

INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS CO-INFECTADOS HIV-HANSENÍASE

VIVIANE DE OLIVEIRA COELHO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde.

Orientadores: Dra. Euzenir Nunes Sarno
Dra. Valéria Cavalcanti Rolla

Rio de Janeiro
2008

*Ao meu esposo Virgílio, por todo amor,
carinho, atenção e paciência neste
momento importante.*

AGRADECIMENTOS

1. À Prof^ª Dra. Valéria Cavalcanti Rolla pelo carinho, atenção, desprendimento, profissionalismo, incentivo nos momentos difíceis e toda a experiência que me transmitiu ao longo destes 02 anos.
2. À Prof^ª Dra. Euzenir Nunes Sarno pela competência e dedicação com que conduz as linhas de pesquisa em hanseníase e pela disponibilidade, amabilidade e perspicácia na orientação deste trabalho.
3. À Prof^ª Dra Maria Clara Gutierrez Galhardo pela presteza e cuidadosa revisão da tese.
4. Às minhas amigas queridas da Turma do Mestrado 2006: Ângela, Carla, Edna, Jois, Marcele, Marcele, Marcelly, Monique, Priscila, Raquel e Viviani com quem compartilhei vitórias, alegrias e conhecimento. Amo vocês e nunca me esquecerei destes dias juntos! Esta conquista é de todas nós! Parabéns a todas!
5. Ao Dr. José Augusto da Costa Nery, um exemplo de vida e de profissional que ama o trabalho que faz. Muito obrigado por ter acreditado em mim desde o primeiro momento e por ter-me incentivado na realização deste trabalho.
6. À técnica de enfermagem Denise, grande amiga e companheira, pelo importante auxílio na coleta dos dados.
7. A Dra Ana Salles, Denise, Nadia, Rita, Emmanuel, Virna, Márcia, Alice, Robson e a todos os integrantes do Ambulatório Souza Araújo, pelo apoio e estímulo, e pelo trabalho que desenvolvem junto ao Programa de Hanseníase.
8. Ao Augusto, secretário do Departamento de Micobacterioses pela presteza e atenção a mim dispensada.
9. Às equipes médicas, de enfermagem, de nutrição, de psicologia, de farmácia e de assistência social do IPEC pela atenção especial dispensada aos pacientes portadores desta afecções e seus familiares, nos seus anseios e necessidades.
10. Ao Serviço de Estatística e Documentação (SED), pelo auxílio no levantamento de prontuários e arquivo nosológico.
11. À Luciane Velasque pela análise estatística e pela disponibilidade e paciência durante este trabalho.

12. À Equipe da Tuberculose: Edna, Flávia, Carolina, Silvia, Renata, Rafael, Janice, Marli, Simone e Cristiane pela torcida organizada e constante.
13. À amiga Regina Lana pelo companheirismo e auxílio na formatação final da tese.
14. À Secretaria do Curso de Pós-Graduação pelo “pronto atendimento” em todos os auxílios solicitados.
15. À Hilda e Aloisio, meus pais, pelo incentivo à busca do conhecimento científico, desde a infância, por sua presença e carinho permanentes.
16. À Heloisa, Vó Alice, Flavio, Mariana e Alvimar, pela torcida organizada e constante.
17. A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, e que por um lapso de memória não foram aqui citados, meu mais sincero ***muito obrigada!***

LISTA DE ABREVIATURAS

- AIDS - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- Anti-PGL 1 - Anticorpo anti-glicolipofenólico 1
- ASA- Ambulatório Souza Araújo
- BAAR- bacilo álcool ácido resistente
- BB - forma borderline borderline de hanseníase
- BCG - bacilo de Calmet Guérin
- BL - forma borderline lepromatosa de hanseníase
- BT - forma borderline tuberculóide de hanseníase
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention
- DO - declaração de óbito
- DP - desvio padrão
- DST - doenças sexualmente transmissíveis
- E - etambutol
- E-I - Esquema I tuberculostático (de 1ª linha)
- EIA - *Enzyme Immuno Assay*
- ELISA - *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
- ENH – eritema nodoso hansênico
- Et. - etionamida
- GM-CSF - Fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos
- HAART - terapia anti-retroviral de alta potência
- HI - forma indeterminada de hanseníase
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
- HLA-DR - receptor de superfície celular do antígeno leucocitário humano
- HTLV ½ - “Human T-cell lymphotropic virus” ou vírus linfotrópico de células T humanas
- IB - índice bacilosκόpio
- IBL - índice bacilosκόpio da lesão
- IC - intervalo de confiança
- ICAM-1 - molécula de adesão intercelular tipo I
- IFN-γ – interferon gama

IL - interleucina
IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IRS - Síndrome de reconstituição imunológica
LL - forma lepromatosa lepromatosa ou virchowiana de hanseníase
MAC – Complexo *Micobacterium avium*
MEIA – Imunoensaio Enzimático de Micropartículas
MB - multibacilar
NASBA – “Nucleic Acid Sequence Based Amplification”
NK – células “natural killers”
NP - forma neural pura de hanseníase
OMS - Organização Mundial de Saúde
PB – paucibacilar
PDN - prednisona
PCR - “Polymerase Chain Reaction” ou reação em cadeia de polimerase
PHA - 1% Gibco
PNEH - Programa Nacional De Eliminação Da Hanseníase
PPD - teste tuberculínico com o PPD (purified protein derivate) RT 23
PQT - poliquimioterapia para hanseníase
PQT-MB - poliquimioterapia para hanseníase multibacilar
PQT-PB - poliquimioterapia para hanseníase paucibacilar
RR - reação reversa
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TARV – terapia anti-retroviral
TB - tuberculose
Th1 - linfócito T auxiliar 1 – imunidade celular
Th2 - linfócito T auxiliar 2 – imunidade humoral
TNF α – fator de necrose tumoral alfa
TT - forma tuberculóide de hanseníase
UNAIDS - Programa das Nações Unidas contra o HIV/AIDS
WHO – World Health Organization ou Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
CAPÍTULO 1	1
1.1 INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2	3
2.1 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1.1.Hanseníase	3
2.1.1.1 Epidemiologia.....	3
2.1.1.2 Diagnóstico.....	4
2.1.1.3 Apresentação clínica	5
2.1.1.4 Tratamento.....	9
2.1.1.5 Reações hansênicas.....	9
2.1.2 HIV	10
2.1.2.1 Epidemiologia.....	10
2.1.2.2 Diagnóstico e apresentações clínicas.....	11
2.1.2.4 Tratamento.....	14
2.1.2.5 Síndrome de Reconstituição Imunológica (IRS).....	15
2.1.3 Tuberculose.....	15
2.1.3.1 Epidemiologia.....	15
2.1.3.2 Apresentações clínicas e diagnóstico.....	16
2.1.3.3 Tratamento.....	21
2.1.3.4 Prova Tuberculínica Cutânea (PPD) ou Reação de Mantoux	22
2.1.4 Co-infecção HIV-Hanseníase:	23
2.1.4.1 Epidemiologia:.....	23
2.1.4.2 Interações Imunopatogênicas HIV-Hanseníase.....	24
2.1.4.3 Tratamento.....	26
2.1.4.4 Reações hansênicas na co-infecção HIV -hanseníase.....	26
2.1.4.5 Síndrome de Reconstituição Imune (IRS) na co-infecção HIV-hanseníase	28
2.1.5 Co-infecção HIV-TB.....	28
2.1.6 Co-infecção TB-hanseníase	30
2.1.7 Uso de Corticoterapia em pacientes portadores do HIV.....	31
CAPÍTULO 3	32
3.1 OBJETIVOS	32
CAPÍTULO 4	33
4.1 MATERIAL E MÉTODOS	33

