus, it should be pointed out that young adult patients living with HIV / AIDS who present some cytopenia, with or without hepatosplenomegaly, usually accompanied by fever, should be investigated for VL.

INTRODUCTION

Visceral leishmaniasis (VL) is an infectious parasitic disease transmitted by *Lutzomyia longipalpis*, with *Leishmania infantum chagasi* being the main causative agent in South America [1]. The clinical features of VL may evolve with severity, thus requiring early diagnosis to avoid further complications [2]. In Brazil, 634,051 cases of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS) had been registered through June 2016 [3]. HIV continues to spread across Brazil, and its incidence in countryside locations has been increasing. This explains its association with other endemic diseases, such as VL, which has also increased in frequency in urban locations, thereby accelerating the clinical evolution of both HIV and VL due to cumulative immunosuppression [4,5]. On the basis of altered epidemiological profiles of both HIV and VL, the risk of exposure to the diseases has grown, with the risk of an HIV-infected person developing VL surging by 100–2320-fold in endemic areas. Moreover, co-infected patients also have reduced responses to therapy, thus resulting in increased risks of recurrence and mortality [6]. The first case of VL/HIV co-infection was reported in 1985, increasing attention in Mediterranean and northern European countries regarding the possibility of this association and the gravity of both diseases [7]. By 2007, 35 countries had already reported cases of VL/HIV co-infection [8]. In Brazil, co-infection was first reported in 1990 in a patient from the Northeast region [9]. In 2015, 257 cases of co-infection were reported in the Western hemisphere, corresponding to a rate of 7.4%. Among these, most cases (244) were recorded in Brazil [10]. In 2017, a descriptive and exploratory study that analyzed data from all 21 Brazilian states that had reported cases of VL over a 10-year period identified 1301 cases of VL/HIV co-infection. The researchers noticed an increase in the number of VL/HIV cases over time [11]. Of these states, 4608 cases of VL were recorded in Maranhão, including 256 cases of HIV co-infection [12]. One study performed in the Reference Hospital for Infectious and Parasitic Diseases in Maranhão identified 61 patients with VL/HIV co-infection over a period of 7 years [13]. Considering the high incidence rates of VL in Maranhão and the need to improve knowledge about this pathology, especially epidemiological, clinical, and laboratory data related to VL/HIV co-infection, this study sought to identify particularities in the clinical and laboratory presentation of VL irrespective of its

association with HIV. This information may contribute to improving the diagnosis and therapeutic management of patients with VL/HIV co-infection.

METHODS

Type of study, location, and population

This comparative study of adults, who are at least 18 years old, was conducted between January 2007 and July 2017 and divided into two steps: (i) a retrospective study of patients diagnosed with VL/HIV co-infection between 2007 and 2015 and (ii) a prospective study of co-infected patients diagnosed between 2016 and 2017. Data were also collected retrospectively from the records of patients with VL without HIV co-infection who were treated at the hospital during the study period. A protocol sheet adapted from the monitoring and control handbook for VL from the Health Ministry, which was named the investigation sheet of death from VL, was used [14]. The sheet was used to record the following variables: sociodemographic (sex, age, occupation, place of residence), epidemiological (place of contamination, other places of residence in the last 12 months), background (other diseases and treatment used), and physical evaluation variables (hydration level, abdominal protrusion, hepatosplenomegaly, swelling); treatment for HIV and leishmaniasis; laboratory examinations (complete blood count, AST, ALT, urea, creatinine, glycemia, CD4 T-lymphocyte count, viral load, bone marrow test); and disease evolution (recurrence, death, hospital release). A case was considered new when the patient had no history or previous record of VL, and deemed recurrent otherwise. The study was conducted at Maranhão's reference hospital for infectious parasitic diseases, which serves the adult population, including approximately 4640 patients with HIV/AIDS each month.

Inclusion criteria

The retrospective study included patients with records of VL irrespective of HIV co-infection, containing complete epidemiological, clinical, and laboratory data. Meanwhile, the prospective study included patients with positive serology for HIV and a parasitological diagnosis of VL who were receiving treatment for co-infection at the reference hospital. Meanwhile, the VL group consisted of patients with a parasitological diagnosis of VL and negative serology for HIV who were treated at the reference hospital. All patients included in the prospective study provided written informed consent for participation.

Diagnosis

Visceral Leishmaniasis

Parasitological: VL was indicated by the presence of the causative parasite in bone marrow (amastigote forms seen in smears aspirated from bone marrow, stained by Giemsa) [14]. *Serological:* The indirect fluorescent antibody test has been widely used for diagnosing VL, and it is currently provided by Brazil's Unified Health System. Its

40

sensitivity ranges from 82 to 95%, and its specificity ranges from 78 to 92% [14,15]. Another method used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which has sensitivity of 90–100% [16].

HIV

HIV was diagnosed using ELISA and the HIV rapid test, which are routinely performed at the reference state hospital following recommendations from the Health Ministry. Other laboratory data used as reference were obtained using the automated system CELL DYN 4000 provided by CEDRO, São Luís, MA, 2002.

Statistical analyses

Data were processed using SPSS software version 18.0 (IBM, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics was performed by calculating the frequency, average, and standard deviation. The distribution of categorical variables was compared between the groups using the Chi-squared or Fisher's exact test. The normality of the quantitative variables was measured using the Lilliefors test. Then, an independent Student's *t*-test (for normally distributed data) and Mann–Whitney's *U*-test (for non-normally distributed

data) were used in the comparative analysis of serum markers between the VL/HIV and VL groups. The coefficient of multiple determination and the coefficient and standard error of each factor included in the model were estimated. For all analyses, a significance level of 5% was adopted.

Ethical considerations

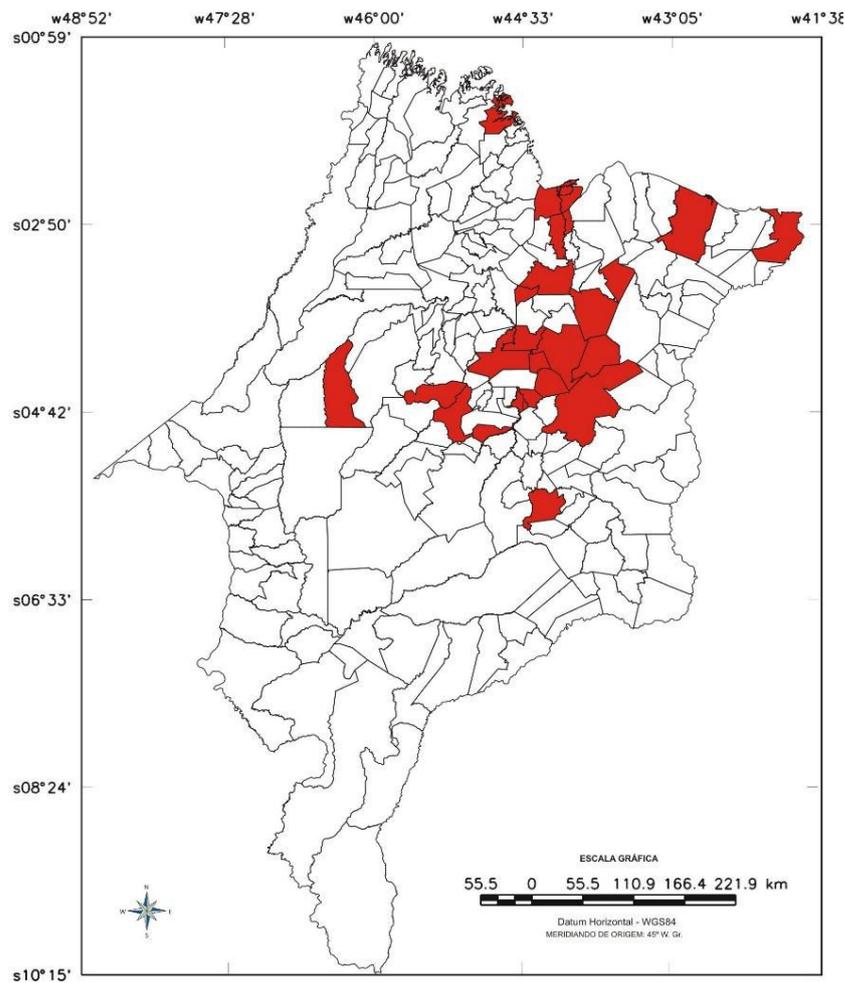
The research project was registered at Plataforma Brasil, with ethical committee approval granted by Maranhão's University Hospital (HUUFMA; date of approval:

September 28, 2013, report number: 409.351). Retrospective data were obtained with permission from the ethics committee of HUUFMA and Health Department of the state of Maranhão without obtaining patient consent while maintaining confidentiality regarding the identities of the patients.

RESULTS

In total, 163 patients were evaluated in this study, including 126 patients with VL/HIV co-infection and 37 patients with VL alone. The demographic and social characteristics of the study groups are described in Table 1. Both groups consisted primarily of male patients. The mean age in the VL/HIV group was 36.9 ± 15 years (range, 19–50), compared to 30 ± 13.4 years (range, 19–66) in the VL group ($p < 0.001$). In both groups, patients were primarily native individuals from Maranhão's countryside, as shown in Figure 1.

Fig 1. Physiographical map of Maranhão showing the distribution of 126 cases of VL/HIV co-infection.



Source: CAMPOS, D, 2018.

Table 1. Sociodemographic variables of the studied groups

Variable	VL/HIV group (n = 126)		VL group (n = 37)		p
	n	%	n	%	
Sex					0.768
Male	113	89.7	34	91.9	

Female	13	10.3	3	8.1	
Age group					<0.001*
19–29 years	19	23.0	24	64.9	
30–39 years	49	38.9	7	18.9	
40–49 years	38	30.2	3	8.1	
50+ years	10	7.9	3	8.1	
Place of residence					0.213
São Luís	54	42.9	11	29.7	
Other municipalities	72	57.1	26	70.3	
Occupation					0.560
Self-employed	26	22.4	9	24.3	
Agriculture	25	21.5	9	24.3	
Construction industry	21	18.1	3	8.1	
General services	14	12.1	3	8.1	
Housewife	8	6.9	2	5.4	
Other	22	19.0	11	29.7	

*Statistically significant difference between the groups as determined using the Chi-squared or Fisher's exact test ($p < 0.05$).

The most frequent clinical complaints in the VL group were fever ($p < 0.001$) and hair loss ($p = 0.007$). The physical examination data revealed that weight loss ($p = 0.003$), fever ($p < 0.001$), jaundice ($p < 0.001$), hepatomegaly ($p = 0.029$), and splenomegaly ($p = 0.007$) were more frequent in the VL group. In contrast, dyspnea was detected only in the VL/HIV group ($p = 0.013$). The frequency of skin/mucosal pallor was high in both groups ($p = 0.920$).

