



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB**  
**PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**THALES FERNANDES BEZERRA**  
**PAULO HENRIQUE DA SILVA FRAZÃO**

**PERFIL DOS PACIENTES COINFECTADOS LEISHMANIOSE  
VISCERAL/HIV FRENTE À UTILIZAÇÃO DE PROFILAXIA  
SECUNDÁRIA COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL, BRASIL,  
2014 A 2016**

**BRASÍLIA**  
**2018**



**THALES FERNANDES BEZERRA  
PAULO HENRIQUE DA SILVA FRAZÃO**

**PERFIL DOS PACIENTES COINFECTADOS LEISHMANIOSE  
VISCERAL/HIV FRENTE À UTILIZAÇÃO DE PROFILAXIA  
SECUNDÁRIA COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL, BRASIL,  
2014 A 2016**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica  
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e  
Pesquisa.

Orientação: Rafaella Albuquerque e Silva

**BRASÍLIA  
2018**

**PIC- PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**  
**PERFIL DOS PACIENTES COINFECTADOS LEISHMANIOSE VISCERAL/HIV**  
**FRENTE À UTILIZAÇÃO DE PROFILAXIA SECUNDÁRIA COM ANFOTERICINA B**  
**LIPOSSOMAL, BRASIL, 2014 A 2016**

**Thales Fernandes Bezerra – UniCEUB, PIC Institucional, aluno bolsista**

*[thales.fb@sempreceub.com](mailto:thales.fb@sempreceub.com)*

**Paulo Henrique da Silva Frazão – UniCEUB, PIC institucional, aluno voluntário**

*[paulo.fraza@sempreceub.com](mailto:paulo.fraza@sempreceub.com)*

**Rafaella Albuquerque e Silva – UniCEUB, professor orientador**

*[rafaella.silva@ceub.edu.br](mailto:rafaella.silva@ceub.edu.br)*

A coinfeção leishmaniose visceral/HIV (LV/HIV) apresenta ampla distribuição geográfica e alta taxa de letalidade no Brasil. Em termos de fisiopatologia da coinfeção, tanto o vírus HIV quanto o protozoário *Leishmania infantum* possuem mecanismos imunopatogênicos similares, que incluem: leucopenia com linfopenia (principalmente de linfócitos TCD4+) e o aumento tanto da transcrição viral do HIV quanto da replicação da *L. infantum*. Desse modo, é comum o agravamento do quadro nesses pacientes, com recidivas e óbitos. Para evitar as evoluções desfavoráveis, o Ministério da Saúde preconiza a realização da profilaxia secundária (PS) com anfotericina B lipossomal. O objetivo desse trabalho foi Descrever o uso da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal em pacientes coinfectados com LV-HIV no Brasil, 2014 a 2016. . Foi realizado um estudo descritivo de corte transversal. Os dados epidemiológicos foram obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), considerando o período de 2014 a 2016, e as informações sobre as solicitações de anfotericina B lipossomal foram requeridas ao GT-Leishmanioses do Ministério da Saúde. No período analisado, foram confirmados 968 casos novos de coinfeção LV/HIV, sendo 78% em homens. As faixas etárias com as maiores concentrações de casos foram de 20 a 39 anos (50,9%) e de 40 a 59 anos (36,7%). Houve crescimento no número de casos de 20,1% entre 2014 e 2016. A região Nordeste teve o maior número de casos, com 574 (56,4%) casos acumulados no período, destacando-se os estados do Maranhão (14,5%), do Piauí (14,4%) e do Ceará (13,3%). Em seguida vem a região Sudeste (22,6%), com ênfase para Minas Gerais (14,5%). Esta distribuição segue a sobreposição geográfica entre a LV e o HIV. No período, houve 2.677 solicitações para realização da PS, contemplando 948 pacientes. A maioria desses realizou mais de um esquema profilático em 2014, 2015 e 2016 (55,83%; 56,83%; 49,27%, respectivamente). Em 2014, 2,12% dos pacientes

precisaram de mais de 14 ciclos de PS. Além disso, em 2014 e 2015, 27% e 35,8% dos pacientes virgens de tratamento (VT) realizaram PS ainda no mesmo ano em que iniciaram o tratamento, respectivamente. Em 2016, 259 pacientes VT iniciaram a terapia para LV. Desses, 21 (8%) realizaram PS naquele mesmo ano e, dentre estes, 95% (20) realizaram mais de uma solicitação de anfotericina B lipossomal durante 2016. Entre 2014 e 2016, em relação aos óbitos de pacientes coinfectados, verificaram-se 168 mortes, das quais 33 ocorreram em pacientes que haviam realizado profilaxia secundária entre esses anos. Assim, em 2014, dos 45 pacientes coinfectados que tiveram como desfecho o óbito, apenas dois haviam realizado profilaxia secundária neste mesmo ano. Em 2015 ocorreram 55 óbitos de pacientes coinfectados LV/HIV, sendo que sete destes fizeram PS até este ano. Em 2016, 68 pacientes coinfectados faleceram, sendo que destes 24 fizeram profilaxia secundária. Esses dados demonstram a fragilidade destes pacientes, principalmente no reestabelecimento da imunocompetência e refletem a necessidade de assistência frequente para esse grupo.

**Palavras-Chave: Anfotericina B lipossomal. Leishmaniose visceral. Profilaxia.**

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>9</b>
2.1. LEISHMANIOSE VISCERAL.....	9
2.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL.....	10
2.3. FATORES RELACIONADOS AO ÓBITO POR LEISHMANIOSE VISCERAL.....	12
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	15
3.2. ABRANGÊNCIA DO ESTUDO.....	15
3.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	15
3.4. DEFINIÇÃO DE CASO E ÓBITO DE LEISHMANIOSE VISCERAL.....	16
3.5. BASES DE DADOS PARA ESTIMAR A LETALIDADE.....	16
3.6. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS E DA LETALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL.....	16
3.7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	16
3.8. ESTUDO DE PREVALÊNCIA.....	17
3.9. ANÁLISE DE DADOS.....	17
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>18</b>
4.1. DISTRIBUIÇÃO DE CASOS NOVOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2016.....	18
4.2. LETALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2016.....	19
4.3. DESCRIÇÃO DE CASOS NOVOS DE COINFECÇÃO LV-HIV, NO PERÍODO DE 2014 A 2016.....	22
4.4. ANÁLISE DOS CASOS NOVOS DE COINFECÇÃO LV/HIV POR FAIXA ETÁRIA, NO PERÍODO DE 2014 A 2016.....	23
4.5. ANÁLISE DOS CASOS NOVOS DE COINFECÇÃO LV/HIV POR SEXO POR UF, NO PERÍODO DE 2014 A 2016.....	23
4.6. DISTRIBUIÇÃO DE ÓBITOS EM COINFECTADOS LV/HIV, NO PERÍODO DE 2014 A 2016. ....	23

4.7. COEFICIENTE DE LETALIDADE EM COINFECTADOS LV/HIV, NO PERÍODO DE 2014 A 2016. ....	24
4.8. DADOS REFERENTES AO ANO DE 2014.....	25
4.9. DADOS REFERENTES AO ANO DE 2015.....	26
4.10. DADOS REFERENTES AO ANO DE 2016.....	27
4.11. DISCUSSÃO.....	28
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>30</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é endêmica em diversos países do mundo, em especial no Brasil, onde atinge 22 estados das cinco regiões (WHO, 2017a). A LV compõe um grave problema de saúde pública, uma vez que apresenta alta taxa de letalidade e ampla distribuição geográfica no país (MARTINS-MELO et al., 2014). A letalidade da LV é mais alta em grupos de indivíduos específicos, dentre eles, os coinfectados LV-HIV, grupo este que vem aumentando ao longo dos anos. Assim como o número de coinfectados LV-HIV, a letalidade vem aumentando, com 5,6% no ano de 2007 e 7,1% no ano de 2015 (BRASIL, 2016).