CAPÍTULO 5	42
5. 1 RESULTADOS.....	42
CAPÍTULO 6	688
6.1 DISCUSSÃO	688
CAPÍTULO 7	777
7.1 CONCLUSÕES GERAIS.....	777
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	799
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ILUSTRAÇÕESx
ANEXO A – Termo de Compromisso e Responsabilidade	89
ANEXO B - Protocolo de Coleta de Dados	91

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Dados demográficos dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	47
TABELA 2: Dados socioeconômicos e habitacionais dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	48
TABELA 3: Dados de naturalidade e cidade de moradia dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	49
TABELA 4: Hábitos pessoais e fatores de risco para o HIV nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	50
TABELA 5: Dados epidemiológicos dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	51
TABELA 6: Formas clínicas e métodos diagnósticos da hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	53
TABELA 7: Esquemas terapêuticos para hanseníase e desfecho dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	55
TABELA 8: Ocorrência de reações hansênicas durante a PQT, tipo e momento de surgimento nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	57
TABELA 9: Tratamento das reações hansênicas durante a PQT por tipo e duração nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	58
TABELA 10: Ocorrência de doenças oportunistas e comorbidades infecciosas durante o tratamento da hanseníase nos casos de co-infecção hanseníase-HIV acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	60
TABELA 11: Panorama clínico e terapêutico dos pacientes no momento do diagnóstico da hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	65
TABELA 12: Descrição dos casos de tuberculose que ocorreram do diagnóstico ao término do tratamento hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....	67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1:** Avaliação e seleção dos pacientes com co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....45
- FIGURA 2:** Ocorrência de doenças oportunistas e relação com TARV durante a PQT nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....59
- FIGURA 3:** Linha do tempo que mostra o momento da ocorrência de doenças oportunistas em relação a PQT e ao uso de corticoterapia nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....60
- FIGURA 4:** Linha do tempo que mostra o momento da ocorrência dos casos de tuberculose em relação a PQT e ao uso de corticoterapia nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....61
- FIGURA 5:** Avaliação dos resultados das sorologias para sífilis, hepatites virais e PPD próximas ao diagnóstico da hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007.....62

Coelho, VO. Incidência de tuberculose em indivíduos co-infectados HIV-hanseníase.

Rio de Janeiro 2008. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Algumas doenças micobacterianas são mais comuns no curso da infecção pelo HIV, como a tuberculose (TB) e afecções pelo complexo *Mycobacterium avium* e outras menos evidentes como a hanseníase. Visto haver homologia entre a carga genética do *M. tuberculosis* e do *M. leprae*, supomos poder observar alguma interferência na incidência de tuberculose (TB) em pacientes co-infectados HIV-hanseníase. O objetivo deste estudo é avaliar a incidência de tuberculose (TB) em pacientes co-infectados HIV-hanseníase acompanhados na FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

Trata-se de um estudo retrospectivo de todos os casos de co-infecção HIV-hanseníase atendidos na FIOCRUZ, Rio de Janeiro, de janeiro/1990 a outubro/2007. Desenvolvemos um protocolo padrão para a coleta dos dados demográficos, clínicos, imunológicos e histopatológicos; enfatizando os períodos de tratamento com corticóides e a incidência de doenças oportunistas do diagnóstico da hanseníase ao término do tratamento com poliquimioterapia (PQT) específica. A incidência de TB foi calculada pelo número de caso por pessoa-tempo.

Dos 41 pacientes selecionados, 78% tinham a forma paucibacilar da hanseníase. O diagnóstico de AIDS foi estabelecido em 90,2% dos casos no momento diagnóstico da hanseníase. A maioria (66,7%) das reações hansênicas ocorreu antes do início da PQT e em 75% dos pacientes, durante o uso de terapia anti-retroviral. As reações hansênicas foram controladas com corticoterapia em 86,4% dos casos por tempo médio de 214 dias. Observamos a incidência de 02 pneumocistoses, 02 neurotoxoplasmoses, 01 isosporíase, 04 casos de tuberculose (01 pulmonar e 03 disseminadas) e 01 caso suspeito de tuberculose pulmonar que perdemos o seguimento. Apenas 01 caso de tuberculose disseminada e 01 de neurotoxoplasmose foram diagnosticados durante corticoterapia. Durante a PQT incidência de tuberculose foi de 13,8 casos (IC: 0,27 – 27,31) por 1.000 pessoas/ mês, no período pré-tratamento da hanseníase a incidência

foi de 5,05 casos (IC: 0,62 – 9,48) por 1.000 pessoas/ mês e no pós-PQT a incidência foi de 0,5 casos (IC: 3,93 – 4,93) por 1.000 pessoas/ mês.

A incidência de TB no período durante o a PQT (durante a tri-infecção) foi o dobro do período pré-hanseníase e 20 vezes maior que a incidência de TB no período pós-PQT. Apesar dos dados não serem estatisticamente significativos, consideramos esses dados importantes pelo alto valor da incidência. Este estudo não observou aumento da ocorrência de tuberculose ou outras infecções oportunistas durante o uso de corticoterapia em doses imunossupressivas.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Tuberculose. 2. HIV. 3. AIDS. 4. Hanseníase. 5. Infecções Oportunistas. 6. Corticoterapia 7. Doenças Micobacterianas.

Coelho, VO. Incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-leprosy co-infected patients. Rio de Janeiro 2008. Master (Science dissertation in Clinic research in Infectious Diseases). Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Some mycobacterial diseases are common in the course of HIV infection, like tuberculosis (TB), *Mycobacterium avium* complex (MAC) diseases and other less common like leprosy. We believe there are some homology between the genetic profiles of *M. tuberculosis* and *M. leprae* and therefore we could suppose to observe an interference in the incidence of TB in HIV-leprosy coinfecting patients. The aim of this study is to evaluate the incidence of TB in coinfecting HIV-leprosy patients followed at FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

A retrospective assessment of all leprosy cases co-infected with HIV in FIOCRUZ/ RJ was performed, from January/1990 to October/2007. A standardized questionnaire was used to record demographic, clinical, immunologic and histopathologic characteristics, highlighting periods of corticotherapy and the incidence of opportunistic diseases from the start to the end of leprosy treatment (PQT). Incidence of TB was calculated by the number of cases per person-time.

From the 41 selected patients 78% were diagnosed with paucibacillary (PB) form of leprosy. AIDS diagnosis was established in 90.2% cases during leprosy diagnosis. The majority of leprosy reactions (LR) occurred before the initiation of PQT (66.7%) and during anti-retroviral therapy in 75%. LR were controlled with corticotherapy in 86.4% of cases with mean time of 214 days. We observed the incidence of 02 pneumocystosis, 02 neurotoxoplasmosis, 01 isosporidiasis, 04 TB confirmed (03 disseminated and 01 pulmonary form) and 01 suspected TB pulmonary case without follow-up. Only 01 case of disseminated tuberculosis and 01 of neurotoxoplasmosis were diagnosed during corticotherapy. The incidence of TB during PQT was 13,8 cases (CI: 0,27 – 27,31) per 1.000 persons/month, before PQT the incidence was 5,05 cases (CI: 0,62 – 9,48) per 1.000 persons/month and after PQT the incidence was 0,5 cases (CI: 3,93 – 4,93) per 1.000 persons/month.