Table 2. Clinical and physical examination data in the two groups

Variable	VL/HIV group (n = 126)		VL group (n = 37)		p
	n	%	n	%	
Clinical complaint					
Fever	66	52.4	35	94.6	<0.001*
Hair loss	20	15.9	14	37.8	0.007*
Anorexia	97	77.0	32	86.5	0.307
Diarrhea	66	52.4	21	56.8	0.778
Vomiting	37	29.4	16	43.2	0.166
Bleeding	27	21.4	5	13.5	0.406
Cough	38	30.2	10	27.0	0.871
Dyspnea	46	36.8	12	32.4	0.770
Increased abdominal volume	38	30.2	17	45.9	0.112
Physical symptom					
Alopecia	11	8.7	4	10.8	0.747
Weight loss	66	52.4	30	81.1	0.003*
Fever	22	17.5	25	67.6	<0.001*
Jaundice	22	17.5	24	64.9	<0.001*

Spotting	11	8.7	1	2.7	0.300
Bleeding	12	9.5	5	13.5	0.694
Swelling	15	11.9	1	2.7	0.123
Dyspnea	17	13.5	0	0	0.013*
Hepatomegaly	89	70.6	33	89.2	0.029*

Splenomegaly	73	57.9	31	83.8	0.007*
Adenomegaly	15	11.9	4	10.8	1.000
Abdominal protrusion	30	23.8	15	40.5	0.073
Skin/mucosa color					<0.920
Normal color	27	21.4	7	18.9	
Pale	99	78.6	30	81.1	

VL, visceral leishmaniasis.

*Statistically significant difference between the groups as determined using the Chi-squared or Fisher's exact test ($p < 0.05$).

Table 3 shows the results of comparative analysis regarding the diagnoses of VL and HIV. In the analyzed sample, the diagnosis of HIV preceded that of VL by 2.6 years in 81 patients (64.3%, $p < 0.001$).

Table 3. Duration between the diagnosis/treatment of HIV and VL

Year of treatment initiation				Average difference	Standard error	<i>p</i>
HIV		VL				
Average	±SD	Average	±SD			
2010	3.9	2013	2.4	2.6	0.3	<0.001*

VL, visceral leishmaniasis.

*Statistically significant difference between the groups as determined using a paired Student's *t*-test.

Table 4 shows the comparative analysis of the serum profiles between groups at the time of admission for VL treatment. The VL/HIV group exhibited a higher frequency of lymphocytopenia when compared to the VL group ($p < 0.001$). Abnormal AST and ALT levels were observed more commonly in the VL group ($p < 0.001$). Most co-infected patients had CD4 T-lymphocyte counts of less than 200 cells/mm³ and viral loads of 50–9999 copies/mL.

Table 4. Laboratory data of the two groups

Variable	VL/HIV group (<i>n</i> = 126)		VL group (<i>n</i> = 37)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Red blood cells (million/mm ³)					1.000
<4.6	118	93.6	35	94.6	
4.6–6.2	8	6.4	2	5.4	
Hemoglobin (g/dl)					0.425
<14.0	120	95.2	34	91.9	
14–17	6	4.8	2	8.1	
Hematocrit (%)					0.352
<40	119	94.4	37	100	
40–54	7	5.6	0	0	

Leukocytes (1000/mm ³)					0.224
<5000	101	80.2	34	91.9	
5000–10,000	22	17.5	3	8.1	
>10,000	3	2.3	0	0	

Lymphocytes (%)					<0.001*
<20	30	23.8	3	8.1	
20–40	79	62.7	18	48.7	
>40	17	13.5	16	43.2	
Platelets (1000/mm ³)					0.083
<150,000	79	62.7	28	75.7	
150,000–400,000	45	35.7	7	18.9	
>400,000	2	1.6	2	5.4	
Urea (mg/dl)					0.449
10–50	105	83.3	33	89.2	
>50	21	16.7	4	10.8	
Creatinine (mg/dl)					0.820
<0.4–1.2	110	87.3	31	83.8	

>1.2	16	12.7	6	16.2	
AST					<0.001*
12–46	76	60.3	10	27.0	

<46	50	39.7	27	73.0	
ALT					<0.001*
3–50	102	80.9	16	43.2	
≥50	24	19.1	21	56.8	
CD4 T-lymphocytes (cells/mm ³)					
<200	98	77.8	–	–	
≥200	28	22.2	–	–	
Viral load (copies/mL)					
<50	19	15.1	–	–	
50–9999	68	54.0	–	–	
10,000–100,000	13	10.3	–	–	
>100,000	26	20.6	–	–	

VL, visceral leishmaniasis.

*Statistically significant difference between the groups through as determined using the Chi-squared or Fisher's exact test ($p < 0.05$).

The distribution of variables related to treatment is shown in Table 5. The most commonly used medicine in the VL/HIV group was liposomal amphotericin B (Amb-L), whereas it was *N*-methyl meglumine antimoniate (Sb^v) in the VL group ($p < 0.001$). The treatment time for VL was no more than 10 days in most patients in the co-infection group ($p < 0.001$). In addition, 112 patients (88.9%) in the VL/HIV group remained hospitalized for more than a month, whereas no patients in the VL group were hospitalized ($p < 0.001$). Furthermore, relapse occurred only in the co-infection group ($p < 0.001$). Concerning

antiretroviral treatment, highly active antiretroviral therapy was administered to all analyzed patients; most commonly a nucleoside reverse transcriptase inhibitor in combination with a nonnucleotide reverse transcriptase inhibitor or protease, including tenofovir + lamivudine in 113 (89.7%) patients, efavirenz in 54 patients (42.9%), and lopinavir/ritonavir in 52 patients (41.7%). Moreover, relapse (46 cases, 36.5%) and death (14, 11.1%) occurred only in the VL/HIV group.

Table 5. VL treatment in the two groups

Variables	VL/HIV group (n = 126)		VL group (n = 37)		p
	n	%	n	%	
VL treatment					<0.001*
Liposomal amphotericin B	86	68.2	2	5.4	
Amphotericin B	24	19	1	2.7	
N-methyl meglumine antimoniate	8	6.4	34	91.9	
More than one drug	8	6.4	0	0	

50

Duration of treatment					<0.001*
Up to 10 days	91	72.8	0	0	
11–30 days	27	21.6	31	83.8	
More than 30 days	7	5.6	6	16.2	
Duration of hospitalization					<0.001*
None	0	0	37	100	
Less than 1 month	14	11.1	0	0	

1–7 months	109	86.5	0	0	
More than 6 months	3	2.4	0	0	
VL relapse					<0.001*
Yes	46	36.5	0	0	
No	80	63.5	39	100	
Death					<0.001*
Yes	14	11,1	0	0	
No	0	0	0	0	

VL, visceral leishmaniasis.

* Statistically significant difference between the groups as determined using the Chi-squared or Fisher's exact test ($p < 0.05$).

DISCUSSION

VL, an endemic disease in the northern and northeastern regions of Brazil, has changed in its epidemiological characteristics with the spread of HIV infection toward rural areas and coincidence of the diseases. In patients infected with HIV, VL can induce greater immunosuppression and stimulate viral replication, leading to a more aggravated condition and greater risks of relapse and death [19, 2, 20, 21].

VL/HIV co-infection displayed a heterogeneous casuistry among the Brazilian regions, but its incidence appears to be increasing across the country. The rates of co-infection according to Lindoso *et al.* were 0.7% in 2001 and 8.5% in 2012 [22].

Between 2007 and June 2017, data were collected for 127 patients with VL/HIV co-infection at the reference hospital where the study was performed. This cohort represented nearly 50% of all reported cases in the state of Maranhão through December 2016 [12]. The finding of a higher incidence of VL in males in both VL with HIV and VL alone is supported by other findings, including epidemiological data from the Health Ministry, which reported that male patients accounted for 91.6% of all cases [2,23,24]. Similarly, the finding that the mean age was lower in the VL group matches data reported

by Hurissa *et al.*, who found that patients with VL alone had a mean age of 23.5 years. However, Cota *et al.* found no statistical difference in age between the VL/HIV and VL groups in a study of 90 patients [24,25].

The majority of diagnosed patients resided in Maranhão's countryside, as corroborated by Furtado, who analyzed the residences of patients with VL in the state of Maranhão based on the National System for Reporting Harms, applying a method for risk identification, between 2000 and 2009. This analysis found that the incidence rates were higher in the cities of Caxias, Imperatriz, Presidente Dutra, Codó, and Barra do Corda, with attention also being devoted to the appearance of cases in countryside cities in which no VL case had been previously reported [26]. By observing the internalization of VL, it is possible to perceive the juxtaposition that occurs between these VL infections found in people living with HIV an adequate environment to develop [27].

In line with our findings, Cota *et al.* described fever and hepatosplenomegaly as the most frequent complications in patients with VL alone. In contrast, Hurissa *et al.* found typical VL complications in both studied groups [24,25]. In their study, fever was observed in 94.6% of patients with VL alone, compared to 52.4% of patients with VL/HIV co-infection, whereas this symptom was present in 100% of patients diagnosed in the state of Mato Grosso do Sul between 2000 and 2006 and 92% of patients diagnosed in the state of Ceará in 2015 [23,28]. Different from many Brazilian studies, which reported the presence of splenomegaly followed by fever, weight loss, and asthenia, in 81 patients with VL/HIV co-infection in Ceará [29] and another study that identified weight loss, weakness, fever, and hepatosplenomegaly as the most common physical changes in 65 patients with VL/HIV co-infection [13], the most common symptoms in this study were skin pallor, hepatomegaly, and splenomegaly, followed by fever and weight loss. In a systematic review of the epidemiological, clinical, and laboratory aspects of VL associated with HIV, the authors noted that the 10 most reported clinical manifestations in 15 studies were skin pallor, splenomegaly, fever, weight loss, hepatomegaly, cough, diarrhea, bleeding, asthenia, and jaundice [30].

Pancytopenia was observed in both studied groups, in contrast to the findings of Cota *et al.* and Hurissa *et al.*, who observed more pronounced thrombocytopenia in immunocompetent patients [24,25]. Pancytopenia related to HIV can be multifactorial due to direct effects of the virus, ineffectiveness of hematopoiesis, existence of an infiltrating disease in bone marrow, nutritional deficiencies, peripheral destruction, and

toxic medication effects [31]. In contrast, hematological alterations caused by VL are well known, as amastigote forms proliferate in the mononuclear phagocytic system, mainly in the spleen, liver, and bone marrow, resulting in disorders in phagocytic organs and producing hematological alterations. Tavora *et al.* observed pancytopenia in the majority of patients with VL/HIV co-infection [28,32]. The finding of increased creatinine levels in less than 20% of cases in both groups was also reported by Mahajan *et al.*, who observed an increase in creatinine levels in 16 patients (5% of the patients with VL-HIV co-infection). Sinha *et al.*, who analyzed 49 patients with VL/HIV co-infection, found a mean creatinine level of 0.9 mg/mL. The increase in transaminase levels observed in some patients with VL/HIV co-infection [33,34,35] was also found in the present study. However, we should note that such an increase was higher in patients with VL alone, as additionally reported by De Souza *et al.* and Cota *et al.* [25,36].