A prevalência do HIV é alta em grandes cidades, uma vez que elas proporcionam maiores oportunidades de comportamentos e de acesso a redes sexuais que podem aumentar o risco de infecção pelo HIV. Nesse sentido, as populações-chave em termos de risco elevado para essa infecção, respondendo pela larga maioria das novas infecções no mundo, são trabalhadores do sexo, pessoas que utilizam drogas injetáveis, transexuais, prisioneiros e homens que fazem sexo com outros homens. Em 2015 havia cerca de 37 milhões de pessoas vivendo com HIV, além das 2,1 milhões novas infecções ocorridas naquele ano. Além disso, a cobertura global da terapia anti-retroviral atingiu 46% no ano de 2015, sendo que na América Latina os níveis chegam a 55% (UNAIDS, 2016).

Nesse contexto, o número de casos de coinfecção LV-HIV tem aumentado ao longo dos anos no Brasil, sendo um desafio a ser enfrentado (LIMA et al., 2013). A esse respeito, um estudo comparativo entre pacientes LV e coinfectados LV-HIV, concluiu que a LV é mais comum em crianças de até dez anos de idade, diferindo da coinfecção LV-HIV, na qual predominam os pacientes entre 18 e 50 anos. Apesar da apresentação clínica similar nos dois grupos, os pacientes LV-HIV apresentaram maior proporção de infecções associadas e de icterícia. Além disso, outras divergências se destacam: o maior número de casos em homens, bem como as maiores taxas de recidivas e de óbitos também nesse grupo LV-HIV. Nesse sentido, 19,4% dos pacientes coinfectados vieram a óbito, sendo que entre os pacientes HIV-negativos esta taxa foi 5,4%. Ademais, 9,1% dos coinfectados apresentaram recidivas, taxa bem mais alta do que as verificadas entre os LV-HIV-negativos (1,5%) (ALBUQUERQUE et al., 2014).

Para evitar a recidiva e/ou óbito em pacientes coinfectados LV-HIV, é proposta a realização da profilaxia secundária. Estudos indicam que a recidiva cai de 67% sem profilaxia secundária para 31% com o uso de algum regime profilático. Com base nesses dados e considerando os estudos publicados até então, o Ministério da Saúde recomenda a profilaxia secundária para todos os coinfectados LV-HIV com menos de 350 linfócitos TCD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup>. A anfotericina B lipossomal é usada como uma das opções profiláticas, a cada duas ou quatro semanas, com dose de 3 a 5 mg/kg. A suspensão da profilaxia é recomendada quando a contagem de TCD4<sup>+</sup> passa de 350/mm<sup>3</sup> em pacientes com boa resposta terapêutica, no entanto esse período não é bem estabelecido na literatura. Considerando-se que o maior número de recidivas ocorre entre 6 a 12 meses, após esse período é admitida a suspensão da profilaxia (caso a contagem de TCD4<sup>+</sup> seja superior a 200 células/mm<sup>3</sup>), sobretudo em pacientes sem histórico de recidiva, com PCR-HIV indetectável e cuja contagem de TCD4<sup>+</sup>, na ocasião do episódio de LV, era superior a 100 células/mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2015).

#### **Objetivo Geral:**

Descrever o uso da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal em pacientes coinfectados com LV-HIV no Brasil, 2014 a 2016.

#### **Objetivos específicos:**

- 1) Estimar as taxas de letalidade por leishmaniose visceral nos anos de 2014 e 2016.
- 2) Descrever a distribuição espacial dos casos e óbitos por leishmaniose visceral de 2014 e 2016.
- 3) Descrever o perfil dos óbitos em pacientes coinfectados LV/HIV, por faixa etária, sexo e região;
- 4) Descrever os óbitos em pacientes coinfectados LV-HIV, avaliando o uso ou não de anfotericina B lipossomal na profilaxia secundária.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL

As leishmanioses são zoonoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. Clinicamente estas são divididas em leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose tegumentar (LT), podendo acometer as vísceras e o tegumento respectivamente. A LT é caracterizada pela diversidade de espécies de leishmânias causadoras e a LV é gerada principalmente pela subespécie *Leishmania infantum* (BRASIL, 2015).

A *L. infantum* é um protozoário pertencente à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, que parasitam células do sistema mononuclear fagocítico de mamíferos. Possuem duas formas: a forma promastigota, que é alongada e flagelada, capaz de sobreviver extracelularmente e encontrada no trato intestinal de insetos vetores; e a forma amastigota, que é imóvel e possui um flagelo rudimentar, presente em macrófagos (PUENTES et al., 2000).

Para que sejam transmitidas aos hospedeiros, as leishmânias precisam passar por transformações bioquímicas, ocorridas no tubo digestivo de insetos vetores. Ao realizar o repasto sanguíneo, os insetos vetores ingerem, junto com o sangue, macrófagos parasitados com *L. infantum*. No trato digestivo do inseto, os macrófagos se rompem liberando as amastigotas, que se transformam em promastigotas procíclicas, não infectantes. As formas procíclicas se multiplicam e se diferenciam em nectomonas, formas delgadas e grandes do parasito que escapam do confinamento da matriz peritrófica para se fixarem às células epiteliais do intestino médio (MILON, 2008).

Desse modo, as nectomonas dão origem às leptomonas, que são formas menores, e sofrem a segunda multiplicação do ciclo. Finalmente, duas fases são observadas na válvula estomacal: haptomonas e metacíclicas. As haptomonas, cuja forma precursora ainda não está esclarecida (nectomonas ou leptomonas) são formas com curto flagelo, imóveis e que se mantêm aderidas à válvula estomacal. É provável que nesse estágio o parasito produza quitinases que irão degradar a cutícula que reveste a válvula estomacal, prejudicando assim a dinâmica alimentar do flebotomíneo.

Assim sendo, o período gasto para o repasto sanguíneo pelo flebotomíneo é maior, o que favorece a transmissão.

As formas metacíclicas, estágio infectante, são encontradas abaixo da válvula estomacal e são altamente adaptadas para a transmissão bem sucedida ao hospedeiro vertebrado. Ao realizar a alimentação sanguínea, os flebotomíneos regurgitam as formas metacíclicas da *L. infantum*, que entram na corrente sanguínea do hospedeiro suscetível infectando principalmente macrófagos, completando o ciclo de transmissão da LV.

Mediante a exposição do ciclo de vida do parasita, fica demonstrado que a transmissão apenas ocorre de forma efetiva se o flebotomíneo se alimentar inicialmente de um reservatório da doença, para que se infecte, e posteriormente de um hospedeiro suscetível. Dentre os principais os reservatórios da LV, os mais importantes são a raposa (*Lycalopex vetulus* e *Cerdocyon thous*) e o gambá (*Didelphis albiventris*), no âmbito silvestre, e o cão (*Canis familiaris*) no âmbito doméstico (BRASIL, 2014a; KUHLS et al. 2011; VERONESI e FOCACCIA, 2015).

Quanto às manifestações clínicas da LV, em geral os indivíduos infectados permanecem assintomáticos, porém em torno de 20% deles desenvolvem a forma clássica da doença, com hepatoesplenomegalia, febre e pancitopenia (ALVARENGA et.al. 2010; DE OLIVEIRA et.al. 2010). A evolução clínica da LV divide-se em três fases: o "período inicial", considerado a fase "aguda", caracterizado por febre, palidez cutâneo-mucosa, hepatoesplenomegalia. Em seguida há o "período de estado", com emagrecimento progressivo e hepatoesplenomegalia expressiva, associados ao comprometimento do estado geral. Já no "período final", há evolução para o comprometimento intenso do estado geral, com febre contínua, desnutrição, edema dos membros inferiores, podendo evoluir para anasarca, hemorragias, icterícia e ascite. Nesses pacientes o óbito geralmente é determinado por infecções bacterianas e/ou sangramentos intensos (ALVARENGA et.al. 2010; BRASIL, 2014a).

## 2.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Anualmente são estimados cerca de 50.000 a 90.000 novos casos de LV no Mundo, sendo 90% destes concentrados em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2017b).