TB incidence during PQT (during tri-infection) was bigger than twice the incidence of period before PQT and twenty times de period after PQT. Although these values were not statistically significant we considered important because of the high incidence value. This study

did not observe a higher incidence of tuberculosis or other opportunistic infection during the use of immunosuppressive doses of corticotherapy.

KEY-WORDS: 1. Tuberculosis. 2. HIV. 3. AIDS. 4. Leprosy. 5. Opportunistic infection. 6. Corticotherapy. 7. Mycobacterial diseases.

CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

Algumas doenças micobacterianas são mais comuns no curso da infecção pelo HIV, como a tuberculose (TB) e afecções pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) e outras menos evidentes como a hanseníase.

Dada a larga prevalência de hanseníase e HIV em países tropicais e subtropicais como Brasil, Índia e muitos países da África, esperava-se que o curso epidemiológico e clínico da hanseníase fosse alterado na co-infecção. Especulava-se: o aumento da prevalência da hanseníase em co-infectados pelo HIV, principalmente em países endêmicos; que a evolução clínica da hanseníase fosse tender ao pólo lepromatoso (MB) com a evolução da imunodeficiência causada pelo HIV e que houvesse o predomínio de reações tipo II ou eritema nodoso hansênico (ENH) sobre a reação reversa (RR). Entretanto, observamos a raridade da conjunção HIV-hanseníase, fato este comprovado pela pouca literatura encontrada sendo a maioria com baixa casuística de doentes.

A TB destaca-se como uma das infecções mais incidentes em portadores do HIV, independentemente do grau de imunodepressão ou do uso de drogas anti-retrovirais (8). Estes doentes possuem risco aumentado de infecção primária, reativação e episódios de re-infecção exógena pelo *M. tuberculosis* (9). A deficiência da resposta imune celular observada nos portadores do HIV, aferida pela linfometria T CD4+ e carga viral plasmática do HIV, parece contribuir para esta maior susceptibilidade, o que é parcialmente recuperado com o uso de HAART (8). As infecções por outras micobactérias, como as do MAC, têm incidência aumentada quando há grave imunossupressão e contagens de linfócitos T CD4 <50 células (2, 3, 11). No Brasil, entre os casos notificados de co-infecção HIV-TB de 2001 a 2006, 60,9% apresentavam TB pulmonar e 27,2% TB pulmonar e extrapulmonar e 11,9 % TB extrapulmonar (12). No ano de 2005, conforme dados do relatório da OMS, a incidência de TB no Brasil foi de 60/100.000 habitantes, com mortalidade de 8,1/100.000 habitantes, sendo 14% destes casos em portadores do HIV (13).

Visto a vacinação pelo BCG (*Mycobacterium bovis*) ser usada como profilaxia primária para a hanseníase e para forma graves de TB devido a considerável homologia

entre os bacilos e haver a teoria de Chaussinand na qual a existência da TB impediria a ocorrência de hanseníase; temos como objetivo estudar a interferência da hanseníase na incidência de TB e suas repercussões clínicas no hospedeiro portador de HIV (14,15). Para tanto, descreveremos os casos de TB num grupo de doentes infectados pelo HIV com diversos graus de imunodeficiência, durante o acompanhamento em nossa instituição comparando a ocorrência de TB antes, durante a doença pelo *M. leprae* e depois da cura da hanseníase.

CAPÍTULO 2

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

2.1.1. Hanseníase

2.1.1.1 Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu como objetivo a eliminação da hanseníase até o ano de 2000, sendo “eliminação” definida como o índice de menos de 01 caso/ 10.000 habitantes, em países endêmicos. Apesar destes propósitos a doença não foi erradicada, mas conseguiu-se uma significativa redução do número de casos registrados de 5,4 milhões (21,1 /10.000 habitantes) em 1985 para 641.091 (2,8/10.000 habitantes) em 2.000. O número de casos novos de 678.758 e a taxa de detecção de casos novos de 2,3/10.000 habitantes sofreram poucas alterações do ano de 1985 a 2.000. Apenas 24 países permaneceram com seus coeficientes maiores que um caso por 10.000 habitantes; o que levou a OMS a intensificar suas ações nestes territórios, principalmente nos seis países com as maiores incidências de 2.001: Brasil, Índia, Madagascar, Moçambique, Mianmar, e Nepal (5).

A hanseníase é um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo hiperendêmico nas regiões Norte e Centro-Oeste e com incidência muito alta no Nordeste do país; e é responsável pela invalidez permanente de importante parcela da população ativa conseqüente das seqüelas neurológicas deixadas pela doença.

No Brasil, observamos uma redução drástica no número de casos de hanseníase, de 19 para 1,48 doentes em cada 10.000 habitantes, no período compreendido entre 1985 a 2005, devido as intensificações das ações de vigilância e tratamento de doentes (5).

Conforme dados do Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase (PNEH), o Brasil registrou ao final de 2005 um índice de 1,48 casos/ 10.000 habitantes (27.313 casos em curso de tratamento em dezembro de 2005) e um coeficiente de detecção de casos novos de 2,09/10.000 habitantes (38.410 casos novos até dezembro de 2005). Segundo

dados do SINAN, no ano de 2006, foram 56.122 casos novos detectados no país, sendo 3.726 casos no estado do Rio de Janeiro (4). Os coeficientes da doença foram de 2,02 /10.000 habitantes e de 1,45 / 10.000 habitantes, respectivamente (4). Os objetivos do PNEH são de reduzir o número de casos a menos de 01 /10.000 habitantes em mais de 50% dos 2.017 municípios endêmicos no país, até 2.008; e de que esta meta seja alcançada em todos os municípios brasileiros até dezembro de 2.010 (5).

2.1.1.2 Diagnóstico

O Ministério da Saúde define como caso de hanseníase, quando um ou mais dos seguintes achados encontram-se presentes: lesão de pele com alteração de sensibilidade, espessamento de tronco nervoso ou baciloscopia positiva na pele (18,19).

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico; é de fácil execução e baixo custo. Colhe-se a linfa, por raspado de tecido dérmico, nos lóbulos das orelhas, cotovelos direito e esquerdo e na lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen, que identifica os bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), e apresenta o resultado sob a forma de índice baciloscópico (IB), numa escala que vai de 0 a 6+. A baciloscopia mostra-se negativa com índice baciloscópico (IB) igual a zero nas formas tuberculóide e indeterminada, fortemente positiva na forma virchowiana e revela resultado variável nas formas borderline (18,19).

Realiza-se o exame histopatológico da pele para confirmação diagnóstica e da classificação segundo Ridley e Jopling, com determinação do índice baciloscópico da lesão (IBL); e indica-se a biópsia do nervo em casos especiais, quando há dúvida no diagnóstico diferencial com outras neuropatias (18,19).