CD4 T-lymphocytes were quantified by several authors who emphasized, similar to our study, the presence of immunosuppression with counts lower than 200 cells/mm³ in a large portion of co-infected patients at the time of VL diagnosis [23,34,35,37,38]. However, we should highlight that in 64.3% of patients with VL/HIV co-infection, HIV was diagnosed first; thus, these patients were in a more immunologically suppressed state due to antiretroviral treatment. However, most patients had viral loads of more than 50 copies, illustrating that although most patients were receiving antiretroviral treatment, a lack of therapeutic adoption or virological failure can be suspected in this patient group. Treatment for VL was administered according to the Health Ministry protocol, with AmB-L being the drug of choice for patients with VL/HIV co-infection starting in 2015, whereas Sb^v was used to treat patients with nonserious VL [2]. Brazilian authors have reported treatments that reflect guidance from the Health Ministry, drawing attention to the adverse effects of AmB such as kidney toxicity and reactions during infusion. Toxicities linked to Sb^v administration were also reported, in some cases requiring substitution with AmB. Some of the reports cited pancreatitis and cardiotoxicity [23,25,36,39]. The treatment duration for VL varied according to the therapeutic response using the criteria adopted by the Health Ministry, which call for a minimum duration of 10 days [19]. However, we observed therapeutic failure, even after increasing the duration of AmB-L administration, making supplemental therapy with Sb^v necessary (data not cited). AmB-L has been considered promising for the treatment of VL/HIV co-infection since 1999, when it was approved by the FDA [40]. However, although it is associated

with fewer side effects than AmB, VL/HIV co-infection remains to be associated with high rates of recurrence, as noted in the current study. Lindoso *et al.* noted that no standard therapeutic regimes have been developed for VL in the United States [22]. Cota *et al.* reported recurrence and mortality rates of 37 and 8.7%, respectively, in a group of 46 patients with VL/HIV co-infection, compared to those of 2.5 and 4.7%, respectively, in 44 patients with VL. In a sample of 128 patients with VL, Oliviera reported recurrence and death rates of 7.8 and 4.7%, respectively. This result differs from that of the present study, in which no case of recurrence or death was reported among patients with VL mono-infection versus a mortality rate of 5.6% among patients with VL/HIV co-infection [25,41].

This study had several limitations. Because of the use of secondary data, mainly in the retrospective study, incomplete data were obtained in some examinations. Another limitation was difficulty in analyzing some laboratory data, which precluded comparative analyses between the two groups, although we observed that the co-infection group patients had a lower rate of positivity in serological or rapid tests than the group without co-infection. Another limitation was the lower number of patients with VL alone. This finding was due to the lack of information in the medical records of these patients, as most of them were diagnosed in this referral hospital and subsequently referred for treatment at locations closer to their places of residence. On the contrary, the patients with VL/HIV co-infection in this study represented almost half of the 256 cases of co-infection in the state of Maranhão over the period of 2007–2016. We included patients only for whom complete data were available, increasing the statistical power of the analyses.

In summary, our study found that VL is a public health issue in northeastern Brazil, especially in Maranhão, where its incidence is increasing. The severity of the disease is greater due to co-infection with HIV, which modifies the epidemiology and clinical presentation of VL. Thus, the classical triad of fever, paleness, and hepatosplenomegaly was not expected. We also concluded that treatment remains challenging, despite advances in antiretroviral treatment, so a definitive response to treatment for VL cannot be predicted when the disease is associated with HIV.

Acknowledgments

We thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Maranhão (FAPEMA), Presidente Vargas Hospital, and Maranhão Health Secretariat.

REFERENCES

1. Boer MD, Davidson RN. Treatment options for visceral leishmaniasis. *Rev Anti Infect Ther.* 2006;4: 187-197. doi: 10.1586/14787210.4.2.187.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV. Brasília: 1. ed., rev. e ampl. 2015. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano V - nº 1 - até semana epidemiológica 26ª. Brasília. 2016. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf
4. de Souza CC, de Mata LRF, Azevedo C, Gomes CRG, Cruz GEC, Toffano SE. Interiorização do HIV/Aids no Brasil: Um estudo epidemiológico. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde.* 2012. Ano 11. Nº 35:25-30. [In Portuguese]
5. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE.* 2012;7: e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
6. Barbosa IR, Neto RDS, Souza PP, Silva RA, Lima SR, Cruz ID, et al. Aspectos da coinfeção Leishmaniose Visceral e HIV no nordeste do Brasil. *Rev. Baiana de Saúde Pública.* 2013;37: 672-687. [In Portuguese]
7. De la Loma A, Alvar J, Galiano EM, Blázquez J, Muñoz AA, Nájera R. Leishmaniasis or AIDS? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985;79: 421-422. doi: 10.1016/0035-9203(85)90400-6.

8. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Canavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21: 334-359.
9. Nicodemo EL, Duarte MIS, Corbett CEP, Nicodemo AC, Mata VLR, Chebabo R, et al. Visceral leishmaniasis in AIDS patient. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1990;32: 310-311. doi: 10.1590/S0036-46651990000400013.
10. Pan American Health Organization, WHO. Leishmaniasis: epidemiological report of the Americas. Washington, D.C: Pan American Health Organization, World Health Organization. 2017
11. Leite de Sousa-Gomes M, Romero GAS, Werneck GL. Visceral Leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11: e0005772. doi: 10.1371/journal.pntd.0005772.
12. Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão. Departamento de Controle de Zoonoses. Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose. Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral e Tegumentar, no estado do Maranhão, 2007 a 2017. Maranhão. Estado do Maranhão. 2017 [In Portuguese]
13. Viana GMC, Neto da Silva MAC, Garcia JVS, Guimarães, HD, Arcos Junior GF, Santos AVA et al. Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50: 613-620. doi: 10.1590/0037-8682-0494.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Brasília. Editora do Ministério da Saúde, 2006. [In Portuguese]
15. Carranza-Tamayo CO, Assis TS, Neri ATB, Cupolillo E, Rabello A, Romero GA. Prevalence of *Leishmania* infection in adult HIV/AIDS patients treated in a tertiary-

- level care center in Brasilia. Federal District, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103: 743-748. doi: [10.1016/j.trstmh.2009.01.014](https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.01.014).
16. Duxbury RE, Sadun EH. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1964;13: 525-529. doi: [10.4269/ajtmh.1964.13.525](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1964.13.525).
 17. Cahil, KM. Field technique in the diagnosis of calazar. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1970;83: 499.
 18. Ho M, Leeuwenburg J, Mbugua G, Wamachi A, Voller A. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for field diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1983;32: 943-946. doi: [10.4269/ajtmh.1983.32.943](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1983.32.943).
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 2014. Brasília. 1 ed. 5º reimpressão.
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf [In Portuguese]
 20. Alvar J, Canavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997;2: 334-359.
 21. Cruz I, Nieto J, Moreno J, Cañavate C, Desjeux P, Alvar J et al. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. *Indian J Med Res.* 2006; 123:357-388.
 22. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury AN, Romero GA, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e3136. doi: [10.1371/journal.pntd.0003136](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003136).
 23. Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval ME, Da-Costa FD, Pereira GR, Cunha RV, et al. HIV/AIDS- associated visceral leishmaniasis in patients from

- na endemic área in central-west Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2010;105: 692-697. doi: 10.1590/S0074-02762010000500016.
24. Hurissa Z, Gebre-Silassie S, Hailu W, Tefera T, Lallo DG, Cuevas LE et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2010;15: 848-855. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x.
 25. Cota GF, de Sousa MR, de Sousa MR, de Mendonça ALP, Patrocínio A, Assunção LS, et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2816. doi: 10.1371/journal.pntd.0002816.
 26. Furtado AS, Nunes FBBF, Santos AM, Caldas AJM. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão. *Brasil. Ciências & Saúde Coletiva*. 2015;20: 3935-3942. doi: 10.1590/1413-812320152012.01672015.
[In Portuguese]
 27. Maia- Elkhoury NA, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: Trends and challenges. *Cad Saude Pública*. 2008;24: 2941-2947.
 28. Távora LGF, Nogueira MB and Gomes ST. Visceral leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *Braz J Infect Dis*. 2015;20: 286-299. doi: 10.1016/j.bjid.2015.07.004.
 29. Henn GA, Ramos Junior AN, Colares JK, Mendes LP, Silveira, JG, Lima AA, et al. Is visceral leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? *Braz J Infect Dis*. 2018;22: 92-98. doi: 10.1016/j.bjid.2018.03.001.
 30. Graepp Fontoura I, Soeiro Barbosa D, Paes AMA, Santos FS, Santos Neto M., Fontoura VM, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human

- visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. *Parasitology*. 2018; 1-17. doi: 10.1017/S003118201800080X.
31. Grossman V, Herberman RB. T-cell homeostasis in HIV infection is neither failing nor blind: modified cell counts reflect an adaptive response of the host. *Nat Med*. 1997;3: 486-490.
 32. Varma N, Naseen S. Hematologic changes in visceral leishmaniasis/Kala Azar. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2010;26: 78-82.
 33. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al. Combination treatment for visceral leishmaniasis patients coinfecting with human immunodeficiency virus in India. *Clin Infect Dis*. 2015;8: 1255-1262. doi: 10.1093/cid/civ530.
 34. Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfecting patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis*. 2015;53: e91-e98. doi: 10.1093/cid/cir521
 35. Lima IP, Müller MC, Holanda TA, Harhay M, Costa CH, Costa DL. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American Visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013; 46: 156-160. doi: 10.1590/0037-8682-0033-2012.
 36. de Sousa GF, Biscione F, Greco DB and Rabelo A. Slow clinical improvement after treatment initiation in *Leishmania*/HIV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45: 147-150. doi: 10.1590/S0037-86822012000200001.
 37. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48: 13-19. e0005772. doi: 10.1371/journal.pntd.0005772.

38. Diro E, Lynen L, Mohammed R, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. High parasitological failure rate of visceral leishmaniasis to sodium stibogluconate among HIV co-infected adults in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e2875. doi: 10.1371/journal.pntd.0002875.
39. Albuquerque LC, Mendonça IR, Cardoso PN, Baldaçara LR, Borges MR, Borges JD, et al. HIV/AIDS - related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47: 38-46. doi: 10.1590/0037-8682-0180-2013.
40. Meyerhoff, A. US Food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1999;28: 42-8. doi: 10.1086/515085.
41. Oliveira EN, Pimenta AM. Perfil epidemiológico das pessoas portadoras de leishmaniose visceral no município de Paracatu- MG no período de 2007 a 2010. *Rev Min Enferm*. 2014;18: 365-370. doi: 10.5935/1415-2762.20140028. [In Portuguese]

6.2 CAPÍTULO II: Desfecho na co-infecção LV/HIV no Nordeste Brasileiro: riscos para recidiva e óbito.

Artigo a ser submetido na revista: CLINICAL INFECTIOUS DISEASES

Qualis Medicina I: A1

Fator de impacto: 9.11

DESFECHO NA CO-INFECÇÃO LV-HIV NO NORDESTE BRASILEIRO: RISCOS PARA RECIDIVA E ÓBITO.

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infecciosa com grande número de casos nas américas principalmente no Brasil, onde possui 96% dos casos nessa região.