Na América, a LV é endêmica em 12 países, havendo três cenários epidemiológicos: países com transmissão esporádica, países com transmissão estável ou controlada e países com transmissão em expansão (Argentina, Brasil e Paraguai). No período de 2001 a 2014 foram registrados um total de 48.720 casos de LV na América, com média anual de 3.480 casos, sendo que 96,42% do total dos casos estavam concentrados no Brasil. Em 2014, 64,7% dos infectados eram do sexo masculino, seguindo o padrão dos anos anteriores. Quando se refere à idade, 33,4% dos adoecidos eram menores de cinco anos, 31,7% eram pessoas do grupo  $\geq 20$  a 50 anos e 15,7% eram maiores de 50 anos (WHO, 2018).

No Brasil, no triênio 2009-2011 foram notificados 10.194 casos novos de LV, sendo que 6% dos municípios brasileiros concentraram 80% dessas notificações. O estado do Ceará foi o estado com maior número de casos de LV em termos absolutos (1.651 casos no triênio). Porém, o coeficiente de incidência mais elevada ocorreu em Tocantins, que contou com 30,26 casos a cada 100 mil habitantes. Outros estados com coeficientes de incidência elevados foram Mato Grosso do Sul com 8,60 casos a cada 100.000 habitantes, Maranhão com 6,52 casos/100.000 hab., Ceará com 6,51 casos/100.000 hab., Piauí com 5,43 casos/100.000 hab. e Pará com 3,91 casos/100.000 hab. (GARCIA e SILVA, 2016).

Em 2015, foram confirmados 3.289 casos de LV, distribuídos em 22 unidades federativas, contemplando as cinco regiões brasileiras. A região Nordeste apresentou 54,9% do total de casos do país, não em virtude de maior controle da doença nessa área, mas sim do aumento no número de infecções nas demais regiões brasileiras (BRASIL, 2016). Esta expansão para outras regiões, bem como a urbanização da infecção decorrem de alterações ambientais provocadas pela ação humana e pela rápida e intensa migração de populações rurais para periferias urbanas, sem contar com condições adequadas de moradia e infraestrutura sanitária. Outro fator relevante é a adaptação do *Lu. longipalpis* ao ambiente domiciliar e às novas regiões do país (SALOMÓN et al., 2015; SOUZA et al., 2017).

No tocante ao diagnóstico, são disponibilizados na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) testes sorológicos e parasitológicos (DE ASSIS; RABELLO; WERNECK,

2012). Apesar da pesquisa direta do parasito ser considerada técnica padrão ouro, no Brasil os testes sorológicos são os mais utilizados, tendo em vista sua alta sensibilidade. Nesse campo se destacam a Imunofluorescência Indireta (IFI) e o Ensaio Imunoenzimático (ELISA), sendo ambos realizados no período de estado, já que nesse momento ocorre acréscimo significativo dos anticorpos anti-leishmania no sangue periférico. Outro exame sorológico que apresenta protagonismo no cenário nacional é o teste rápido IT-Leish®, que possui alta sensibilidade (92 a 93%) e especificidade (95 a 97%), além de ser de fácil execução e interpretação, sem necessidade de infraestrutura laboratorial e profissional altamente especializadas (DE ASSIS; RABELLO; WERNECK, 2012; BRASIL, 2014b).

O tratamento de LV no Brasil baseia-se na disponibilização de dois medicamentos pelo SUS: antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal. O antimoniato de meglumina pode ser administrado no nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização (COSTA et al., 2007). Já a anfotericina B lipossomal é a única opção para pacientes coinfectados LV-HIV, menores de um ano, maiores de 50 anos, pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, gestantes, transplantados e de pacientes que tenham contra-indicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso do antimoniato de meglumina (MISHRA et al., 1994; BRASIL, 2011).

Cuidados antes do início do tratamento devem ser realizados, como avaliação e estabilização das condições clínicas do paciente, uma vez que as drogas possuem efeitos adversos que podem ser acentuados em pacientes com comorbidades principalmente (ALVARENGA et al., 2010; BRASIL, 2011).

### 2.3 FATORES RELACIONADOS AO ÓBITO POR LEISHMANIOSE VISCERAL

Na tentativa de evitar a ocorrência de óbitos, o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do Brasil institui a identificação dos casos existentes através do diagnóstico oportuno, e provimento do tratamento adequado dos casos confirmados. Estima-se que cerca de 90% dos casos não tratados venham à óbito.

Além da falta de tratamento oportuno, outros fatores já foram descritos como associados ao óbito por LV no Brasil, são eles: status nutricional, faixa etária, presença

de sinais e sintomas indicando mau prognóstico, infecções secundárias, bem como coinfeção com outras doenças imunossupressoras, como o HIV/AIDS (BRASIL, 2011; WERNECK et al., 2003; DE QUEIROZ SAMPAIO et al., 2010; DE ARAÚJO et al., 2012).

O status nutricional do paciente, uma vez que alguns nutrientes têm a capacidade de modular a resposta imune, exercendo efeitos regulatórios direto sobre os leucócitos, na sua proliferação, secreção de citocinas e diferenciação, é um dos fatores relacionados ao óbito por LV. A idade do paciente também pode ser relevante, uma vez que estudos indicam que a ocorrência de casos nas faixas etárias extremas, menores de um ano e maiores de 50 anos, estão relacionados a presença de sinais e sintomas mais graves, com limitações nas respostas imunes, levando ao óbito destes pacientes (BRASIL, 2011).

Pacientes coinfectados, LV-HIV, possuem algumas limitações de resposta imune, uma vez que ambas as doenças são imunossupressoras. Sabe-se que a infecção tanto pela leishmânia como pelo HIV possuem mecanismos imunopatogênicos similares, que incluem o comprometimento de células dendríticas e de macrófagos. Além disso esse protozoário pode aumentar a transcrição viral do HIV, bem como o HIV também amplia a replicação das leishmânias. Por outro lado, há redução de células hematopoiéticas, em especial a diminuição dos linfócitos TCD4<sup>+</sup>, sendo este um fator determinante para a falha da resposta imunológica. Assim, a evolução clínica dessas duas infecções são dependentes da resposta imune específica que está comprometida, de modo que a coinfeção pode acelerar a progressão das duas doenças (LINDOSO et al., 2014).

Com o comprometimento da resposta imune, a coinfeção LV-HIV propícia, além das manifestações clínicas similares às observadas em pacientes somente com LV, aspectos clínicos específicos, como dores abdominais, disfunções no trato gastrointestinal e rins. Em estudo desenvolvido por Lima et al. (2013), a média de duração dos sintomas foi de 67,5 dias. Dos 224 pacientes coinfectados com LV-HIV do estudo, 86% tiveram febre e 64% esplenomegalia. Em praticamente metade dos pacientes coinfectados observou-se febre, anemia e esplenomegalia e 42% apresentaram hepatomegalia. Por outro lado, foram observados sintomas como dores abdominais em 52,3% dos pacientes, disfunções no trato gastrointestinal e nos rins. Quadros de diarreia foram bastante prevalentes, ocorrendo em mais de 40% dos

enfermos. Além disso, em quase um terço dos coinfectados pode-se observar dispneia, bem como em 30% do total de pacientes se constatou a presença de fenômenos hemorrágicos, tais como epistaxe, equimoses e hematúria (LIMA et al., 2013).

Para coinfectados LV-HIV, o diagnóstico sorológico apresenta uma sensibilidade inferior, sendo, por esse motivo, realizada a pesquisa direta como primeira escolha, com visualização da leishmânia em aspirado de medula óssea (COTA et. al., 2013a). Por outro lado, atualmente, todos os pacientes diagnosticados com LV devem realizar testes sorológicos para HIV, tendo em vista a forte associação entre as duas doenças. Em casos com resultados parasitológicos e sorológicos inconclusivos, é possível realizar, em laboratórios de referência, o diagnóstico molecular utilizando DNA extraído de fragmento de pele, mucosa, sangue periférico, medula óssea ou órgãos do sistema fagocítico-mononuclear. Um exemplo é através da reação em cadeia da polimerase (PCR) (BRASIL, 2015).