A reação de Mitsuda é um teste de aplicação intradérmica de lepromina e leitura tardia em 28 dias, que determina o grau da reatividade celular que o indivíduo apresenta contra o *Mycobacterium leprae*. O resultado do Mitsuda é positivo quando a endureção é \geq 05 mm ou ulcerado. Auxilia na classificação da forma clínica e na definição do prognóstico da hanseníase. A identificação do *M.leprae* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) não é realizada rotineiramente, mas pode ser aplicada no caso de dúvida diagnóstica (18,19).

2.1.1.3 Apresentação clínica

As apresentações da hanseníase, segundo a classificação proposta por Ridley e Jopling em 1963 e modificada em 1966, dividem-se em 07 subgrupos de acordo com as características clínicas, bacteriológicas, histológicas e imunológicas. O espectro imunológico percorre os extremos do pólo tuberculóide ou hiperérgico, ao pólo lepromatoso ou anérgico. A forma neural pura é compreendida por esta classificação (18,19).

Tuberculóide (TT) - Lesões em placas ou anulares com bordas papulosas, e áreas da pele eritematosas ou hipocrômicas, bem delimitadas, em número reduzido, anestésicas e de distribuição assimétrica. A pesquisa de BAAR revela-se negativa. São diagnósticos diferenciais: reação persistente a picada de inseto, tinha do corpo, granuloma anular, sarcoidose, dermatite seborréica, sífilis secundária ou terciária, líquen plano, alopecia areata, alopecia mucinosa, farmacodermias, esclerodermia em placas, psoríase, leishmaniose tegumentar americana, esporotricose, TB cutânea, cromomicose e paracoccidioidomicose. Caracteriza-se histologicamente pela presença de granulomas epitelióides, focais, circundados por zonas espessas de linfócitos; podendo ter presentes células gigantes de Langhans e tocar a camada basal da epiderme que o recobre. Os anexos cutâneos e nervos estão infiltrados e podem estar destruídos. BAAR habitualmente não são encontrados, e quando presentes encontram-se dentro dos nervos (IBL = 0). Forma imunologicamente estável. A reação de Mitsuda é fortemente positiva.

Indeterminada (HI) - Lesões maculares hipocrômicas, com alteração de sensibilidade ou áreas de hipoestesia cutânea; em pequeno número e localizadas em qualquer área da pele. Frequentemente, apenas a sensibilidade térmica encontra-se alterada com comprometimento apenas de ramos nervosos cutâneos. São diagnósticos diferenciais: pitíriase versicolor, pitíriase alba, vitiligo, nevo acromico, dermatite seborréica, dermatose solar hipocromiante, pinta e manchas hipocrômicas residuais com sensibilidade alterada. Caracteriza-se histologicamente por leve infiltrado de células mononucleares ao redor de vasos sangüíneos, anexos cutâneos e nervos. Encontram-se pouco ou nenhum BAAR nos nervos, músculos eretores dos pêlos, infiltrado celular e na zona subepidérmica. Pode

apresentar episódios de instabilidade imunológica com RR. BAAR habitualmente não são encontrados (IBL <1). A reação de Mitsuda é positiva.

Borderline Tuberculóide (BT) – Lesões clinicamente semelhantes à forma tuberculóide. Há pouca estabilidade imunológica. Pode haver episódios de RR. Histologicamente caracteriza-se por apresentar granulomas epitelióides circundados por linfócitos e presença de células de Langhans com ou sem infiltração da zona subepidérmica. Apresenta destruição dos nervos cutâneos. IBL de 1 a 3 +. A reação de Mitsuda é fracamente positiva.

Borderline Borderline (BB) - As lesões da pele revelam-se numerosas e a sua morfologia mescla aspectos de LL. São elementos sugestivos de hanseníase BB a infiltração assimétrica da face, dos pavilhões auriculares, e a presença de lesões no pescoço e nuca. As lesões neurais são precoces, assimétricas e, com frequência, levam a incapacidades físicas. A pesquisa de BAAR pode ser negativa ou positiva com índice bacilar variável. São diagnósticos diferenciais: urticária, linfomas, psoríase, farmacodermias, sífilis secundária ou terciária, pitiríase rósea de Gilbert, eritemas figurados e os demais diferenciais possíveis para as formas tuberculóides ou virchowianas. Caracteriza-se histologicamente pela presença de granulomas epitelióides que se espalham difusamente, não delimitados por zonas de linfócitos. As células de Langhans, caracteristicamente, estão ausentes. Os nervos podem estar parcialmente acometidos, com laminação do perineuro. Há um número moderado de bacilos BAAR com IBL de 3 a 4+. A reação de Mitsuda é negativa. Instável imunologicamente, é bastante propenso a episódios de RR.

Borderline Lepromatosa (BL) - Lesões clinicamente semelhantes à forma lepromatóide. Há pouca estabilidade imunológica. Pode haver episódios de RR. Histologicamente caracteriza-se pela presença de granulomas histiocitários com muitos linfócitos e algumas células de Foam. Os nervos cutâneos podem estar acometidos. IBL de 4 a 5+. A reação de Mitsuda é negativa.

Lepromatosa ou Virchowiana (LL) - Infiltração progressiva e difusa da pele, mucosas das vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos, podendo afetar, ainda, os linfonodos, o fígado e o baço. Na pele, descrevem-se pápulas, nódulos e máculas de distribuição simétrica. A infiltração é difusa e mais acentuada na face e nos membros. A

pele torna-se brilhante, xerótica, com aspecto apergaminhado e tonalidade semelhante ao cobre com rarefação dos pêlos nos membros, cílios e supercílios. A infiltração da face, incluindo os pavilhões auriculares, com madarose e manutenção da cabeleira, forma o quadro conhecido como fâcies leonina. O comprometimento nervoso ocorre nos pequenos ramos da pele, na inervação vascular e nos troncos nervosos, podendo apresentar deficiências funcionais e seqüelas tardias. Também há obstrução nasal, rinorréia serossanguinolenta e edema de membros inferiores. Apresenta baciloscopia fortemente positiva e é imunologicamente estável. São diagnósticos diferenciais: sífilis secundária, farmacodermias, xantomatose, neurofibromatose, linfomas cutâneos, ictioses, alopecia areata, lúpus eritematoso sistêmico, paracoccidioidomicose, doença de Jorge Lobo, leishmaniose difusa anérgica. Caracteriza-se histologicamente pela presença de granulomas histiocitários, com uma faixa clara subepidérmica. Os histiócitos podem parecer células epitelióides ou mostrar leves alterações vacuolares do citoplasma (Células de Foam). Células gigantes multinucleadas de corpo estranho estão geralmente presentes (globias). Linfócitos e ocasionalmente plasmócitos estão espalhados pelo granuloma. Os nervos podem ser normais, hialinizados ou fibrosados. Há numerosos BAAR presentes com IBL igual a 5 a 6+. A reação de Mitsuda é negativa. Pode estar associada à reação tipo ENH.

Neural pura (NP) - Espessamento do tronco nervoso e dano neural precoce e grave, em especial, quando atinge nervos sensitivos e motores. Não se encontram lesões cutâneas. A baciloscopia resulta negativa na maioria dos casos. São diagnósticos diferenciais: neuropatias periféricas do diabetes, alcoolismo, infecção pelo HIV, induzidas por drogas; tumores dos nervos periféricos; síndromes compressivas do desfiladeiro, túnel do carpo, neuralgia parestésica; doenças familiares, acropatia úlcero-mutilante, neurite intersticial hipertrófica, Charcot-Marie e outras; siringomielia, tabes dorsalis e traumatismos e doenças deformantes como camptodactilia, doença de Dupuytren, artrite reumatóide e psoriásica, esclerose sistêmica, epidermólise bolhosa e tromboangeíte obliterante.