Metodologia: Foi um estudo transversal, observacional, realizado no hospital estadual do Maranhão, referência para tratamento de doenças infectocontagiosas, sendo usou questionário adaptado para levantamento dos no período de 10 anos. Os dados foram processados no software SPSS versão 18.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Resultado: Foram encontrados 133 casos de co-infecção LV/HIV, sendo 51 casos de recidivas, 14 óbitos e 68 curas clínicas da LV. Desses 88,7% eram homens, a média de idade foi $37,1 \pm 9,3$ anos. Observou-se que 51 (38,3%) apresentaram recidiva de LV e 14 (10,5%) evoluíram para óbito durante o tratamento. O tempo de internação variou de 30 a 180 dias, em 87,2% dos casos, e o esquema de tratamento antirretroviral (TARV) mais utilizado foi 2ITRN (lamivudina-3TC + Tenofovir-TDF) + 1ITRNN (Efavirenz-EFZ). Entre os sintomas houve associação entre febre (OR= 2.55; IC95%= 1.23-5.29) e esplenomegalia (OR= 2.29; IC95%= 1.08-4.79), com recidiva na LV/HIV. Na associação de risco com ocorrência de óbito foram identificados a recidiva de LV (OR = 3,30; IC95% = 1,03-10,48; $p = 0,044$), ureia > 50mg/dl (OR = 4,82; IC95% = 1,48-15,74; $p = 0,012$) e creatinina >1,3 mg/dl (OR = 4,52; IC95% = 1,31-15,58; $p = 0,023$). Na regressão logística mostrou que a febre permaneceu associada a recidiva (OR_{ajustado} = 2,37; 1,04-5,40; $p = 0,038$). Foram associados como risco para óbito: perda de peso (OR_{ajustado} = 4,62; IC95% = 1,03-20,60; $p = 0,044$), recidiva de LV (OR_{ajustado} = 3,83; IC95% = 1,14-12,81; $p = 0,029$), ureia >50mg/dL (OR_{ajustado} = 4,41; IC95% = 1,14-16,85; $p = 0,029$) e creatinina >1,3mg/dL (OR_{ajustado} = 4,32; IC95% = 1,05-17,71; $p = 0,042$).

Conclusão: Com a expansão de duas patologias graves, cuja associação aumenta ainda mais sua gravidade, principalmente ao atingir uma população tão vulnerável, com padrões sociais comparados a África, que residem em áreas endêmicas de LV no estado do Maranhão considerado uma dos estados com maior número de casos da federação.

A Leishmaniose Visceral (LV) ou calazar é uma doença infecciosa com grande incidência e ampla distribuição na região das Américas (OMS, 2018).

Em 2014, 90% dos casos notificados para Organização Mundial da Saúde (OMS) concentraram-se em apenas 6 países, entre eles o Brasil, onde se encontra 96% dos casos de LV (OMS, 2017).

De acordo com Ministério da Saúde (2017) de 2005 à 2015 ocorreu uma redução de 9% dos casos no Brasil, mas o nordeste se mantém em atenção, pois ainda é a região com o maior número de casos (BRASIL, 2017).

A taxa de letalidade nas Américas, em 2016 foi de 7,9% sendo a maior desde 2012, apresentando neste período 1187 óbitos por LV. Segundo a OMS, desde 1995 nas regiões endêmicas de LV vivem 1/3 dos pacientes com HIV, repercutindo no cenário de 2016, em que os casos de co-infecção LV-HIV apresentaram aumento de 32%, com relação ao ano anterior. (MS, 2017; WHO, 1995; WHO, 2018).

A co-infecção LV/HIV pode apresentar complicações, já que as amastigotas da *Leishmania* desenvolveram métodos para sobreviver e se multiplicar nos macrófagos, que são fortalecidos pela co-infecção com HIV acelerando assim o avanço da doença ajudando a explicar o risco do desenvolvimento da LV em indivíduos infectados pelo HIV, mais que os não infectados (ALVAR et al, 2018; MOCK et al, 2012; JARVIS; LOCKWOOD, 2013).

A co-infecção LV/HIV apresenta maiores taxas de letalidade, por atingir uma população imunossuprimida, exigindo resposta mais rápida para a contenção desta epidemia, como melhoria do diagnóstico e do tratamento, diminuindo risco da LV entre as pessoas que vivem com HIV nas áreas endêmicas (MARTINS-MELO et al, 2014).

Em 2011 o MS lançou o manual de recomendações clínicas para redução da mortalidade, auxiliando as unidades de tratamento na identificação desses casos baseados em avaliação física e laboratorial, utilizando-se scores de risco para identificação do nível de gravidade e assim, melhorar o manejo destes casos (BRASIL, 2011). O objetivo deste trabalho é relatar a evolução dos pacientes co-infectados LV/HIV, para cura, recidiva ou óbito, analisando-se possíveis fatores de risco para esse desfecho.

METODOLOGIA

Local de Estudo

O estudo foi realizado no hospital de referência estadual em doenças infecto-parasitárias que atende população adulta, com aproximadamente 50 leitos, sendo 10 leitos de Terapia Intensiva, para atendimento de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

População

Indivíduos adultos acima de 18 anos com diagnóstico de infecção por LV, co-infectados com HIV, no período de janeiro de 2007 a julho de 2017.

Tipo de estudo

Estudo transversal, observacional, foi realizado com 133 casos de LV/HIV co-infectados, sendo 51 casos de recidivas, 14 óbitos e 68 curas clínicas da LV.

Considerou-se recidiva, pacientes com história e registro anterior de LV e os óbitos que ocorreram durante o tratamento desta patologia.

O período de estudo abrangeu 2 etapas:

Estudo retrospectivo: pacientes co-infectados LV/HIV que foram diagnosticados entre 2007 e 2015.

Estudo prospectivo: pacientes co-infectados LV/HIV que foram diagnosticados entre 2016 e 2017.

Foi utilizada uma ficha protocolo adaptada do manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde denominada ficha de investigação de óbito de leishmaniose visceral (BRASIL,2006), para registro das seguintes variáveis: antecedentes (doença anterior e tratamento utilizado), avaliação física (estado de hidratação, protusão abdominal, hepatoesplenomegalia, edema), terapêutica para HIV e leishmaniose, exames laboratoriais (hemograma completo, AST, ALT, uréia, creatinina,

glicemia, contagem de linfócitos T CD4, carga viral, mielograma), evolução (recidiva, óbito e alta hospitalar).

DIAGNÓSTICO

Leishmaniose Visceral

Parasitológico: O diagnóstico de LV foi determinado pela presença do parasita na medula óssea (amastigotas visualizadas em esfregaços aspirado de medula óssea, corados pelo Giemsa) (BRASIL, 2013).

Sorológico: A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) tem sido amplamente usada no diagnóstico e é o teste atualmente disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Sua sensibilidade é de 82 a 95% e especificidade de 78 a 92% (BRASIL, 2006; BRASIL, 2013). Outro método utilizado foi o enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), teste imunoenzimático no qual empregam reconhecimento de inúmeros antígenos, com sensibilidade entre 90 e 100% (Brasil, 2013).

HIV

Os testes para diagnóstico do HIV: ELISA e Teste Rápido, realizados na rotina do hospital estadual de referência segundo recomendações do Ministério da Saúde. Os demais dados laboratoriais utilizados como referência são do sistema automatizado CELL DYN 4000 fornecidos pelo laboratório CEDRO, São Luís –MA, 2002

Critério de Inclusão

Estudo Prospectivo: Pacientes com sorologia positiva para HIV e diagnóstico parasitológico para LV que faziam tratamento da coinfeção no hospital de referência, em tratamento regular que aceitaram assinar o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

Estudo retrospectivo: Pacientes com sorologia positiva para HIV e diagnóstico parasitológico para LV que faziam tratamento da coinfeção no hospital de referência, em tratamento regular, cujos prontuários estavam com dados clínicos e laboratoriais completos.

Considerações Éticas

Projeto de Pesquisa registrado na Plataforma Brasil, aprovado pelo comitê de Ética do Hospital Universitário do Maranhão/HUUFMA. Data de Aprovação: 28 de Setembro de 2013. Número do Parecer: 409.351.

Análises estatísticas

Os dados foram processados utilizando os recursos do software SPSS versão 18.0 (IBM, Chicago, IL, USA). A estatística descritiva foi realizada através do cálculo de medidas de frequência, média e desvio-padrão. A distribuição das variáveis categóricas e foi avaliada através dos testes Qui-quadrado (χ^2) ou Exato de Fisher. A medida Odds ratio (OR) e respectivo intervalo de confiança a 95% (IC95%) foram utilizadas para avaliar a associação dos sinais e sintomas com os desfechos recidiva e óbito. A análise multivariada foi realizada através de modelos de regressão logística considerando os dois desfechos avaliados, as medidas de associação (OR_{ajustado}) foram ajustadas para as variáveis que apresentaram valor de P menor que 0,20 na análise cruzada, além da variável idade. A análise multivariada foi realizada em dois níveis: variáveis clínicas e variáveis laboratoriais. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Um total de 133 pacientes co-infectados, 88,7% homens e 11,3% mulheres, com média de idade de 37,1 \pm 9,3 anos, foram incluídos no presente estudo. Observou-se que 51 (38,3%) apresentaram recidiva de LV e 14 (10,5%) evoluíram para óbito durante o tratamento.

A Tabela 1 apresenta a análise de associação dos indicadores clínicos e laboratoriais com a ocorrência de recidiva de LV. Os achados clínicos mais frequentes na amostra foram hepatomegalia (69,9%), esplenomegalia (58,6%), emagrecimento (54,1%), febre (52,6%) e diarreia (52,6%). As alterações séricas mais frequentes foram baixos níveis de hemácias (94,7%), hematócrito (94,7%), CD4 (78,9%) e plaquetas (61,6%). Foram associados com risco para ocorrência de recidiva de LV a presença de febre à internação (OR = 2,55; IC95% = 1,23-5,29; P = 0,017) e esplenomegalia (OR = 2,28; IC95% = 1,08-4,79; P = 0,042).

Tabela 1. Características dos pacientes co-infectados que apresentaram recidiva e evoluíram a óbito por LV, Maranhão, 2007 a 2017. (n = 133)

Variáveis	Total		Recidiva de LV (n= 51; 38,3%)		Óbito (n= 14; 10,5%)	
	n	%	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
Sexo				0.887		0.195
Masculino	118	88,7	38,9		9,3	
Feminino	15	11,3	33,3		20,0	
Faixa etária				0.249		0.232
19-29 anos	29	21,8	24,1		3,4	
30-39 anos	52	39,1	40,4		11,5	
40-41 anos	40	30,1	47,5		10,0	
50 anos ou mais	12	9,0	33,3		25,0	

Valor de *p* calculado através dos testes Qui-quadrado ou exato de Fisher.

A Tabela 2 evidencia que Anfotericina B lipossomal foi o tratamento indicado em 110 pacientes (88%), sendo o tempo de tratamento de 10 dias em 73,5% dos casos. O tempo de internação variou de 30 a 180 dias, em 87,2% dos casos, e o esquema de tratamento antirretroviral (TARV) mais utilizado foi 2ITRN (lamivudina-3TC + Tenofovir-TDF) + 1ITRNN (Efavirenz-EFZ) em 54 casos (41,3%), mostrando diferença estatística na comparação com o grupo de recidiva ($p = 0.013$), pois o esquema mais utilizado neste grupo (51.1%), foi 2ITRN (3TC + TDF) e IP (Lopinavir/Ritonavir - LPV/R).