No tocante a resposta terapêutica, foi estimado que cerca de 83% dos portadores da coinfecção apresentam melhora do quadro clínico após o tratamento. Já a cura parasitológica foi observada em 75% dos pacientes (BRASIL, 2014a). Entretanto, a coinfecção LV/HIV induz a elevação tanto no número de óbitos quanto de recidivas de LV, quando comparado aos controles HIV-negativos (SILVA, 2013). Nesse sentido, 60% dos portadores de LV-HIV tratados apresentam recidivas após 6 a 9 meses, sendo que após 12 meses, as taxas sobem para 90% (BRASIL, 2014a). No período de 2000 a 2011 houve 272 mortes associadas a coinfecção, com predomínio no sexo masculino, na faixa etária entre 30 e 39 anos, e nos moradores da região Nordeste (MARTINS-MELO et al., 2014).

Na tentativa de evitar recidivas e/ou óbitos na população de coinfectados LV-HIV, é recomendada a realização da profilaxia secundária com o uso de anfotericina B lipossomal, apesar de ainda não ter sido definido qual o esquema terapêutico ideal. Atualmente, o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para a realização de profilaxia secundária em pacientes coinfectados é a realização de dose única de 3 a 5mg/Kg, quinzenal ou mensal, e deve ser suspensa até que a contagem dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> aumentem para acima de 350/mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2015).

Estudo realizado por López-Vélez et al. (2004) demonstrou que 50% dos pacientes coinfetados LV-HIV que realizaram a profilaxia secundária usando o complexo lipídico de anfotericina B não tiveram recidiva após 12 meses de seguimento, enquanto que 78% dos pacientes, que não fizeram a profilaxia, tiveram recidiva neste mesmo período. Além disso, os autores relataram que o complexo lipídico de anfotericina B foi bem tolerado pelos pacientes.

Ademais, em estudo realizado em 2007, 15 pacientes coinfetados LV-HIV, sendo 14 homens e uma mulher, receberam profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal. Em tal população, a média para a recidiva foi de 14 meses, variando entre 5 e 44 meses. Desse modo, foi constatado que a probabilidade de não haver recidivas entre os pacientes que utilizaram a profilaxia secundária é de 79,1% no primeiro ano e de 55,9% em 24 e 36 meses. Além disso, o uso de anfotericina B lipossomal foi bem tolerado pelos pacientes e apresentou outro benefício importante: os pacientes não recidivantes tiveram um aumento significativo nos níveis de células T CD4<sup>+</sup>, enquanto que os pacientes que recidivaram não tiveram tal aumento significativo (MOLINA et al., 2007).

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. TIPO DE ESTUDO**

Para a caracterização dos óbitos foi realizado um estudo descritivo de corte transversal.

Para verificação da efetividade da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal em pacientes coinfetados com LV-HIV, foi realizado um estudo analítico do tipo caso controle.

#### **3.2. ABRANGÊNCIA DO ESTUDO**

O estudo compreendeu os registros de casos e óbitos de infecção LV-HIV confirmados nas Unidades Federadas das cinco regiões geográficas do país no período de 2014 e 2015.

#### **3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO**

A população do estudo compreendeu a totalidade de casos e óbitos de coinfeção LV-HIV confirmados em todo território nacional no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

#### 3.4. DEFINIÇÃO DE CASO E ÓBITO DE LEISHMANIOSE VISCERAL

Foi considerado como caso de LV todos aqueles notificados no SINAN cuja variável classificação final estivesse preenchida como “confirmado” e como óbito todos os casos confirmados no SINAN cuja variável evolução estivesse preenchida como “óbitos por LV” ou “óbitos por outras causas”. Essa última justifica-se pelo fato que pacientes coinfectados LV-HIV, por diversas vezes, tem como causa básica de óbito a infecção pelo HIV.

#### 3.5. BASES DE DADOS PARA ESTIMAR A LETALIDADE

Para as análises exploratórias, foi utilizada a base disponibilizada pelo GT-Leishmanioses. Nos campos de comparação de variáveis foram utilizadas: nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento.

#### 3.6. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS E DA LETALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL

Para análise da distribuição espacial de LV foram elaborados mapas utilizando a distribuição de casos e óbitos. O número e a distribuição dos casos e óbitos por LV foram obtidos pelo SINAN confirmados nos anos 2014 e 2016. O nível de agregação destas unidades espaciais foi o município de infecção para os casos e município de residência para os óbitos nas fichas de notificação. Os mapas temáticos serão elaborados utilizando o software TerraView 4.2.2 e a distribuição da ocupação espacial dos municípios a partir dos recenseamentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

#### 3.7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os casos e óbitos LV-HIV confirmados no SINAN nos anos de 2014 e 2016, bem como os óbitos registrados com causa básica “LV”, “outras causas”.

### 3.8. ESTUDO DE PREVALÊNCIA

Seleção dos óbitos: Foram selecionados todos os óbitos por LV em pacientes coinfectados LV-HIV do período de estudo. A variável exposição utilizada no estudo foi a realização da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal. Os dados de profilaxia secundária foram coletados do FomSUS, um serviço de uso público de criação de formulários, que foi incorporado no Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde em 2014.

### 3.9. ANÁLISE DE DADOS

A caracterização dos óbitos em pacientes coinfectados LV-HIV foi realizada de maneira descritiva, utilizando as frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas. Foram utilizados gráficos e mapas, para expressar as diferenças entre sexo e faixa etárias, bem como as regiões com maior quantidade de óbitos no período.

Ademais, foi realizada a caracterização descritiva dos óbitos em pacientes coinfectados no tocante a realização ou não da profilaxia secundária.

### 3.10. ANÁLISE DE DADOS

A caracterização dos óbitos em pacientes coinfectados LV-HIV foi realizada de maneira descritiva, utilizando as frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas. Foram utilizados gráficos e mapas, para expressar as diferenças entre sexo e faixa etárias, bem como as regiões com maior quantidade de óbitos no período.

Para descrição do uso da profilaxia secundária pelos pacientes coinfectados foi realizada uma análise descritiva do quantitativo de solicitações de anfotericina B

lipossomal para este fim, além de avaliar os desfechos “óbito por LV” e “óbito por outras causas” em pacientes que fizeram a profilaxia.

## 4.RESULTADOS

### 4.1 DISTRIBUIÇÃO DE CASOS NOVOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2016.

A maior confirmação de casos de leishmaniose visceral no Brasil foi no ano 2000 (4858), seguido pelos anos de 2008 e 2011, ambos com aproximadamente 3800 casos. No ano de 2016 houve 3200 casos, seguindo um declínio verificado desde o ano de 2012.

No tocante às regiões tem-se o seguinte registro:

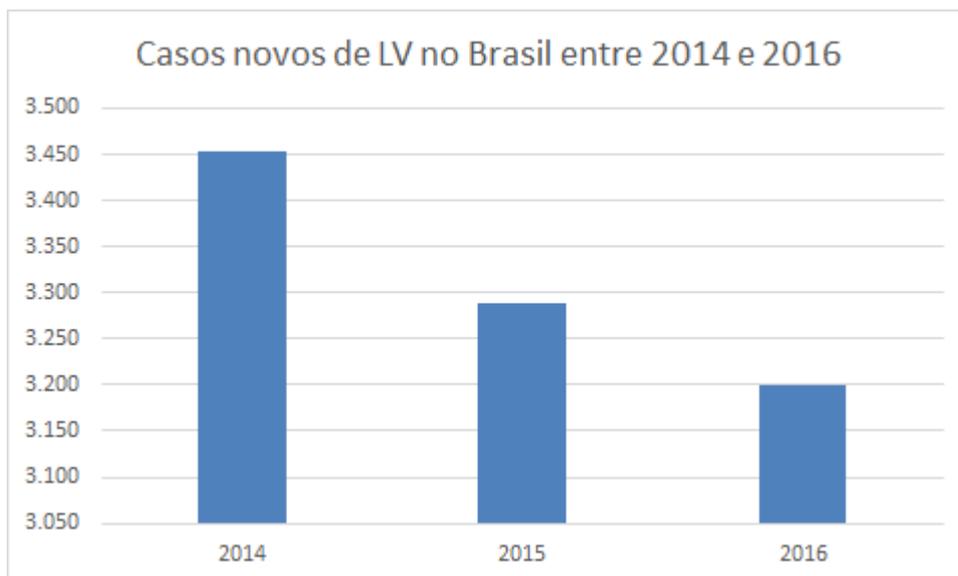
**Região Norte:** As maiores ocorrências casos novos de LV na região Norte foram nos anos de 2008 e 2011, únicas ocasiões em que foram registrados acima de 800 casos (815 e 834, respectivamente). O terceiro ano com maior número de casos foi o de 2007, com 735 casos confirmados.