Reação tipo I ou reação reversa (RR) – Observadas nas formas clínicas BT, BB, BL e excepcionalmente na forma LL de hanseníase. Caracteriza-se pela reatividade exagerada da imunidade celular com um direcionamento transitório do quadro clínico para o pólo tuberculóide. Comumente observa-se a exacerbação das lesões pré-existentes, que se

tornam edemaciadas, eritematosas, brilhantes, podendo chegar à ulceração; com ou sem sintomas sistêmicos, acontecendo mais comumente entre o segundo e sexto meses de tratamento com PQT. Surgem lesões novas à distância e as neurites são freqüentes, podendo ser a única manifestação clínica. As neurites podem ser silenciosas, ou seja, o dano funcional do nervo se instala sem quadro clínico de dor e espessamento do nervo. Os nervos mais comprometidos são os ulnares e medianos nos membros superiores, fibulares comuns e tibiais posteriores nos membros inferiores e faciais e grande auriculares no segmento cefálico. São diagnósticos diferenciais: erisipela, celulite, farmacodermias, urticárias, psoríase, sarcoidose, linfomas, paralisias súbitas facial do tipo periférico, garras, pé caído, mão caída e a própria recidiva da hanseníase.

Reação tipo II ou eritema nodoso hansênico (ENH) - Observa-se nas formas LL e BL, em geral, após 06 a 12 meses de tratamento com PQT. A lesão típica é o ENH que se caracteriza por lesões eritematosas, dolorosas, de tamanhos variados incluindo pápulas e nódulos localizados em qualquer região da pele. Raramente observamos o eritema nodoso necrotizante e o eritema polimorfo. Em alguns casos, o quadro reacional evolui com neurite, orquite, epididimite, irite, iridociclite, artrite, mão e pé reacionais, linfadenite, proteinúria e dano hepático. Edema de membros inferiores, pré-tibialgia e febre acompanham esta reação. Por vezes, a febre alta e prolongada domina o quadro clínico. As reações do tipo I repetem-se e evoluem indefinidamente em surtos subintrantes. São diagnósticos diferenciais: febre de origem indeterminada, linfomas, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites necrotizantes, diferencial do eritema nodoso (sarcoidose, TB, estreptococcias e drogas), diferencial das episclerites e iridociclites (colagenoses, TB, toxoplasmose e infecções viróticas). Caracteriza-se histologicamente por lesões inflamatórias agudas muito ricas em leucócitos polimorfonucleares, formando micro abscessos nos casos graves. Geralmente envolve a metade inferior da derme e o tecido subcutâneo com alterações vasculares consistindo em edema acentuado, infiltração da parede vascular por células inflamatórias agudas e hiperplasia de células endoteliais com estreitamento do lúmen. No local da reação os BAAR geralmente são poucos e degenerados.

2.1.1.4 Tratamento

Dos esquemas oficialmente recomendados pela OMS, o Brasil adota hoje a PQT-PB, sugerido para formas paucibacilares (PB) de hanseníase: TT, BT, HI e NP; e a PQT-MB, para formas multibacilares da doença: BB, BL e LL; conforme portaria 1.073/GM de 26/09/2000 (18,19). A PQT-PB prevê a rifampicina 600mg/mês como droga administrada sob supervisão em doses únicas mensais e auto-administração diária da dapsona na dose de 100mg/dia e deve ser concluída após seis doses supervisionadas em até nove meses. A PQT-MB prevê na dose supervisionada a tomada da clofazimina 300mg/mês e da rifampicina 600mg/mês, e doses diárias auto-administradas de dapsona 100mg/dia e clofazimina 50mg/dia. A duração do tratamento foi inicialmente de 24 doses, sendo posteriormente admitida sua realização com 12 doses em até 18 meses. Existe ainda o terceiro esquema, alternativo, recomendado para formas PB com lesão única de pele, denominado ROM – rifampicina (600mg), ofloxacina (400mg) e minociclina (100mg) administradas em dose única (18,19).

2.1.1.5 Reações hansênicas

As reações hansênicas são episódios inflamatórios agudos ou subagudos que ocorrem por resposta descontrolada do sistema imunológico a antígenos do *M. leprae*, com fisiopatologia e fatores desencadeantes ainda não bem elucidados. Ocorrem em pacientes com formas “borderline”; BT, BB e BL, instáveis imunologicamente. Podem se manifestar antes, durante ou após o tratamento com a PQT; sendo mais freqüente, nas formas MB, acometendo 59% destes pacientes durante o tratamento (20,21).

Existem duas formas de apresentação: RR ou Reação Tipo I, decorrente da hiperreatividade súbita da resposta imune celular ou Th1 que se exterioriza clinicamente por exacerbação das lesões cutâneas e neurite periférica; ENH ou Reação Tipo II está associado à exacerbação das respostas imunológica humoral e celular com elevação de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), que se apresenta comumente com lesões eritematosas nodulares ou papulares dolorosas e sintomas sistêmicos. As reações

hansênicas são emergências médicas que quando não adequadamente tratadas podem ocasionar seqüelas motoras conseqüentes a danos neurais permanentes (20,21).

O tratamento é baseado em drogas anti-inflamatórias esteróides e não-esteróides (18, 19, 20, 21). Na reação tipo I as drogas de preferência são as esteroidais sendo a prednisona (PDN) a mais usada, por ser administrada via oral. Muitas vezes são necessárias doses imunossupressivas de PDN maiores que meio quilo de peso por dia para o controle da inflamação. A metilprednisolona venosa e mais raramente outros imunossupressores como a azatioprina também podem ser usadas nas reações hansênicas quando as drogas de primeira linha não interrompem o curso da RR. Na reação tipo II dá se preferência às drogas não-esteroidais inibidoras do TNF- α como a talidomida e a pentoxifilina. Em alguns casos pode-se associar anti-inflamatórios não-esteroidais, como a indometacina e anti-depressivo como a amitriptilina para auxílio no tratamento da dor (18, 19, 20, 21).

2.1.2 HIV

2.1.2.1 Epidemiologia

De acordo com os dados do “Global summary of the AIDS epidemic december 2006”, o número de pessoas portadoras do HIV, no mundo, no ano de 2.006 é de 39,5 milhões (34,1 - 47,1 milhões), o número de pessoas contaminadas pelo HIV em 2.006 é de 4,3 milhões (3,6 - 6,6 milhões) e o de mortes em conseqüência da AIDS é de 2,9 milhões (2,5 - 3,9 milhões). Na América Latina, no ano de 2.006, 1,7 milhões (1,3 - 2,5 milhões) de pessoas eram portadoras do HIV, com prevalência de 0,5% dos adultos, foram 140.000 novos casos de infecção pelo HIV (100.000 - 410.000) e 65.000 óbitos causados pela AIDS (51.000 - 84.000). No Brasil vive um terço de todos os portadores do HIV da América Latina, totalizando 620.000 (370.000 - 01 milhão) casos (6).