Tabela 2. Distribuição das variáveis referentes ao tratamento e a ocorrência de recidiva de LV e óbito. Maranhão, 2007 a 2017. (n = 133)

Variáveis	Total		Recidiva de LV (n= 51; 38.3%)		Óbito (n= 14; 10.5%)	
	n	%	%	p	%	p
Medicamento utilizado para LV				0,504		0,601
Anfotericina B lipossomal	117	88,0	40,2		11,1	
Antimoniato de meglumina	8	6,0	25,0		0	
Mais de um tipo de medicamento	8	6,0	25,0		12,5	
Tempo em uso do medicamento				0,345		0,775
Até 10 dias	97	73,5	41,2		11,3	
De 11 a 30 dias	28	21,2	35,7		7,1	
Mais de 30 dias	7	5,3	14,3		14,3	
Tempo de internação				0,711		0,186
Menos de 1 mês	116	87,2	39,7		11,2	
De 1 a 6 meses	14	10,5	28,6		0	
Mais que 6 meses	3	2,3	33,3		33,3	
Tratamento antiretroviral				0,013*		0,118
3TC +TDF +LPV/R ¹	53	39,1	58,8		64,3	
3TC +TDF +EFZ ²	54	41,3	25,5		21,4	
3TC +TDF +ATV/R ³	12	9,0	3,9		0	
3TC +DDI+ LPV/R ⁴	5	3,8	3,9		0	
Outros esquemas	9	6,8	7,9		14,3	

*Diferenças estatisticamente significantes através do teste Qui-quadrado ou exato de Fisher (p < 0.05).

Na Tabela 3 observamos que houve associação entre febre (OR= 2.55; IC95%= 1.23-5.29) e esplenomegalia (OR= 2.29; IC95%= 1.08-4.79), com recidiva na LV/HIV.

Tabela 3. Fatores associados a ocorrência de recidiva de LV entre os pacientes co-infectados. Maranhão, 2007 a 2017. (n = 133)

Variáveis	Recidiva		Total n = 133	OR (IC95%)	p
	Sim n = 51	Não n = 82			
Variáveis clínicas					
Febre	34	36	70	2,55 (1,23-5,29)	0,017*
Diarreia	28	42	70	1,16 (0,57-2,34)	0,814
Vômitos	15	24	39	1,01 (0,47-2,17)	1,000
Sangramento	13	17	30	1,31 (0,57-2,99)	0,670
Tosse	16	22	38	1,25 (0,58-2,68)	0,713
Dispneia	16	25	41	1,04 (0,49-2,22)	1,000
Aumento de volume abdominal	21	29	50	1,32 (0,64-2,72)	0,563
Alopecia	4	8	12	0,79 (0,22-2,76)	0,767
Emagrecimento	26	46	72	0,81 (0,40-1,64)	0,691
Icterícia	11	13	24	1,45 (0,59-3,56)	0,547
Manchas	5	6	11	1,37 (0,39-4,76)	0,748
Edema	6	10	16	0,96 (0,32-2,82)	1,000
Alterações cardiovasculares	2	0	2	-	0,145
Alterações respiratórias	6	12	8	0,77 (0,27-2,22)	0,833
Hepatomegalia	36	57	93	1,05 (0,49-2,26)	1,000
Esplenomegalia	36	42	78	2,28 (1,08-4,79)	0,042*
Adenomegalia	9	6	15	2,71 (0,90-8,15)	0,121
Protusão abdominal	14	17	31	1,44 (0,84-3,26)	0,496
Variáveis laboratoriais					
Hemácias < 4,6 milhões/mm ³	48	78	126	0,82 (0,17-3,82)	1,000
Hemoglobina < 14,0g/dl	50	77	127	3,24 (0,36-28,61)	0,405
Hematócrito < 40%	50	76	126	3,94 (0,46-33,78)	0,249
Linfócitos < 20%	16	17	33	1,74 (0,78-3,87)	0,239
					70
Plaquetas <150.000 mil/mm ³	33	49	82	1,23 (0,59-2,54)	0,698
Ureia > 50mg/dl	12	10	22	2,21 (0,87-5,58)	0,141
Creatinina >1,3 mg/dl	9	9	18	1,73 (0,64-4,71)	0,404
CD4+ ≤200 céls/μl	37	68	105	0,50 (0,21-1,18)	0,173
Carga viral > 350 cópias/ml	21	44	65	0,60 (0,29-1,22)	0,221

OR = Odds ratio. IC95% = Intervalo de confiança a 95%. *Diferenças estatisticamente significante ($p < 0,05$), através do teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. - Significa que não houve caso de desfecho na presença ou ausência da exposição, impossibilitando o cálculo do OR.

Os fatores que apresentaram associação de risco com ocorrência de óbito foram a recidiva de LV (OR = 3,30; IC95% = 1,03-10,48; $p = 0,044$), ureia > 50mg/dl (OR = 4,82; IC95% = 1,48-15,74; $p = 0,012$) e creatinina > 1,3 mg/dl (OR = 4,52; IC95% = 1,31-15,58; $p = 0,023$) (Tabela 4).

Tabela 4. Fatores associados a ocorrência de óbitos entre os pacientes co-infectados. Maranhão, 2007 a 2017. (n = 133)

Variáveis	Óbito		Total n = 133	OR (IC95%)	p
	Sim n = 14	Não n = 119			
Variáveis clínicas					
Febre	7	63	70	0,88 (0,29-2,69)	1,000
Diarreia	7	63	70	0,88 (0,29-2,69)	1,000
Vômitos	3	36	39	0,62 (0,16-2,38)	0,757
Sangramento	4	26	30	1,43 (0,41-4,93)	0,518
Tosse	2	36	38	0,38 (0,08-1,80)	0,348
Dispneia	5	36	41	1,28 (0,40-4,09)	0,761
Aumento de volume abdominal	7	43	50	1,74 (0,57-5,30)	0,485
Alopecia	1	11	12	0,75 (0,09-6,33)	1,000
Emagrecimento	11	61	72	3,48 (0,92-13,13)	0,086
Icterícia	4	20	24	1,98 (0,56-6,94)	0,280
Manchas	2	9	11	2,03 (0,39-10,54)	0,325
Edema	4	12	16	3,56 (0,96-13,14)	0,066
Alterações cardiovasculares	0	2	2	-	1,000

Alterações respiratórias	2	16	18	1,07 (0,21-5,24)	1,000
Hepatomegalia	10	83	93	1,08 (0,31-3,68)	1,000
Esplenomegalia	10	68	78	1,87 (0,55-6,31)	0,395
Adenomegalia	0	15	15	-	0,366
Protusão abdominal	3	28	31	0,88 (0,23-3,40)	1,000
Recidiva de LV	9	42	51	3,30 (1,03-10,48)	0,044*

Variáveis laboratoriais

Hemácias < 4,6 milhões/mm ³	14	112	126	-	1,000
Hemoglobina < 14,0g/dl	14	113	127	-	1,000
Hematócrito < 40%	14	112	126	-	1,000
Linfócitos < 20%	4	29	33	1,24 (0,36-4,25)	0,747
Plaquetas < 150.000 mil/mm ³	10	72	82	1,63 (0,48-5,50)	0,565
Ureia > 50mg/dl	6	16	22	4,82 (1,48-15,74)	0,012*
Creatinina > 1,3 mg/dl	5	13	18	4,52 (1,31-15,58)	0,023*
CD4+ ≤ 200 céls/μl	11	94	105	0,93 (0,24-3,62)	1,000
Carga viral > 350 cópias/ml	5	60	65	0,54 (0,17-1,72)	0,399

OR = Odds ratio. IC95% = Intervalo de confiança a 95%. *Diferenças estatisticamente significante ($p < 0,05$), através do teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. - Significa que não houve caso de desfecho na presença ou ausência da exposição, impossibilitando o cálculo do OR.

A análise de regressão logística multivariada, mostrada na Tabela 5 mostrou que a ocorrência de febre permaneceu associada a recidiva ($OR_{ajustado} = 2,37$; 1,04-5,40; $p = 0,038$). Foram associados como risco para óbito: perda de peso ($OR_{ajustado} = 4,62$; IC95% = 1,03-20,60; $p = 0,044$), recidiva de LV ($OR_{ajustado} = 3,83$; IC95% = 1,14-12,81; $p = 0,029$), ureia >50mg/dL ($OR_{ajustado} = 4,41$; IC95% = 1,14-16,85; $p = 0,029$) e creatinina >1,3mg/dL ($OR_{ajustado} = 4,32$; IC95% = 1,05-17,71; $p = 0,042$).

Tabela 5. Análise de regressão logística multivariada para os desfechos recidiva e óbito. Maranhão, 2007 a 2017. (n = 133)

Variáveis	Recidiva		Óbito	
	OR _{ajustado} (IC95%)	<i>p</i>	OR _{ajustado} (IC95%)	<i>p</i>
Clínicas				
Febre	2,37 (1,04-5,40)	0,038*	-	
Esplenomegalia	1,27 (0,54-3,00)	0,578	-	
Adenomegalia	1,70 (0,50-5,81)	0,392	-	
Laboratoriais				
Ureia > 50mg/dl	2,03 (0,73-5,63)	0,173	-	
CD4 ≤200cel/mm ³	0,46 (0,18-1,18)	0,107	-	
Carga viral < 10.000 cópias/mL	0,53 (0,24-1,18)	0,121	-	
Clínicas				
Emagrecimento	-		4,62 (1,03-20,60)	0,044*
Edema	-		3,37 (0,84-13,5)	0,086
Recidiva	-		3,83 (1,14-12,81)	0,029*
Laboratoriais				
Ureia > 50mg/dl	-		4,41 (1,15-16,85)	0,029*
Creatinina >1,3 mg/dl	-		4,32 (1,05-17,71)	0,042*
CD4 ≤200cel/mm ³	-		0,54 (0,11-2,56)	0,441
Carga viral < 350 cópias/mL	-		0,59 (0,17-2,03)	0,409

OR_{ajustado} = Odds ratio ajustado para as variáveis que apresentaram valor de *p* menor que 0,20 na análise bivariada. *Associação estatisticamente significativa (*p* < 0,05).

DISCUSSÃO

O controle da infecção pelo HIV com a utilização de antirretrovirais de alta potência tem melhorado significativamente a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV/AIDS, no entanto, podemos observar nesse estudo que em regiões endêmicas de leishmaniose visceral, como no Nordeste Brasileiro, a associação das duas patologias

pode mudar efetivamente a evolução destas doenças, principalmente, quando associados a dificuldades encontradas para diagnóstico e tratamento precoce em ambas as patologias.

Assim, o que se demonstra é que em 13 casos de co-infecção LV/HIV analisados em um período de 10 anos, 36.5% dos pacientes apresentaram recidiva da LV e 11.1% evoluíram a óbito por esta patologia.

Na análise epidemiológica, a maioria dos pacientes co-infectados era do sexo masculino, assim como aqueles que evoluíram com recidiva, excetuando-se os que foram a óbito. Esses dados são corroborados por Cota et al (2011), que em uma revisão sistemática, mostra que de 1017 pacientes co-infectados, publicados entre 1989 e 2008, 87.7% eram do sexo masculino. O sexo masculino também foi predominante em estudo de Viana et al (2017), com 85.2% em 61 casos de co-infecção LV/HIV. Resultado diferente foi referenciado por Cota et al (2014), que em 46 pacientes co-infectados, relatou 35 do sexo feminino. A idade média apresentada foi semelhante a observada pelos relatos na literatura nacional, pois em uma revisão sistemática realizada por Cota et al (2013) a idade média relatada em cerca de 748 pacientes co-infectados variou de 28 a 36 anos (COTA *et al*, 2011; VIANA *et al*, 2017; COTA *et al*, 2014).