**Região Nordeste:** A menor ocorrência de casos confirmados da região nordeste foi no ano de 2012 (1309 casos), seguido por 2002 (1487 casos) e 2016, com 1523 casos. As maiores ocorrências de casos novos de LV na região nordeste foram nos anos de 2000, com 4029 casos, número destoante em relação aos demais anos. Em seguida vem os anos de 2005 e 2014 (2011 casos e 2022 casos, respectivamente), e os anos de 2004 e 2006 (1954 casos e 1982 casos, respectivamente).

**Região Sul:** A região apresenta a menor quantidade de casos novos em termos de regiões brasileiras, possuindo em diversos anos valores igual a 0.

**Região Sudeste:** A maior quantidade de casos novos de LV na região foram nos anos de 2004 (782); seguida por 2008 (723); 2006 (704).

**Região Centro Oeste:** As maiores quantidades de casos novos de LV na região Centro Oeste foram nos anos de 2012 (353); 2011 (330) e 2008 (322).



#### 4.2 LETALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL ENTRE 2000 E 2016.

No Brasil, a maior letalidade por leishmaniose visceral foi no ano 2003 (8,5) e a menor no ano de 2007 (5,4), à exceção do ano de 2000 que apresenta valor bem menor e destoante com os demais). A partir do ano de 2007, verifica-se progressivo aumento da letalidade por leishmaniose visceral no Brasil, se estendendo tal crescimento até a atualidade. Em 2016, a letalidade por leishmaniose visceral foi de 7,8.

O programa de vigilância e controle da LV tem por objetivo, desde 2013, a redução da letalidade. Para tanto, diversas metodologias no âmbito do diagnóstico e tratamento adequado dos casos foram iniciadas. Neste sentido, em 2012 foi incorporado a testes rápidos com utilização de sangue total, assim como a ampliação dos critérios de utilização de anfotericina B lipossomal.

**Região Norte:** apresenta valores abaixo dos verificados nacionalmente. A maior taxa de letalidade por leishmaniose visceral na região ocorreu no ano de 2004 (7,4), seguido pelo ano de 2003 (6,9), de 2015 (6,4) e de 2005 (5,6).

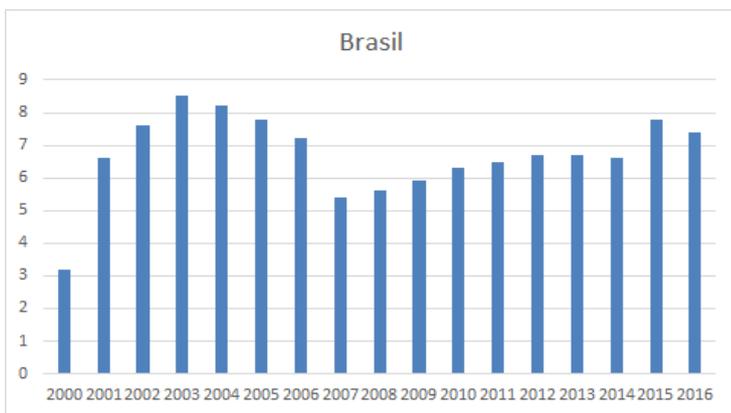
**Região Nordeste:** A maior taxa de letalidade por leishmaniose visceral foram nos anos de 2016 (8,0), bastante influenciado pelo aumento expressivo em Sergipe; seguido pelo ano de 2003 (7,8), 2006 e 2015, ambos com 7,3.

**Região Centro Oeste:** a menor taxa de letalidade por leishmaniose visceral da região ocorreu no ano de 2007, sendo de 5,8; seguida pelas taxas nos anos de 2000 e de 2016 (ambos com 6,0). Já as maiores taxas foram nos anos de 2001 (13,0); 2005 (12,6) e 2003 (12,1).

**Região Sul:** Apresenta as menores taxas de letalidade por leishmaniose visceral em termos de regiões brasileiras, possuindo em diversos anos letalidade igual a 0,0

**Região Sudeste:** A menor taxa de letalidade por leishmaniose visceral da região ocorreu no ano de 2000, sendo 2,9, seguido por 2008 (5,5) e 2007, com 6,8. A maiores taxas foram nos anos de 2004 (12,8); 2009 (11,8) e 2003 (11,0).

### Série histórica do Coeficiente Letalidade do Brasil entre os 2000 e 2016



### Série histórica do Coeficiente Letalidade da Região Norte entre os 2000 e 2016



### Série histórica do Coeficiente Letalidade da Região Nordeste entre os 2000 e 2016



**Série histórica do Coeficiente Letalidade da Região Centro Oeste entre os 2000 e 2016**



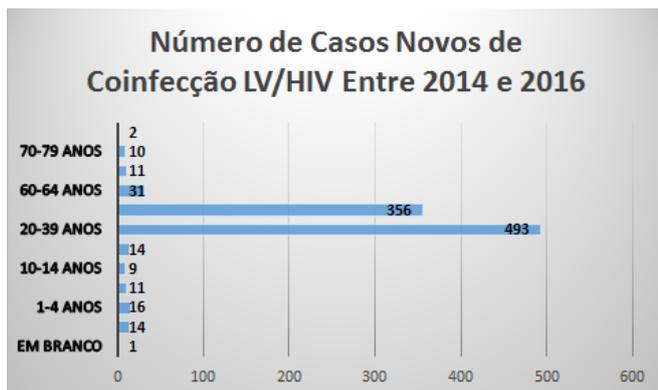
**Série histórica do Coeficiente Letalidade da Região Sul entre os 2000 e 2016**



## Série histórica do Coeficiente Letalidade da Região Sudestes entre os 2000 e 2016



## 4.3. DESCRIÇÃO DE CASOS NOVOS DE COINFECÇÃO LV-HIV, NO PERÍODO DE 2014 A 2016



No acumulado dos 3 anos houve 1028 casos novos da coinfeção LV/HIV no Brasil. Especificamente em 2014 ocorreram 293 casos, sendo que destes 53 foram no Maranhão, 33 em Minas Gerais e 31 no Mato Grosso do Sul. Já no ano de 2015 ocorreram 323 casos da coinfeção, sendo que destes 62 foram no Maranhão, 50 em Minas Gerais e 46 no Ceará. Mato Grosso do Sul apresentou 19 casos. Por fim, em 2016 ocorreram 352 casos da coinfeção, sendo que destes 74 foram no Maranhão, 50 no Ceará e 41 em Minas Gerais, Mato Grosso do Sul apresentou 29 casos. Estes quatro são os estados brasileiros com maior número de casos no período analisado. As maiores ocorrências no acumulado dos 3 anos ocorreram nos estados do Maranhão (203 casos), Minas Gerais (135), Ceará (129) e Mato Grosso do Sul (85). Por outro lado, as menores ocorrências no acumulado dos 3 anos ocorreram em Roraima, Espírito Santo, ambos com um caso e Paraná, com 2 casos. Se constatou que 147

casos tiveram a UF ignorada ou provieram do exterior no acumulado dos 3 anos, sendo que em 2014 houve 43, em 2015 houve 36 e 2016 houve 64.

#### 4.4. ANÁLISE DOS CASOS NOVOS DE COINFECÇÃO LV/HIV POR FAIXA ETÁRIA, NO PERÍODO DE 2014 A 2016

Seguindo a tendência já apresentada de distribuição dos casos novos de leishmaniose visceral por UF, na qual se destaca o Maranhão, observou-se que em menores de um ano de idade houve 14 casos da coinfeção no período analisado, sendo que destes 6 casos ocorreram no estado do Maranhão. Em menores de 20 anos, houve um total de 66 casos no período, sendo 20 destes no Maranhão. Em pessoas com 20 anos ou mais houve 961 casos da coinfeção, com destaque para as faixas etárias de 20 a 39 anos (521 casos) e de 40 a 59 anos (384 casos). Essas duas faixas juntas totalizam 905 casos, que representam 88% do total. Em pessoas com 65 anos ou mais, há apenas 24 casos.