No Brasil, segundo o “Boletim Epidemiológico AIDS e DST, Ano 3, nº1”, a taxa de incidência de AIDS no ano de 2.005 é de 18 casos / 100.000 habitantes, totalizando 33.142 casos notificados neste ano. Na Região Sudeste, onde ocorre o maior número de

notificações, a taxa de incidência foi de 21,9 casos / 100.000 habitantes e no estado do Rio de Janeiro foi de 33,2 casos / 100.000 habitantes; no ano de 2.005 (22).

A prevalência da doença no país tem se mantido estável desde 2.000 graças às campanhas educacionais implantadas pelo governo brasileiro que promove a educação sexual em escolas e através dos meios de comunicação de massa, a distribuição gratuita, o incentivo ao uso de preservativos e a oferta gratuita do teste de detecção do HIV (6).

2.1.2.2 Diagnóstico e apresentações clínicas

Portador do HIV (Segundo os Critérios Rio de Janeiro / Caracas ou CDC Adaptado 2004) - Paciente com 02 amostras de soro distintas, reativas por 02 testes de triagem ou 01 teste confirmatório positivo para detecção de anticorpos anti-HIV; sem evidência de imunodeficiência ou sintomas de AIDS, com linfometria T CD4+ >350 células /mm³. Como evidência da infecção pelo HIV, para fins de vigilância epidemiológica, são considerados testes de triagem para detecção de anticorpos: ELISA, EIA, MEIA e ensaio imunoenzimático por quimioluminescência. São considerados testes confirmatórios: imunofluorescência indireta, imunoblot, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos (carga viral), NASBA e PCR. (23).

Caso de AIDS em indivíduos com mais de treze anos de idade - São critérios adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil para definição de caso de AIDS em indivíduos com treze anos de idade ou mais para fins de vigilância epidemiológica:

Critério CDC adaptado em indivíduos com treze ou mais anos de idade - Será considerado como caso de AIDS, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV (02 testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou 01 confirmatório reagente) no qual seja diagnosticada imunodeficiência (pelo menos uma doença indicativa de AIDS e/ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/ mm³), independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência. Como evidência da infecção pelo HIV para fins de vigilância epidemiológica, são considerados testes de triagem para detecção de

anticorpos: ELISA, EIA, MEIA e ensaio imunoenzimático por quimioluminescência. São considerados testes confirmatórios: imunofluorescência indireta, imunoblot, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos (carga viral), NASBA e PCR.

Como evidência de imunodeficiência, faz-se necessária uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 células/mm³ e/ou o diagnóstico de pelo menos uma das doenças indicativas de AIDS:

1. Câncer cervical uterino invasivo;
2. Candidose de esôfago;
3. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões;
4. Citomegalovirose em qualquer outro local que não sejam fígado, baço e linfonodos; como a retinite por citomegalovírus;
5. Criptococose extrapulmonar;
6. Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
7. Herpes simples mucocutâneo (período superior a um mês);
8. Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
9. Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
10. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
11. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
12. Linfoma primário do cérebro;
13. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
14. Qualquer micobacteriose disseminada em outros órgãos que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto TB ou hanseníase);
15. Reativação de doença de Chagas com meningoencefalite e/ou miocardite;
16. Sepsis recorrente por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
17. Toxoplasmose cerebral.

Critério Rio de Janeiro/Caracas - Será considerado como caso de AIDS, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV (02 testes de triagem de detecção de anticorpos anti-HIV ou 01 confirmatório reagente) e, além disso, um somatório de pelo menos dez pontos numa escala de sinais, sintomas ou doenças, independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência. Para o diagnóstico de infecção pelo HIV, são considerados testes de triagem para detecção de anticorpos: ELISA, EIA, MEIA e ensaio imunoenzimático por quimioluminescência. São considerados testes confirmatórios: imunofluorescência, imunoblot, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos, PCR e NASBA. A escala com a pontuação para cada sinal, sintoma ou doença encontra-se no manual do Ministério da Saúde “Critério de definições de casos de AIDS em adultos e crianças 2004” (23).

Critério excepcional óbito em indivíduos com 13 anos ou mais de idade - Será considerado como caso de AIDS, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais em cuja declaração de óbito:

- Haja menção a AIDS/SIDA ou termos equivalentes (por exemplo, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Imunodeficiência Adquirida) em algum dos campos de preenchimento e que após investigação epidemiológica, não possa ser descartado ou enquadrado em nenhum dos critérios principais de definição de caso de AIDS vigentes (investigação epidemiológica inconclusiva);

ou

- Haja menção à infecção pelo HIV ou termos equivalentes em algum dos campos de preenchimento, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV e que após investigação epidemiológica, não possa ser descartado ou enquadrado em nenhum dos critérios principais de definição de caso de AIDS vigentes (investigação epidemiológica inconclusiva).

Como diagnóstico diferencial temos outras causas de imunodeficiência: a) tratamento prolongado com corticosteróides ou doses elevadas de corticosteróides $\geq 0,5$ mg/Kg/dia (esquemas imunodepressores) até três meses antes do início da doença indicativa de AIDS; b) outros tratamentos imunodepressores (quimioterapia antineoplásica,

radioterapia, etc.); c) presença de pelo menos uma dessas doenças: doença de Hodgkin, leucemia linfocítica, mieloma múltiplo ou qualquer outro câncer do tecido histiocítico, linforreticular ou linfadenopatia angioimunoblástica; d) síndrome de imunodeficiência genética (congenita) ou um estado de imunodeficiência atípico na infecção pelo HIV, tal como aquelas envolvendo hipogamaglobulinemia (23).

2.1.2.4 Tratamento

A introdução de potentes esquemas anti-retrovirais e o emprego rotineiro de esquema quimioproláticos no final da década de noventa, fez cair vertiginosamente a morbimortalidade por infecções oportunistas associadas à infecção pelo HIV.

No Brasil, a política de acesso universal ao tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS), garante através do Programa Nacional de DST e AIDS, acesso gratuito a estas medicações.

A terapia baseia-se no uso regular de combinações de drogas anti-retrovirais com ações em diversos sítios virais, que em conjunto, são capazes de baixar rápido e sustentadamente a carga viral, possibilitando com isso a reversão parcial da imunodeficiência. A melhora do prognóstico dos portadores do HIV, tornou a AIDS uma patologia crônica cujo controle baseia-se no uso contínuo das medicações (11).

O início da TARV é orientado por parâmetros clínicos (sinais ou sintomas compatíveis com imunodeficiências) e / ou imunológicos (contagens de linfócitos T-CD4+ \leq 200 células). Também é aconselhada quimioprolaxia para algumas infecções oportunistas como pneumocistose e neurotoxoplasmose enquanto a linfometria T CD4+ permanecer próxima ou inferior a 200/mm³ ou quando houver condição clínica sugestiva de imunodeficiência associada ao HIV (11).

Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+) e virológicos (carga viral) e de outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, co-morbidades) (11).

2.1.2.5 Síndrome de Reconstituição Imunológica (IRS)

O uso de esquemas anti-retrovirais de alta potência (HAART) reduziu muito a morbimortalidade dos doentes com AIDS que tiveram acesso a estas medicações (24, 25). Estas drogas, através da supressão da replicação viral, conseguem reconstituir, mesmo que parcialmente, a resposta imunológica a agentes infecciosos específicos. Entretanto, determinados pacientes que apresentam reconstituição muito rápida das contagens de linfócitos T CD4+, podem apresentar reatividade, muitas vezes exacerbada, às infecções oportunistas latentes ou mascaradas pela grave imunodepressão. A este fenômeno imunológico de hiperreatividade da resposta imune celular tipo1, chamamos de IRS, do inglês “Immune Reconstitution Syndrome”. A IRS já foi bem descrita em associação com a tuberculose e MAC, na qual foi observada a exacerbção da reação inflamatória granulomatosa (26, 27, 28, 29). Habitualmente, a IRS se apresenta nos três primeiros meses após o início de HAART em indivíduos com imunodepressão grave (linfometria T CD4+ menor que 100 células/ μ l) (29, 30, 31, 32).