A maioria dos pacientes desse estudo recebeu tratamento com anfotericina B lipossomal, de acordo com determinação de protocolo do Manual do ministério da Saúde (2015). No artigo de revisão sistemática publicado por COTA et al, (2011), em que foram avaliados 1017 casos com a co-infecção LV/HIV, publicados entre 1989 e 2008, os autores evidenciaram que 73.4% (733) dos pacientes foram tratados por antimonial pentavalente, 12.4% (124) com anfotericina B desoxicolato e 2.1% (21) com Anfotericina formulação lipídica. Limitação terapêutica nessa infecção tão grave foi piorada pela baixa resposta observada no tratamento dos pacientes deste estudo entre 2007 e 2015, quando houve necessidade de prescrição de anfotericina desoxicolato, mesmo estando-se diante do risco de efeitos colaterais tão importantes. No entanto, como já mostrado em outros estudos, os efeitos adversos atribuídos a N-metil glucamina, associado a taxas de cura inferior a anfotericina B, impulsionaram o seu uso (COTA, et al 2013; ARAÚJO et al, 2012; BRASIL, 2015).

O tratamento do HIV, importante passo para a melhora imunológica e assim, controle das doenças oportunistas, foi realizado com inibidor de protease (IP), associado a 2 ITRN, mas de acordo com ter Horst *et al* (2008), apesar da TARV, 195 pacientes com diagnóstico de HIV apresentaram ao menos 1 episódio de LV em 31.3% destes e 14.4%

evoluíram a óbito por LV, enquanto que entre os 161 pacientes que não faziam uso de HAART, 26.1% evoluíram com ao menos 1 episódio de LV e 6.8% destes evoluíram a óbito. Porém nesse mesmo estudo, foi observado uma redução na recaída para LV em 22% dos pacientes que receberam o tratamento de HIV. Cota *et al* em 2011 relataram em revisão de 18 artigos, que apenas 05 estudos demonstraram a redução da recidiva, em uso de ITRN e IP ou ITRNN. Parece claro que pacientes que não recebem TARV são propensos a desenvolver LV e isso também leva a risco aumentado de evolução para AIDS. Então, a TARV causou melhora nas PVHIV devido à recuperação imunológica, no entanto, melhora de infecções foram demonstradas mesmo na ausência de recuperação imunológica (MELE, 2003). Essa observação demonstra que não só a restauração da imunidade celular atribuída a TARV parece ser responsável pelo controle infeccioso, mas também o efeito inibitório direto nas peptidases de certos organismos, incluindo a *Leishmaniose spp* (POZIO, 2005). Santos *et al* (2013) evidenciaram que a *L. Chagasi* podia ser inibida significativamente por nelfinavir, IP utilizado até pouco tempo no esquema antirretroviral, em testes *in vitro* (SANTOS *et al*, 2013).

Podemos observar nesse estudo que recidiva e emagrecimento foram fatores clínicos associados a óbito, diferente do encontrado por Cota *et al* (2014) e Werneck *et al* (2003), com relato de 6 e 5 óbitos pela co-infecção, respectivamente, em que a principal causa de óbito foram as complicações hemorrágicas e afirmam que níveis baixos de hematócritos estiveram associados a maior chance de óbito, sangramento também foi encontrado por Luz *et al* (2018) em 5 dos 7 óbitos por LV. (COTA *et al*, 2014; WERNECK *et al* 2003; LUZ *et al*, 2018). Analisando-se Leishmaniose isoladamente, Madalosso *et al* (2012) em uma publicação com 53 óbitos, evidencia que bilirrubina total $\geq 2,0$ g/dL, anemia grave, infecção bacteriana, idade ≥ 50 anos, febres > 60 dias, manifestações hemorrágicas, anormalidades cardíacas e diarreia estavam associadas a letalidade por LV (MADALOSSO, 2012). Já Belo *et al* (2014) demonstraram em uma meta-análise que incluiu 14 estudos de prognóstico, idade < 5 anos, idade $> 40-50$ anos, dispnéia e infecção bacteriana, como fatores associados a morte. (BELO *et al*, 2014).

Na análise multivariada dessa pesquisa podemos observar que para fatores de risco para óbito encontramos ureia > 50 mg/dL e creatinina $> 1,3$ mg/dL, enquanto que Werneck *et al* (2003) em uma pesquisa de leishmaniose grave demonstraram que em 17 óbitos para o mesmo desfecho foi encontrado hematócrito abaixo de 20 %, o mesmo ainda

afirma que esse fator implica em 15 vezes mais a chance de óbito. Diferente do que foi visto por Cota et al (2014) que dos 6 óbitos demonstrou trombocitopenia e neutropenia severa como fatores determinantes para óbito (WERNECK et al, 2003; COTA et al, 2014).

Das variáveis clínicas, encontrou-se nesse estudo, emagrecimento relacionado a óbito na análise multivariada, no entanto, nenhum autor demonstrou esta alteração relacionada como fator de risco para óbito. Devemos, no entanto, chamar atenção, que o Maranhão em 2018 apresentou o índice de 0,639 em seu IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) apesar de está entre os índices de países em médio desenvolvimento, essa é a 26^o colocação em relação aos outros estados da federação, podendo ser comparado aos índices de países encontrados na África como por exemplo a Namíbia. Chamamos atenção ainda, que a maioria dos pacientes era oriundo do interior do estado, e que alguns destes apresentam índices ainda mais baixos, chegando a serem igualados aos da Etiópia onde a pobreza é extrema apesar dos esforços para mudança de vida da população, o que pode justificar o grau de comprometimento nutricional destes pacientes, piorando a chance de sobrevivência após o acometimento de duas patologias tão devastadoras. (BRASIL, 2018; FRANCISCO, 2018).

O diagnóstico e tratamento da co-infecção nos municípios do Maranhão é desafiador por não encontrarmos políticas públicas que incentivem a investigação, diagnóstico e tratamento de doenças negligenciadas. Assim, observamos a expansão de duas patologias graves, cuja associação aumenta ainda mais sua gravidade, principalmente ao atingir uma população tão vulnerável quanto a que reside nas áreas endêmicas de LV no estado do Maranhão.

No estudo podemos identificar como limitações a não inclusão de causas diretas a óbito e ausência de outras doenças oportunistas associadas que poderiam estar envolvida no cenário patológico do paciente.

Porém o estudo traz contribuições significativas ao conhecimento da abordagem clínica do paciente co-infetado pela LV/HIV nessa região do nordeste brasileiro, com o intuito de investigar as alterações apresentadas pelos pacientes que possam alertar para o desfecho recidiva ou óbito.

REFERÊNCIAS

ALVAR *et al.*. **The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years**. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 21, n. 2, p. 334–359. 2008.

ARAÚJO, VEM., MORAIS, MHF., REIS, IA., RABELO, A., CARNEIRO MA. **Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis**. *Plos Neglected Tropical Diseases*. V 6. 2012.

BELO VS, STRUCHINER CJ, BARBOSA DS, NASCIMENTO BW, HORTA, MA, SILVA ES, et al. **Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis**. *PLoS Negl Trop Dis*. V 8, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Editora do Ministério da Saúde, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral : recomendações clínicas para redução da letalidade**. Brasília, 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed., rev. e ampl. – Brasília, 2013.

_____, 2018. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/panorama>. 15/10/2018.

_____, 2017. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2017/08/casos-de-leishmaniose-caem-no-pais-mas-doenca-ainda-requer-atencao>. 15/10/2018.

COTA, GF., DE SOUSA, MR., RABELLO, A. **Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV-Infected patients: A systematic review**. *PLoS Negl Trop Dis*. V5, 2011.

COTA, GF., DE SOUSA, MR., FEREGUETTI, TO., RABELLO, A. **Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparison**. *PLoS Negl Trop Dis*. V7, 2013.

COTA GF, DE SOUSA MR, DE MENDONÇA, ALP., PATROCINIO A, ASSUNÇÃO LS, et al. **Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil.** PLoS Negl Trop Dis.;8: e2816. doi: 10.1371/journal.pntd.0002816. 2014.

FRANCISCO, 2018. Disponível em: <https://mundoeducacao.bol.uol.com.br/geografia/etiopia.htm>. 15/10/2018.

HORST, RT., COLLIN, SM., RITMEIJER, K., BOGALE, A., e DAVIDSON, RN. **Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: The influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome.** CID: 46, 2008.

JARVIS, JOSEPH N., LOCKWOOD, DIANA N. **Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection.** Curr Opin Infect Dis: 26,1–9, 2013.

LUZ, JGG., NAVES, DB., CARVALHO, AG., MEIRA, GA., DIAS, JVL., FONTES, JF. **Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: an overview of occurrence, HIV coinfection and lethality.** Rev Inst Med Trop, 60:e12. São Paulo, 2018.

MADALOSSO, G., FORTALEZA, CM., RIBEIRO, AF., CRUZ, LL., NOGUEIRA *et al.* **Clinical Study American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil.** Brazil, 2012.

MARTINS-MELO, FR, LIMA, MLS, RAMOS Jr AN., ALENCAR CH, HEUKELBACH J. **Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns.** Journal of Tropical Medicine. Vol. 9. 2014

MELE, R., MORALES, MAG., TOSINI, F. e POZI, E. **Indinavir reduces Cryptosporidium parvum infection in both in vitro and in vivo models.** International Journal for Parasitology, 33; 757–764. Australian, 2003.

MOCK, David J.; Hollenbaugh, Joseph A.; Daddacha, Waaqo; Overstreet, Michael G.; Lazarski, Chris A.; et al **Leishmania Induces Survival, Proliferation and Elevated Cellular dNTP Levels in Human Monocytes Promoting Acceleration of HIV Co-Infection.** Plos Pathogens, Vol. 08. 2012

POZIO, E. and MORALES, MAG. **The impact of HIV-protease inhibitors on opportunistic parasites.** TRENDS in Parasitology. Vol.21, No.2. Rome, 2005.

SANTOS, LO., VITORIO, BS., BRANQUINHA, MH., SILVA, CMP., SANTOS, ALS. *et al.* **Nelfinavir is effective in inhibiting the multiplication and aspartic peptidase activity of Leishmania species, including strains obtained from HIV-positive patients.** *Jornal of Antimicrob Chemother*, 68: 348–353. Oxford, 2013.

VIANA GMC, NETO da SILVA MAC, GARCIA JVS, Guimarães, HD, Arcos Junior GF, Santos AVA *et al.* **Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50: 613-620. doi: 10.1590/0037-8682-0494.

WERNECK, GL., BATISTA, MSA., GOMES, JRB., GOMES, DL. e COSTA, CHN. **Prognostic Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in Teresina, Brazil.** *Infection* 31, Nº 3. 2003.

WHO, 1995. Reporto on the consultative meeting on leishmania/HIV co-infections co-sponsored by the institute superior di sanita and the world health organization. Ed. 6-7. September 1994. Rome, 1995.

_____. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>.
12/02/2018

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leishmaniose associada ao HIV apresentou-se com diversas sintomatologias clínicas, não mostrando, na maioria das vezes, a tríade clássica observada na Leishmaniose Visceral isolada, febre, pancitopenia e hepatoesplenomegalia.

Chamamos atenção, que para o diagnóstico precoce desta co-infecção em uma área onde as duas patologias estão em progressão, atingindo principalmente o interior do estado, devemos investigar Leishmaniose Visceral em todo paciente com HIV, que apresente pelo menos uma alteração clínica da tríade, que não seja explicada por outra doença oportunista e que se investigue, de maneira sistemática a presença do HIV em todo paciente com diagnóstico de Leishmaniose Visceral.