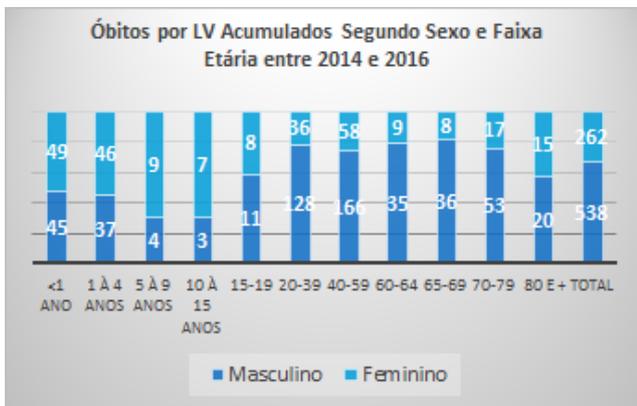
#### 4.5. ANÁLISE DOS CASOS NOVOS DE COINFECÇÃO LV/HIV POR SEXO POR UF, NO PERÍODO DE 2014 A 2016

No acumulado dos 3 anos analisados houve 801 casos da coinfeção em homens (78%) e 227 em mulheres (22%). No Maranhão, estado com maior número de casos novos no período em questão, houve 158 casos em homens e 45 em mulheres. No Ceará, 102 em homens e 27 em mulheres. Em nenhuma das unidades federativas a quantidade de casos em mulheres superou a quantidade de casos em homens. Apenas na Paraíba, que apresentou poucos casos no período, houve a mesma quantidade em ambos os sexos.

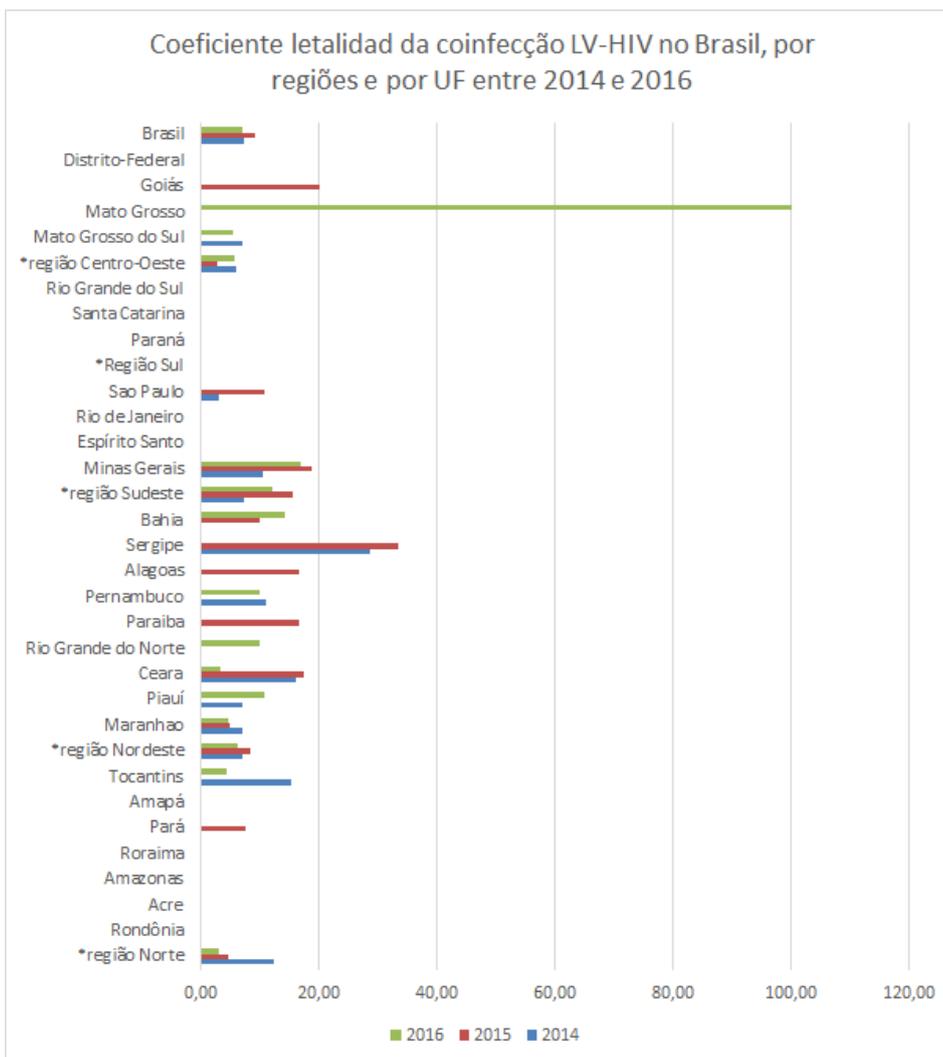
#### 4.6. DISTRIBUIÇÃO DE ÓBITOS EM COINFECTADOS LV/HIV, NO PERÍODO DE 2014 A 2016.

A média de óbitos pela coinfeção LV/HIV foi de 271,5, tendo desvio-padrão de 13,12, no período de 2014 a 2016, ocorrendo, no total, 1123 óbitos no Brasil. A região Nordeste responde por 56,9% dos óbitos no país, com 639 óbitos nesse intervalo de tempo. Já região Sudeste acumulou 26,3% dos óbitos, seguida pela região Norte, que

respondeu por 9% e pela região Centro-Oeste com 6,6% dos óbitos. Na região Sul houve uma quantidade bem menor em relação às demais áreas do país, arcando com menos de 1% dos óbitos por Leishmaniose no período analisado.



#### 4.7. COEFICIENTE DE LETALIDADE EM COINFECTADOS LV/HIV, NO PERÍODO DE 2014 A 2016.



No Brasil, os casos novos de coinfeção LV/HIV vêm aumentando ao longo dos anos, associado à elevação do coeficiente de letalidade neste grupo de indivíduos. Isso é justificado pela imunossupressão causada tanto pelo vírus do HIV como pela *Leishmania infantum*. A letalidade neste grupo variou, acompanhando o comportamento dos casos confirmados no Brasil, sendo registrado no período de 2007 a 2016 valores entre 7,04 e 11,7.

No tocante às regiões tem-se o seguinte registro:

**Região Norte:** os maiores coeficientes de letalidade pela coinfeção foram nos anos de 2012 (25,00) e 2007 e 2013, ambos com letalidade de 14,29. Os estados que possuem maior coeficiente de letalidade são o Pará e Tocantins.

**Região Nordeste:** os estados com maior letalidade nesse período analisado são, em ordem decrescente: Maranhão, com média de 9,60, com desvio padrão de 6,56; Ceará, com média de 8,94 e desvio-padrão de 7,69 e Piauí média 9,06, com desvio padrão de 6,58.

**Região Sul:** a letalidade da coinfeção em todos os estados da região é igual a zero.

**Região Sudeste:** as maiores níveis de letalidade da coinfeção na região foram em 2009 (19,67); 2010 (16,92) e 2015 (15,58). No ano de 2016 a letalidade foi de 21,05.

**Região Centro Oeste:** a maior letalidade da coinfeção foi no ano de 2010 (14,29), 2012 (13,21), 2008 (12,9) e 2011 (8,11).

Tendo em vista os dados que consideraram os anos de 2014 a 2016, observa-se que ao longo desse período houve 2677 solicitações de profilaxia secundária com Anfotericina B lipossomal, contemplando 1028 pacientes. A maioria desses pacientes realizou mais de um esquema profilático no mesmo ano, sendo que em 2014, 55,83% dos pacientes coinfectados fizeram a PS mais de uma vez, em 2015, 56,83% realizam mais de um PS e em 2016, o percentual chegou a 49,27%. Nesses 3 anos, em relação aos óbitos de pacientes coinfectados, verificou-se a ocorrência de 168 mortes, das quais 33 foram em pacientes que haviam realizado profilaxia secundária em algum desses anos.