2.1.3 Tuberculose

2.1.3.1 Epidemiologia

A TB é uma doença infecto-contagiosa de transmissibilidade aérea, que até a década de oitenta era restrita a populações pobres e estava ligada às más condições de nutrição, higiene e habitação da população de risco. Conforme dados do “Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007”, em 2005 foram 8.8 milhões de novos casos de TB no mundo e 1,6 milhões de óbitos pela doença (33). A incidência de TB estimada no Brasil em 2.005 foi de 60 casos/100.000 habitantes/ano (12, 33) e a mortalidade foi de 8,1 mortes/100.000 habitantes/ano; sendo o 15º país com maior incidência de casos no mundo. A TB se globalizou com o surgimento da epidemia pelo HIV; e no Brasil, no ano de 2.005, 14% dos novos casos de TB foram diagnosticados em portadores do HIV (13, 33).

2.1.3.2 Apresentações clínicas e diagnóstico

De acordo com o “II Consenso Brasileiro de Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004” (34), o diagnóstico de TB é estabelecido em pacientes com quadro clínico e ou radiológico sugestivo da doença associada à positividade em cultura de espécime clínico (escarro, lavado bronco-alveolar, pus, fragmento de biópsia, líquido, etc.) ou paciente com quadro clínico e ou radiológico sugestivo de doença, sem isolamento do bacilo em espécimes clínicos; na ausência de outras doenças que possam apresentar o mesmo quadro clínico e resposta ao tratamento anti-TB instituído (34, 35). As formas de TB mais comumente encontradas são:

TB pulmonar primária - Tradicionalmente a TB primária é uma doença de crianças, mas pode ocorrer em adultos jovens. A telerradiografia do tórax pode ser normal, embora pequenos nódulos periféricos possam estar presentes e não ser visualizados. As apresentações mais comuns são: consolidação parenquimatosa, linfonodomegalia mediastinal e hilar, atelectasia, derrame pleural e padrão miliar ou micronodular. O diagnóstico etiológico é feito com o isolamento do bacilo em material de escarro, lavado bronco-alveolar ou biópsia pulmonar; utilizando a baciloscopia com presença de BAAR e cultura com crescimento e isolamento do *M. tuberculosis*.

TB pulmonar pós-primária ou secundária - É a forma mais comum de adoecimento entre os adultos e adolescentes, com 85% dos casos com apresentação pulmonar. Esta localização é a mais freqüente mesmo entre portadores de imunodeficiências, como a co-infecção HIV-TB na qual a forma pulmonar ocorre em 60% a 70% dos casos. O quadro clínico pode apresentar: febre, emagrecimento, astenia, anorexia, dispnéia progressiva, tosse produtiva ou seca, hemoptóicos, dor torácica inspiratória. Na telerradiografia de tórax os achados mais freqüentes são: opacidade heterogênea, cavidades, consolidações, padrão retículo-nodular, nódulo (tuberculoma), banda parenquimatosa (estria). A análise radiológica não substitui a realização da baciloscopia e cultura em material de escarro, lavado bronco-alveolar ou biópsia pulmonar, para o isolamento do *M. tuberculosis*.

TB pleural – Segunda forma extra-pulmonar mais comum. A telerradiologia do tórax pode revelar a presença de derrame pleural com volume pequeno ou moderado acompanhado ou não de lesões parenquimatosas, sendo raros os derrames volumosos e bilaterais. Espessamento e calcificações pleurais podem estar presentes, especialmente nos casos de diagnóstico tardio e após a cura representam seqüelas da TB pleural. A tomografia computadorizada de tórax discrimina bem a lesão pleural, a parenquimatosa, derrame e espessamento pleural e é útil para orientar a toracocentese nos derrames septados ou de pequeno volume. A realização da punção pleural para retirada de líquido e biópsia pleural é um procedimento indispensável para o estabelecimento do diagnóstico. O rendimento da baciloscopia deste material pelo método de Ziehl Neelsen se aproxima de zero, com sensibilidade máxima de 05%. O rendimento da cultura do líquido pleural está entre 10% e 35% e a cultura do fragmento pleural aumenta a positividade para 40% a 65% dos casos. A baciloscopia ou a cultura para micobactérias positivas no escarro podem ocorrer em 30%-60% dos casos, mesmo na ausência de lesão pulmonar visível na radiografia de tórax. No diagnóstico de TB pleural a cultura do escarro induzido evidencia sensibilidade em torno de 50% nos pacientes com doença pleural confirmada, sendo que metade destes casos não apresenta qualquer evidência de lesão parenquimatosa pulmonar na telerradiografia do tórax. O exame histopatológico confirma o diagnóstico de TB em 80% dos casos, na primeira biópsia. Na pleura, o granuloma, com necrose caseosa, indica com altíssima probabilidade a etiologia tuberculosa e é encontrado em 60% a 85% dos casos. Outras doenças, como sarcoidose, micoses e artrite reumatóide, podem apresentar-se com lesões granulomatosas na pleura. Na ausência de diagnóstico bacteriológico, em área com alta prevalência de TB, o achado de granuloma na pleura, em paciente com quadro clínico sugestivo desta patologia, descartadas outras doenças, autoriza o tratamento empírico. Em pacientes imunodeprimidos, pode ocorrer perda da função dos linfócitos, resultando em ausência de formação granulomatosa, o que dificulta o diagnóstico.

TB ganglionar periférica – Quadro clínico de febre, emagrecimento e aumento ganglionar, com evolução subaguda. A cadeia cervical é a mais comumente afetada. O diagnóstico é anatomopatológico por biópsia, com laudo conclusivo em 91 a 96% dos

casos, com granuloma com necrose caseosa e infiltrado histiocitário de células multinucleadas; ou através da bacterioscopia e cultura do material da punção aspirativa do linfonodo. Esta é a forma mais comum de TB extrapulmonar em paciente portador do HIV.

Meningoencefalite tuberculosa – O comprometimento do Sistema Nervoso Central pode apresentar-se de duas formas: a meningoencefálica, a mais comum, e o tuberculoma intracraniano. A forma meningoencefálica e mais grave é um quadro clínico subagudo ou crônico com cefaléia e rigidez de nuca associadas à febre, vômitos e alterações do estado mental por tempo superior a duas semanas. Também podem ocorrer convulsões, sinais focais (hemiparesia ou lesão de nervos cranianos). A telerradiografia de tórax apresenta imagem sugestiva de TB miliar em 40 a 60% dos casos. A característica do líquido é semelhante à da meningite asséptica, marcado por pleocitose, predomínio de linfomononucleares, embora possa haver um número maior de neutrófilos na fase inicial da doença, proteína elevada e glicose baixa (<50% do plasma). A bacterioscopia geralmente é negativa e a cultura permite o isolamento do bacilo em apenas 15% dos casos. Na tomografia computadorizada de crânio os achados compatíveis com TB meníngea são os seguintes: hidrocefalia, edema cerebral, espessamento da meninge basal e indícios de pequenos infartos intraparenquimatosos.