Conhecer a história do paciente tornou-se nesta entidade nosológica, uma porta para os cuidados mais apropriados, no sentido de reduzir o risco de óbito, pois conhecendo-se história prévia de LV, tem-se na lista um dos fatores de risco para óbito encontrado nesta pesquisa.

Com o crescente número de casos desta co-infecção muito ainda há para responder sobre diagnóstico, evolução e tratamento.

REFERÊNCIA

ALVAR *et al.*. **The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years**. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 21, n. 2, p. 334–359. 2008.

BARBOSA, I.R. *et al.*. **Aspectos da coinfeção Leishmaniose Visceral e HIV no nordeste do Brasil**. *Revista Baiana de Saúde Pública*. v.37, n.3, p.672-687. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Editora do Ministério da Saúde, 2006.

_____. 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/links-de-interesse/286-aids/9049-o-que-e-aids>. 16/08/2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed., rev. e ampl. – Brasília, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**. Ano V - nº 1 - até semana epidemiológica 26ª. Brasília, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed., rev. e ampl. – Brasília, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 2014. Brasília. 1 ed. 5º reimpressão. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Guia de Consulta Rápida – Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, 2015.

_____. Portal de Saúde. [Acesso em 20-08-2017]. Disponível em: [.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-vs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11334-situacao-epidemiologica-dados](http://saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-vs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11334-situacao-epidemiologica-dados).

COTA, G. F. *et al.* **Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil**. PLoS Negl Trop Dis. 8(4):e2816. 2014.

COUTINHO, Alan Cássio Carvalho. *et al.* **Análise dos casos e óbitos por leishmaniose visceral no estado do Maranhão, no período de 2000 à 2008**. Ver. Pesq. Saúde, 13(1): 11-15, JAN-ABR, 2012.

CUNICO, Wilson *et al.* **HIV – RECENTES AVANÇOS NA PESQUISA DE FÁRMACOS**. Quim. Nova, Vol. 31, Nº 8, 2011-2017, 2008.

DESJEUX, P. **Urbanization: na increasing risk factor for leishmaniasis**. World Health organization: weekly epidemiological record vol. Vol. 77, Nº 44, pp. 365-372, 2002.

DIAZ, Ricardo Sobhie. **A história de uma doença: os primeiros 30 anos da epidemiologia pelo HIV e a ciência por detrás da história**. Permanyer Brasil Publicações, Lta. São Paulo, 2012.

FURTADO, Aline Santos, *et. al.* **Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil**. Ciências Saúde Coletiva (on line). Vol. 20, Nº12 – Páginas: 3935-3942.

HURISSA, Zewdu. *et. al.* **Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia**. Vol. 15 n.7. Pag.: 848-855, July 2010.

LYONS, S.; VEEKEN H.; LONG, LONG J. **Visceral leishmaniasis and HIV in Tigray, Ethiopia**. Tropical Medicine & International Health, New York, v.8, p.733-739, 2003.

MARANHÃO. **Situação epidemiológica de AIDS/MARANHÃO 1985-2016**. Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão. Coordenação estadual de DST/AIDS e Hepatites Virais. São Luís -MA 2017.

_____. **Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral e Tegumentar, no estado do Maranhão. 2007 - 2016.** Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão. Programa estadual da vigilância e controle da Leishmaniose. São Luis- MA, 2016.

MARTINS-MELO, FR, LIMA, MLS, RAMOS Jr AN., ALENCAR CH, HEUKELBACH J. **Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns.** Journal of Tropical Medicine. Vol. 9. 2014.

MOCK, David J.; Hollenbaugh, Joseph A.; Daddacha, Waaqo; Overstreet, Michael G.; Lazarski, Chris A.; et al **Leishmania Induces Survival, Proliferation and Elevated Cellular dNTP Levels in Human Monocytes Promoting Acceleration of HIV Co-Infection.** Plos Pathogens, Vol. 08. 2012.

NICODEMO EL, Duarte MIS, Corbett CEP, Nicodemo AC, Mata VLR, Chebabo R, et al. **Visceral leishmaniasis in AIDS patient.** Rev Inst Med Trop S Paulo;32: 310-311. doi: 10.1590/S0036-46651990000400013. 1990.

MICHALICK, Marilene Suzan Marques *in* **Gênero leishmania.** Parasitologia Humana. 11ed. Capítulo:07, página 43. São Paulo:2004.

MURRAY, HW. Kala-zar – progress against a neglected disease. N Engl J Med 22: 1793 – 1794. 2002.

PASQUAU F. Ena J, *et al.*, **Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region.** Euro J Clin Microbiol Infect Dis, 24:411-8. 2005.

PELISSARI, Daniele, *et al.*, **Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil.** Revista Epidemiologia Serviço e Saúde. Vol. 20 Ano I:107-110. Brasília, 2010.

PINTADO, V. *et al.* **Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients: A Comparative Study.** Medicine, São Paulo, v.80 , p. 54-73, 2001.

SACKS, Dt. **Metacyclogenesis in Leishmania promastigotes.** Experimental Parasitology 69: 100-103, 1989.SILVA, ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiuza VOP,

Brazil RP. **Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 3: 285-91.

SOUSA,C.C., *et al.*, **Interiorização do HIV/Aids no Brasil: Um estudo epidemiológico.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde, Ano 11, Nº 35. 2012.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes *et. al.*. **Visceral leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 19(6): 651-656. 2015.

UNAIDS, 2016. Disponível em: <http://unaids.org.br/estatisticas/> .14 de Agosto de 2017.

UNAIDS, 2018. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/> . 30 de Abril de 2018.

VARMA, Neelam e NASCEM, Shano. **Hematologic changes in visceral leishmaniasis / Kala Azar.** Indian J Hematol Blood Transfus. Vol.26 (3): 78-82. July- Sept 2010.

Wolday, D., H. Akuffo, S. Britton, A. Hathaway, B. Sander. **HIV-1 inhibits Leishmania-induced cell proliferation but not production of inter.** Scandinavian Journal of Immunology. Vol. 39. 1994.

WHO, 1995. World Health Organization Mondiale de La Sante. **Report on the consultative meeting on *Leishmania*/HIV co-infections co-sponsored by the institute superiore di sanita and the world health organization.** Rome, 6-7 september, 1994.

WHO, 2016. Leishmaniasis epidemiological report of the Americas. 2016.

ANEXOS

ANEXO I- FICHA PROTOCOLO

FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

Data de Preenchimento ____/____/____ **Nºde Registro** _____

A- IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Ocupação: _____

Local de Nascimento: _____ Data ____/____/____

Endereço para contato: _____

B- EPIDEMIOLOGIA

Local provável de contágio: _____

Reside em área de risco: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Existem cães no domicílio/peri-domicílio: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Existem raposas/gambas nas proximidades: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Existem animais doentes nas proximidades: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Existem mosquitos no domicílio/peri-domicílio: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Número de familiares em casa (Excluir paciente): _____

Localidades freqüentadas nos últimos 12 meses

MUNICÍPIO / UF	MÊS / ANO	TEMPO

C- ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS

História anterior de calazar: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Caso sim: Há quanto tempo? _____ Droga: _____

Dose: _____ Tempo _____ Onde tratou _____

D- ANTECEDENTES MORBIDOS FAMILIARES

História anterior de calazar: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Caso sim: Quem? _____ Há quanto tempo? _____

E- HISTÓRIA CLÍNICA

Início da doença: _____

Sinais e sintomas: _____

Febre: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Caso sim, caracterizar: _____

Queda de cabelos/pelos: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Anorexia: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Diarréia: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Caso sim, caracterizar: _____

Vômitos: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Sangramentos: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Caso sim, caracterizar: _____

Tosse: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Dispnéia: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Aumento de volume abdominal: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Outros sintomas: _____

F- EXAME FÍSICO

P.A: ___/___/___ Pulso: _____ T.A: _____ F.R: _____ Peso _____ Alt. _____

Estado geral: () 1- Bom () 2. Regular () 3- Comprometido

Estado de Hidratação () 1. Normal () 2- Desidratado grau I

() 3. Desidratado grau II () 4- Desidratado grau III

Emagrecido () 1- Sim 2. Não

Febril () 1- Sim 2. Não

Mucosas: () 1. Normocoradas () 2. Hipocoradas+/4+ () 3. Hipocoradas++/4+

() 4. Hipocoradas+++/4+ () 5. Hipocoradas ++++/4+

Ictérico: () 1- Sim 2. Não

Alopecia: () 1- Sim 2. Não

Manchas: () 1- Sim 2. Não

Sangramento: () 1- Sim 2. Não

Adenomegalia: () 1- Sim 2. Não

Caso sim: Localização: () 1. Suboccipital () 2. Submandibular

() 3. Inguinal () 4. Retroauricular

() 5. Retrocervical () 6. Axilar

Características: () 1. Isolados () 2. Normal
 () 3. Agrupados () 4. Amolecidos
 () 5. Coalescentes () 6. Endurecidos

Protusão Abdominal: () 1- Sim 2. Não

Hepatomegalia: () 1- Sim 2. Não

Caso Sim: _____ cm RCD _____ cm Apêndice Xifóide

Esplenomegalia: () 1- Sim 2. Não

Caso Sim: _____ cm RCE

Edema () 1- Sim 2. Não

Caso Sim, caracterizar: _____

Alterações Ap. Cardio Vascular: () 1- Sim 2. Não

Caso sim, especificar: _____

Alterações Ap. Respiratório: () 1- Sim 2. Não

Caso sim, especificar: _____

Alterações Sist. Nervoso Central: () 1- Sim 2. Não

Caso sim, especificar: _____

Outras alterações: () 1- Sim 2. Não

Caso sim, especificar: _____

G- TERAPÊUTICA (Calazar)

Usou ou está em uso de droga específica: () 1- Sim 2. Não () 9- Ignorado

Caso sim, Qual: _____

Dose ? Número de ampolas (Total e por dia): _____

Tempo se Uso: _____ Início do Tratamento: _____

Ocorreu internação durante a doença atual: () 1- Sim 2. Não () 9- Ignorado

Caso sim. Há quanto tempo/ Por quanto tempo: _____ onde: _____

CONDUTA: _____

H- TERAPÊUTICA (HIV)

Usou ou está em uso de droga específica: () 1- Sim 2. Não () 9- Ignorado

Caso sim, Qual: _____

Dose ? Número comprimidos (Total e por dia): _____

Tempo se Uso: _____ Início do Tratamento: _____

CONDUTA: _____

I- EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES	DATAS			
HEMÁCIAS				
HEMOGLOBINA				
HEMATÓCRITO				
LEUCOCITOS				
META				
BASTÕES				
SEGMENTADOS				
EOSINÓFILOS				
LINFÓCITOS				
MONÓCITOS				
PLAQUETAS				
T.PROTROMBINA				
AST/ALT	/	/	/	/
UREIA				
CREATININA				
GLOBULINA				
GLICEMIA				
MIELOGRAMA				
CD4				
CV HIV				
ECG				
VEL. HEMOSSED.				
OUTROS				