4.8. DADOS REFERENTES AO ANO DE 2014

Em 2014, o número de solicitações de profilaxia secundária foi 714. Considerando a distribuição por sexo, tem-se que 558 (78,15%) são do sexo masculino e 156 (21,84%) são do sexo feminino. Em relação à idade, a média foi de 41,45 anos com desvio-padrão de 11,63 anos.

Considerando a idade em relação ao sexo, a média masculina de solicitações de PS foi de 41,60 anos, com desvio padrão de 11,19 anos. Já a média feminina das solicitações foi de 44,92 anos, com desvio padrão de 13,05 anos.

Quanto a distribuição dos registros de solicitação de profilaxia para LV-HIV secundária por Unidades Federativas, têm-se que as UF com maior número de solicitações em 2014 são, em ordem decrescente, Minas Gerais (279), Mato Grosso do Sul (241) e Ceará (98).

Com relação ao número Dose de Anf. B lipossomal prescritas, a maioria das solicitações por paciente foram na dose de 3 mg/Kg/dia, com 628 (88,20 %).

Além disso, dos 45 pacientes coinfectados que tiveram como desfecho o óbito, apenas dois haviam realizado profilaxia secundária neste mesmo ano. Em 2014, 2,12% dos pacientes precisaram de mais de 14 ciclos de PS.

Por fim, neste ano de 2014, 27% dos pacientes virgens de tratamento (VT) até então realizaram PS ainda no mesmo ano em que iniciaram o tratamento.

#### 4.9. DADOS REFERENTES AO ANO DE 2015

Em 2015, o número de solicitações de profilaxia secundária foi de 739. Levando-se em conta a distribuição por sexo: 590 (79,83%) das solicitações foram para pacientes do sexo masculino e 149 (20,16%) foram do sexo feminino.

Em relação à faixa etária, a média de idade dos pacientes coinfectados que realizaram a profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal foi de 42,56 anos, tendo desvio padrão de 12,32 anos. Assim, a média de idade masculina foi de 42,82 anos, com desvio padrão de 11,86 anos. Já a média de idade feminina foi de 41,51 anos, com desvio padrão de 13,99 anos.

Quanto a distribuição dos registros de solicitação de profilaxia para LV-HIV secundária por Unidade Federativa (UF), têm-se que as UF com maior número de

solicitações em 2015 são, em ordem decrescente, Mato Grosso do Sul (259), Ceará (185) e Minas Gerais (132).

Com relação ao número dose de anfotericina B lipossomal prescritas para os pacientes coinfectados LV/HIV, a maioria das solicitações foram na dose de 3 mg/Kg/dia, ocorrendo em 638 das solicitações (86,33 %). Em seguida se destaca a dose de 4 mg/kg/dia, com 82 solicitações no período, respondendo 11,10% do total das solicitações nesse ano.

Por fim, em 2015, 35,8% dos pacientes VT até então realizaram PS ainda no mesmo ano em que iniciaram o tratamento. Ocorreram 55 óbitos de pacientes coinfectados LV/HIV neste ano, sendo que sete destes estavam realizando ou tinham realizado PS.

#### 4.10. DADOS REFERENTES AO ANO DE 2016

Em 2016, o número de solicitações de profilaxia secundária foi de 754. Considerando a distribuição das solicitações por sexo, tem-se que 599 (79,44%) são do sexo masculino e 155 (21,84%) são do sexo feminino.

Em relação à idade dos pacientes coinfectados que realizaram a profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal, a média da idade foi de 42,99 anos, com desvio padrão de 11,77 anos. Considerando a idade em relação ao sexo, a média masculina foi de 42,49 anos, com desvio padrão de 10,93 anos. Já a média feminina foi de 40,96 anos, com desvio padrão de 14,47 anos.

Quanto a distribuição dos registros de solicitação de profilaxia para LV-HIV secundária por UF, têm-se que as UF com maior número de solicitações em 2016 são, em ordem decrescente, Minas Gerais (207), Mato Grosso do Sul (173) e Ceará (163).

Com relação ao número dose de anfotericina B lipossomal prescritas no ano de 2016, a maioria dessas solicitações foram na dose de 3 mg/Kg/dia, respondendo por 560 do total de solicitações (74,27%). Também nesse ano a segunda dose mais solicitada foi a de 4 mg/kg/dia, ocorrendo em 163 casos (21,61% do total de solicitações). Por fim, 18 solicitações (2,38%) de PS foram nas dose de 5 mg/kg/dia. Neste ano, 259 pacientes VT iniciaram a terapia para tratar a coinfecção LV/HIV. Desses, 21 (8%) realizaram PS ainda em 2016, ano que iniciaram o tratamento. Em relação a esse subgrupo de pacientes que fizeram tratamento e profilaxia secundária em 2016, 95% (20 pessoas) realizaram mais de uma solicitação de anfotericina B

lipossomal durante este mesmo ano. No ano em questão, 68 pacientes coinfectados faleceram, sendo que destes 24 fizeram profilaxia secundária.

#### 4.11. DISCUSSÃO

Nos resultados do presente estudo, tem-se que o maior número de casos, tanto de LV quanto da coinfeção LV/HIV, concentram-se na região nordeste, ambas com grande contribuição dos estados do Maranhão e do Ceará. Segundo Lima et al. (2013) e Lindoso et al. (2016), a sobreposição geográfica entre a LV e o HIV tem contribuído para um crescente aumento da coinfeção LV-HIV.

O regime profilático dos pacientes contemplados pelo estudo, em relação às doses de anfotericina B lipossomal prescritas, tiveram a maioria com 3 mg/Kg/dia, compondo 74,27% do total de solicitações. Essa dose está de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde o qual recomenda a realização da profilaxia secundária com o uso de anfotericina B lipossomal, no esquema recomendado de dose única de 3 a 5mg/Kg, quinzenal ou mensal, mantidos até que a contagem dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> aumente para acima de 350/mm<sup>3</sup>. No entanto, ainda não existe consenso na literatura atual a respeito de qual o esquema terapêutico ideal. (BRASIL, 2015). (COTA et al., 2013b).

Estudo realizado por López-Vélez et al. (2004) demonstrou que 50% dos pacientes coinfectados LV-HIV que realizaram a profilaxia secundária usando o complexo lipídico de anfotericina B não tiveram recidiva após 12 meses de seguimento, enquanto que 78% dos pacientes, que não fizeram a profilaxia, tiveram recidiva neste mesmo período. Além disso, os autores relataram que o complexo lipídico de anfotericina B foi bem tolerado pelos pacientes.

O presente estudo mostrou que 92% dos pacientes coinfectados LV-HIV realizaram PS entre 2014 e 2016, sendo que a maioria desse realizaram mais de uma PS no mesmo ano e muitos deles nos anos subsequentes. Isso sugere que muitos dos pacientes que necessitaram de repetidas PS sofreram recidivas de forma recorrente. Em estudo realizado em 2007 por Molina et al, 15 pacientes coinfectados LV-HIV, sendo 14 homens e uma mulher, receberam profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal. Em tal população, a média para a recidiva foi de 14 meses, variando entre 5 e 44 meses. Desse modo, foi constatado que a probabilidade de não haver recidivas entre os pacientes que utilizaram a profilaxia secundária é de 79,1% no primeiro ano e

de 55,9% em 24 e 36 meses. Além disso, o uso de anfotericina B lipossomal foi bem tolerado pelos pacientes e apresentou outro benefício importante: os pacientes não recidivantes tiveram um aumento significativo nos níveis de células T CD4<sup>+</sup>, enquanto que os pacientes que recidivaram não tiveram tal aumento significativo (MOLINA et al., 2007).

Em revisão sistemática, Cota et. al. (2011) demonstra que alguns fatores são preditores de maior número de recidivas e óbitos, como: baixos níveis de TCD4<sup>+</sup>, não realização de profilaxia secundária e história prévia de recidivas anteriores.

Com relação ao óbito, têm-se que ocorreram 168 mortes dentro dos coinfetados LV/HIV durante o período analisado, das quais a maioria foi no grupo dos que não realizaram PS. Isso sugere que a profilaxia secundária tem valor importante no desfecho dos pacientes coinfetados LV/HIV. Outros estudos corroboram com essa hipótese.

Em um estudo indiano, dos 51 pacientes coinfetados LV/HIV que obtiveram cura inicial da LV após o tratamento, 27 receberam profilaxia secundária, mensalmente, com 1 mg/kg de anfotericina B (15 com anfotericina B lipossomal e 12 com anfotericina B desoxicolato). Desses, nenhum teve recidiva ou óbito nos primeiros 6 meses de seguimento. Já dentre os 24 pacientes que não receberam nenhuma profilaxia secundária, 18 tiveram recidiva nos 6 meses de seguimento. Quanto ao óbito, nenhum dos pacientes que receberam PS, veio a óbito durante 12 meses de acompanhamento. No entanto, no grupos dos que não receberam PS, 11 de 24 pacientes vieram a óbito. (GOSWAMI et al., 2016)

Ainda existem poucos estudos que avaliam a eficácia e a segurança dessa opção terapêutica nos pacientes HIV/LV, não sendo estabelecido um padrão para os regimes terapêuticos (dose usada, número de doses, frequência a ser administrada). Ademais, nos países em desenvolvimento, um dos maiores obstáculos para o uso da anfotericina B lipossomal é o alto custo (MISTRO et al., 2016). O Ministério da Saúde do Brasil, entretanto, provê de forma gratuita as doses necessária para a realização profilaxia secundária, exercendo papel importante para esses pacientes.

No presente estudo, para análise dos óbitos, mediante nossa solicitação, foram utilizados pelo GT-leishmaniose, na tabulação dos dados, as variáveis “óbito por LV” e

“óbito por outras causas”. No entanto, com relação a essa última, não estão detalhados no presente estudo quais são exatamente os motivos que compõem os “óbitos por outras causas”. Nesse sentido, não é possível discutir qual é a exata contribuição que a LV ou que a coinfeção LV/HIV têm sobre o total de óbitos, supondo-se apenas que essa contribuição seja significativa. Em contrapartida, a não utilização da variável “óbito por outras causas” pode provocar um viés no estudo, uma vez que a grande maioria dos pacientes coinfectados com o HIV, quando vem a óbito, tem como causa básica “óbito por HIV”.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, os dados do presente estudo sugerem que a profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal para os pacientes coinfectados LV/HIV tem uma contribuição importante para alterar o desfecho, no entanto, são necessários mais estudos, de cunho analítico, para a comprovação não só do benefício da profilaxia secundária, mas também o protocolo terapêutico que melhor se aplique.

## 6. REFERÊNCIAS

ALVARENGA, Daniel Gomes de et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. 2010.

ALBUQUERQUE, Leonardo Cordenonzi Pedroso de et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 1, p. 38-46, 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003786822014000100038&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822014000100038&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 03 mai. 2017.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed., rev. e ampl. Brasília, 2015. 109 p.

Disponível em:  
<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_diagnostico\\_leishmania\\_hiv.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf)>. Acesso em: 20 jul. de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1. ed., 5. reimp. Brasília, 2014a. Disponível em:  
<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral\\_1edicao.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf)>. Acesso em: 01 mai. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Norma Informativa nº29, de 2014– CGDT/DEVIT/SVS/MS. **Esclarecimento Sobre a Substituição do Teste Rápido KALAZAR DETECT® pelo teste rápido IT LEISH® Para Diagnóstico de Pacientes com Leishmaniose Visceral**. Brasília, 2014b

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Acesso em: 15 abr. 2016. Disponível em:  
[http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/leishvi/bases/leishvbr\\_net.def](http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/leishvi/bases/leishvbr_net.def)

COTA, Gláucia Fernandes et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 89, n. 3, p. 570-577, 2013a.

COTA, Gláucia F. et al. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 5, p. e2195, 2013b. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642227/>>, acesso: 03 mai. 2017.

COTA, Gláucia F.; DE SOUSA, Marcos R.; RABELLO, Ana. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 6, p. e1153, 2011.

COSTA, C. H. N. et al. Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death. In: **International Congress Of Immunology**. 2007. p. 21-25.

DE ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1511, 2012.

DE ASSIS, Tália S. Machado; RABELLO, Ana; WERNECK, Guilherme L. Predictive models for the diagnostic of human visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1542, 2012.

DE QUEIROZ SAMPAIO, Márcia Jaqueline Alves et al. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 11, p. e877, 2010.

DE OLIVEIRA, Janaina Michelle et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, p. 188-193, 2010.

GARCIA, Leila Posenato; SILVA, Gabriela Drummond Marques da. Doenças transmissíveis e situação socioeconômica no Brasil: análise espacial. 2016. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td\\_2263.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_2263.pdf)>. Acesso em: 06 mar. 2017.

GOSWAMI, Rama P. et al. Protective efficacy of secondary prophylaxis against visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus coinfecting patients over the past 10 years in eastern India. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 96, n. 2, p. 285-291, 2016.

KUHLS, Katrin et al. Comparative microsatellite typing of new world *Leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 6, p. e1155, 2011.

LINDOSO, Jose Angelo et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 9, p. e3136, 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0003136&type=printable>> Acesso: 01 mai. 2017.

LINDOSO, José Angelo Lauletta et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, v. 8, p. 147, 2016. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/leishmaniasisndashhiv-coinfection-current-challenges-peer-reviewed-fulltext-article-HIV>> Acesso: 30 abr. 2017.

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

2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822013000200156&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822013000200156&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 01 maio 2017.

LÓPEZ-VÉLEZ, Rogelio et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 3, p. 540-543, 2004.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014. Disponível em: <[http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/9388/1/2014\\_art\\_frmelo.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/9388/1/2014_art_frmelo.pdf)>. Acessado em: 21 abr. 2017.

MILON, Guinevère. Parasitas Leishmania: poderíamos considerá-los como organismos vivos, por si só? *Microbes and Infection*, v. 10, p. 1077-1081, 2008.

MISHRA, M. et al. Amphotericin versus sodium stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar. **The Lancet**, v. 344, n. 8937, p. 1599-1600, 1994.

MISTRO, Sostenes et al. Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 21, n. 6, p. 692-693, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12697/full>>. Acesso em: 03 de maio 2017.

MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 837-842, 2007.

PUNTES, Fabiola et al. Cultivation and characterization of stable *Leishmania guyanensis* complex axenic amastigotes derived from infected U937 cells. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 63, n. 1, p. 102-110, 2000.

SALOMÓN, Oscar Daniel et al. *Lutzomyia longipalpis* urbanisation and control. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 7, p. 831-846, 2015. Disponível em: <[http://memorias.ioc.fiocruz.br/issues/past-issues/item/6051-0207\\_lutzomyia-longipalpis-urbanisation-and-control](http://memorias.ioc.fiocruz.br/issues/past-issues/item/6051-0207_lutzomyia-longipalpis-urbanisation-and-control)>. Acesso em: 01 maio 2017.

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

Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-16012014-163538/publico/IgorThiagoBorgesdeQueirozeSilva.pdf>>. Acesso: 12 dezembro 2016.

SOUZA, Nataly A.; BRAZIL, Reginaldo P.; ARAKI, Alejandra S. The current status of the *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) species complex. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 3, p. 161-174, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319373/>>. Acesso em: 01 maio 2017.

WHO. Pan American Health Organization. Leishmanioses Informe Epidemiológico das Américas, 2017a. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=6721&Itemid=40754&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=6721&Itemid=40754&lang=en)> Acesso em: 4 maio 2017.

WHO. World Health Organization, Leishmaniasis: Fact sheet n° 375, 2017b. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acesso em: 30 abril 2017.

WHO. Pan American Health Organization. Leishmanioses Informe Epidemiológico das Américas, 2018. Disponível em: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6\\_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y) acesso em: 24 ago 2018.

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

UNAIDS, Global aids update 2016. Suíça, 2016. Disponível em: <[http://unaids.org.br/wp-content/uploads/2016/07/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://unaids.org.br/wp-content/uploads/2016/07/global-AIDS-update-2016_en.pdf)>. Acesso em: 03 maio 2017.

VERONESI R.; FOCACCIA R. Tratado de infectologia. 5<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1859-1888.