TESTE RÁPIDO				
ELISA				

J – EVOLUÇÃO CLÍNICA

Regressão da Febre: () 1- Sim 2. Não() 9- Ignorado

Caso sim, Quantos dias após o início do tratamento: _____ caso Não,

Descreva a febre: _____

Regressão do edema: () 1- Sim 2. Não() 9- Ignorado

Caso sim, Quantos dias após o início do tratamento: _____ caso Não,

Descreva a febre: _____

Regressão da Hepatomegalia: () 1- Sim 2. Não() 9- Ignorado

Regressão da Esplenomegalia: () 1- Sim 2. Não() 9- Ignorado

Óbito: () 1- Sim 2. Não() 9- Ignorado

Alta Hospitalar: () 1- Sim 2. Não() 9- Ignorado

K - RECIDIVIA

() Sim* () Não

*Caso Sim preencher Nova Ficha

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: **“CARACTERIZAÇÃO DA COINFEÇÃO LEISHMANIA/HIV EM PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO MARANHÃO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS”**

O Sr(a). está sendo convidado(a) pela Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo (CRM-MA: 2415), médica pesquisadora da Universidade Federal do Maranhão, a participar deste projeto de pesquisa. Este projeto visa investigar o quadro clínico, alterações laboratoriais e evolução após o início do tratamento da Leishmaniose Visceral em associação com o Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). Sabe-se que a Leishmaniose visceral (LV), também conhecida como Calazar, tem uma evolução mais grave quando associada ao HIV e que a resposta ao tratamento pode estar comprometida, assim a recaída é mais comum neste grupo de pacientes. Você responderá algumas perguntas relacionadas aos sintomas associados a LV e ao HIV, além de dados pessoais (idade, sexo, profissão, nível de escolaridade, cidade de nascimento e de residência). Também acompanharei sua evolução, durante o tratamento e após término do tratamento, por um período de 2 (dois) anos. Coletarei os dados de exame físico e exames laboratoriais que estão no seu prontuário. Compreenda que o objetivo principal desta pesquisa é avaliar a LV, analisar a forma clínica, gravidade da doença e se está ocorrendo uma melhora no seu quadro clínico a partir do tratamento que você utilizará e se manterá cura após 2 anos do tratamento da LV. Os principais benefícios esperados são entender a apresentação clínica e as prováveis evoluções nesta co-infecção (LV/HIV), o que pode vir a reduzir as complicações, comuns a estas doenças. Também se espera que com a avaliação das apresentações clínicas, da resposta terapêutica e evolução pós tratamento, bem como todas as alterações de exames laboratoriais, pode-se aumentar o conhecimento sobre a co-infecção e melhorar o manejo desta doença. Esta pesquisa não oferece nenhum risco para sua saúde, visto que não irei interferir em seu tratamento, apenas irei acompanhá-lo, durante o período previsto. Os riscos a que estará sujeito serão com relação a quebra de sigilo ou sentir-se constrangido em responder a questionamentos sobre sua doença, mas asseguro o sigilo do seu diagnóstico e tudo será feito de acordo com sua vontade para que se sinta bem durante a entrevista.

Afirmo que você não é obrigado a participar do estudo e que isso não trará nenhum prejuízo ao Sr(a). ou seus familiares. Explico que não receberá nenhum pagamento por participar da pesquisa, e que se participar, tem o direito de desistir a qualquer momento. Garantimos que as informações dadas ao projeto permanecerão em sigilo durante todas as etapas desta pesquisa, inclusive na publicação dos resultados da mesma.

Também afirmo que poderá solicitar qualquer esclarecimento ou fazer qualquer reclamação com a Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo ou outro membro de sua equipe, pessoalmente ou pelos telefones (98) 30821193, (98) 88036918. Também forneço o telefone do CEP (Comitê de Ética na Pesquisa), para que possa fazer qualquer reclamação ou tirar dúvidas sobre questões éticas relacionadas à pesquisa. Tel: (98)21091250.

Este documento estará em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador responsável e pelos voluntários da pesquisa, ficando uma via com o pesquisador e a outra com o voluntário.

Por fim, após ler esse documento, pode solicitar qualquer explicação que deseje da equipe, e caso não possua mais dúvidas, concorda em participar como voluntário do projeto e estudo agora proposto, o que fica confirmado pela sua assinatura abaixo.

(Local), de de 201__

NOME:

Assinatura: _____

IMPRESSÃO DATILOSCÓPICA (quando se aplicar)

TESTEMUNHAS:

1. NOME:.....

Assinatura: _____

1. NOME:.....

Assinatura: _____

ANEXO III – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ζ CARACTERIZAÇÃO DA COINFECÇÃO LEISHMANIOSE/HIV EM PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO MARANHÃO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS ζ **Pesquisador:** CONCEIÇÃO DE MARIA PEDROZO E SILVA DE AZEVEDO **Área Temática:**
Versão: 4

CAAE: 16689413.3.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do

Parecer: 409.351

Data da Relatoria:

30/08/2013

Apresentação do Projeto:

A Leishmaniose é endêmica no Estado do Maranhão, com registro em cerca de 90% dos municípios maranhense. A associação desta infecção com HIV têm apresentado aumento surpreendente em áreas endêmicas, estando entre as principais causas de morbimortalidade neste grupo de pacientes. Tipo de estudo Estudo descritivo dos casos confirmados de LV coinfectados com HIV, independentemente de terem desenvolvido AIDS, atendidos em um hospital de referência para pacientes com HIV/AIDS no estado do Maranhão. Serão dois tipos de estudo: 1) prospectivo com pessoas que apresentem diagnóstico confirmado de LV e soro reagentes para HIV, no período de agosto/2013 a maio de 2014 e 2) retrospectivo a partir do levantamento de prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de LV e soro reagentes para HIV do ano de 2010 a 2012. O banco de dados será composto pelas variáveis: identificação; idade; sexo; raça/cor; escolaridade; UF; município de residência; zona; manifestações clínicas (sinais e sintomas); diagnóstico parasitológico; diagnóstico imunológico; data do diagnóstico de LV; data do diagnóstico de HIV; exame físico; esquema(s) terapêutico(s); tempo de uso de terapia específica; e evolução do caso. Variáveis contínuas serão analisadas por meio de média, mediana e desvio-padrão (DP). Esse banco de dados será digitado, processado e analisado no EPI INFO versão 3.4.3., software distribuído gratuitamente pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC de Atlanta -



Continuação do Parecer: 409.351

Estados Unidos).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: caracterizar os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pacientes com a coinfeção LV/HIV, em uma população atendida em um hospital de referência para pacientes com HIV/AIDS no Estado do Maranhão.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar as manifestações clínicas de pacientes com coinfeção LV/HIV.
- Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com coinfeção LV/HIV.
- Caracterizar a evolução clínica e laboratorial de pacientes com coinfeção LV/HIV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o pesquisador:

"Riscos: Não há riscos para o paciente ou pesquisadores."

"Os riscos dizem respeito a possível quebra do sigilo do diagnóstico e/ou constrangimento do paciente em responder aos questionamentos sobre sua doença, o que serão sanados com a garantia de sigilo pela equipe pesquisadora, além de os questionamentos só serão realizados quando e onde o paciente mostrar que está bem e à vontade para fazê-lo."

"Benefícios: Aumentar o conhecimento sobre esta coinfeção em nossa região, para melhor avaliação clínica, laboratorial, terapêutica e evolutiva. Este aumento de conhecimento levará a chance de abortar recidivas e conhecer os fatores de risco para má evolução."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância científica uma vez que, observa-se um elevado número de casos de co-infecção HIV/Leishmania em todo o mundo. No Brasil, tem sido observado um fenômeno de sobreposição das infecções, caracterizado pela ruralização da Aids e pela urbanização da LV, que indica a emergência da doença parasitária como uma importante infecção oportunista ao HIV.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre as exigências da Resolução 196/96 em relação a Folha de rosto, projeto de pesquisa em português e orçamento financeiro (detalhado e em reais) e quanto ao TCLE.

Recomendações:



Não há

[Continuação do Parecer: 409.351](#)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PROTOCOLO APROVADO por atender aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas à plataforma encaminhada ao CEPHUUFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 28 de Setembro de 2013

Assinador por:

Dorlene Maria Cardoso de Aquino

(Coordenador)

GOVERNO DO ESTADO DO MARANHÃO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ESTÁGIO E PESQUISA
Casa do Trabalhador - Bairro: Calhau/São Luis - Ma Contatos: (98)
3236-9394, estagioses@vahoo.com.br

Ofício n.º 0256957/2016

São Luís 21 de novembro de 2016

A Direção do(a) Hospital Presidente Getúlio Vargas

Senhor Diretor(a),

Estamos autorizando o início da pesquisa **CARACTERIZAÇÃO DA COINFEÇÃO LEISHMANIOSE/HIV EM PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAS**, entre o período de 22/11/2016 a 22/09/2017.

Este estudo foi protocolado na Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão através do **processo n.º 461/2016/CEP-SES** a ser realizada pela **equipe executora formada por:** Uiana Regina Silva Lima, Djanira Carvalho de Abreu, Luciano Vanolli do **curso de Mestrado em Ciências da Saúde do**

(a) Universidade Federal do Maranhão no(s) seguinte(s) **setor(es):** Arquivo de Prontuários.

O projeto foi julgado pelo **CEP do(a) HUFMA** que emitiu parecer consubstanciado n.º 409.351 e **CAAE n.º 16689413300005086** tendo como **pesquisador responsável o professor(a) CONCEIÇÃO DEMARIA PEDROZO E SILVA DE AZEVEDO**, FONE, E-MAIL: e **fonte de financiamento: Recursos Próprios do Pesquisador**

Atenciosamente

Matricula: 2594179

CEP-SES I

Cynthia Griselda Castro Viégas

Coordenação de Estágio e Pesquisa da SES

ANEXO VII OFÍCIO COORDENADORA DE ESTÁGIO E PESQUISA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE

Of.C.MED. Nº 051/2016 São Luís, 07 de novembro de 2016

Ilma Sra.

ProF. Msc. Cynthia Griselda Castro Viegas

MO. Coordenadora de Estágio e Pesquisa da SES

Sra. Coordenadora,

Solicitamos liberação para a realização da Pesquisa "Caracterização da Coinfecção Leishmaniose/HIV em pacientes atendidos em Hospital de Referência do Estado do Maranhão aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais", que ocorrerá no Hospital Presidente Vargas, pela aluna de mestrado do Centro de Ciências da Saúde, Uiára Regina Silva de Lima, sob orientação da prta. Dr. Maria Pedrozo e Silva. Essa pesquisa ocorrerá com pesquisa de dados retrospectivos e prospectivos, sendo previsto o final em dezembro de 2020, pois há um grande interesse para a saúde pública observar como está a evolução dessa coinfecção.

Agradecendo antecipadamente vossa atenção.



Prof.a Msc. FRANCISCA LUZIA SOARES MACIEIRA DE ARAUJO

Coordenadora do Curso de Medicina / UFM A - Campus São Luís

Em Exercício

Nº DO PROCESSO: 029 57/2016 17/11W 15

ORIGEM: SES-SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

AUTOR: UFMA;

FAVORECIDO: UFMA;

ASSUNTO: MIGRADO > nu! > SOLICITACAO

DESCRIÇÃO: DE LIBER. RAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA D

E CAMPO PARA ALUNA UIARA REGINA SILVA DE LIMA NO HOSP.: AL PRESIDENTE VARGAS

Coordenação Curso de Medicina - Prédio da Medicina - CNPJ nº 06.279.103/0001-19 Praça Gonçalves Dias, 21, Centro - São Luís/ MA - CEP 65020-240

Fones (98) 3301-9608 e (98) 3301-9609 - E-mail: medufma@ufma.br