TB miliar ou disseminada - O diagnóstico da TB disseminada segue a mesma rotina anteriormente mencionada e seu quadro clínico varia de acordo com o(s) órgão(s) acometido(s). A hemocultura, utilizada inicialmente para o diagnóstico de outras micobacterioses não-TB em pacientes portadores do HIV, recentemente demonstrou também valor no diagnóstico da TB nos imunodeprimidos; devendo ser sempre utilizada em casos de suspeita de disseminação de doença micobacteriana.

TB de vias urinárias - O diagnóstico baseia-se no alto índice de suspeição, testes microbiológicos de baciloscopia e cultura e exames radiológicos. O PPD pode ter papel auxiliar, consideradas as suas limitações já abordadas. A cultura de no mínimo cinco amostras de volume total da urina matinal subsequentes deve ser semeada no meio específico após centrifugação e descontaminação. A urografia excretora, fundamental para

o diagnóstico, pode apresentar alterações como: estenose ureteral, principalmente nas junções ureteropielica e ureterovesical; perda de flexibilidade do ureter; baqueteamento calicial, com hidronefrose; calcificações no parênquima renal e diminuição do tamanho e da sua capacidade de distensão da bexiga. A ultra-sonografia renal mostra o parênquima renal, suas delimitações, relações e a presença de microcalcificações. A cistoscopia possibilita a realização de biópsia da mucosa da bexiga no caso de acometimento concomitante. Nos rins, o acometimento é focal e de difícil acesso pela biópsia percutânea.

TB osteoarticular - Caracteriza-se por um quadro clínico arrastado de dor articular ou vertebral, com ou sem incapacidade funcional, e imagem radiológica compatível. Para diagnóstico está indicada a punção por agulha e nos casos mais graves, coleta de material cirurgicamente. A presença de BAAR ou cultura positiva de líquido sinovial, secreções de fístulas ou abscessos, lesões ósseas ou material de biópsia confirmam a etiologia tuberculosa, porém o rendimento da bacterioscopia é menor que 10% e histopatologia é compatível em apenas 40% dos casos.

TB do trato genital feminino e masculino – O principal sinal é a esterilidade e quadro de doença inflamatória pélvica crônica ou de difícil tratamento na mulher. Nesta deve-se pesquisar BAAR acompanhada da cultura para micobactérias e exame histopatológico no sangue menstrual, em material de curetagem ou biópsia do endométrio. A histerossalpingografia é importante para o estudo morfológico do útero e tubas. No homem, são utilizadas secreções, raspados ou biópsia tecidual para o diagnóstico.

TB cutânea – Toda lesão suspeita deve ser biopsiada e enviada para bacterioscopia, cultura e histopatologia, assim como secreções coletadas. O PPD geralmente é positivo nestes pacientes. Existe extenso leque de lesões possíveis que são: o cancro tuberculoso, o complexo primário de inoculação, o escrofuloderma, a lesão ganglionar periférica, a tuberculose verrucosa, o lúpus vulgar, a goma tuberculosa, as lesões orificiais, a lesão miliar aguda e as tuberculides obrigatórias e facultativas. O achado histopatológico de granuloma tuberculóide e a identificação do bacilo de Koch selam o diagnóstico. A

vasculite nodular ou eritema endureado de Bazin é uma paniculite lobular com vasculite que raramente é encontrada.

TB oftálmica – Dor, eritema ocular, lacrimejamento e baixa acuidade visual são os principais sintomas. Nota-se aspecto granulomatoso na fundoscopia. A presença de lesão pulmonar concomitante na telerradiografia de tórax é incomum. O PPD em geral é positivo. Está associada à boa resposta terapêutica após 08 semanas de terapia tuberculostática. Os diagnósticos diferenciais são: toxoplasmose, sífilis, sarcoidose, toxocaríase, brucelose e uveíte anterior idiopática.

TB laríngea – Os sintomas são: dor, rouquidão, sensação de bolo na garganta podendo até ter dispnéia nos casos avançados. Na presença de lesão visível na laringe ou orofaringe, mesmo com a certeza da lesão pulmonar, a biópsia deve ser realizada para que se faça a exclusão de diagnósticos diferenciais como paracoccidiodomicose e neoplasias malignas. A presença de BAAR ou cultura positivos selam o diagnóstico.

TB endobrônquica – Na maioria dos casos concorre com acometimento pulmonar. O brônquio fonte direito e o brônquio do lobo superior direito são os locais mais acometidos, estando presentes em 30% dos casos. O diagnóstico é feito por broncofibroscopia com biópsia e lavado para análise histopatológica, bacterioscopia e cultura para micobactérias.

TB pericárdica – O derrame pericárdico com ou sem tamponamento é o principal sinal de doença pericárdica. A abordagem inicial são o ecocardiograma uni ou bidimensional, a tomografia computadorizada de tórax e o PPD. Está indicada a punção pericárdica para o estudo do líquido com drenagem e biópsia, quando necessárias.

TB gastrointestinal – Os sintomas são colite inespecífica, massa inflamatória ou com aspecto tumoral podendo haver obstrução intestinal, ascite e dor abdominal. Estão indicados exames de imagem para uma melhor avaliação, sendo importante o clister opaco para a avaliação da luz intestinal e a tomografia computadorizada de abdome, para avaliar

coleções líquidas e densidade de linfonodos. A colonoscopia ou laparoscopia com biópsia e coleta de líquido da cavidade peritoneal são mandatórias para o diagnóstico. A cultura positiva para *M. tuberculosis* sela o diagnóstico. Nos portadores do HIV deve-se atentar para outras micobacterioses.

TB peritoneal – O quadro principal é de doença abdominal subaguda ou crônica com ou sem ascite. Deve-se solicitar sempre a telerradiografia de tórax para avaliar a presença de doença pulmonar concomitante. A ultra-sonografia, a punção do líquido ascítico (caso presente) e a laparoscopia com biópsia peritoneal são métodos usados para avaliação e diagnóstico. A presença de lesões em pingo de vela à macroscopia do peritônio é bastante característica desta afecção. O diagnóstico de certeza é fechado apenas com a cultura positiva. Os principais diagnósticos diferenciais são as neoplasias, micoses e micobacterioses não-TB.

TB das glândulas endócrinas – A TB das supra-renais costuma cursar com quadro clínico de falência glandular ou doença de Addison. O diagnóstico é feito pela dosagem do cortisol sérico, métodos de imagem e punção glandular para coleta de material para histopatológico e cultura.

2.1.3.3 Tratamento

Os esquemas e regimes de tratamento em uso, adotados pelo Ministério da Saúde, estão explicitados na publicação das II Diretrizes 2004 (34), São padronizados três esquemas terapêuticos utilizando as principais drogas: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), etionamida (Et) e estreptomicina (S). O Esquema I (E-I), de primeira linha, para os doentes virgens de tratamento com dois meses de RHZ seguido de 04 meses de RH. O E-I Reforçado está indicado no caso de abandono de tratamento com o E-I (período maior que 30 dias sem medicações) e para os casos recidivantes após cura, reforçado com o acréscimo do etambutol, com dois meses de RHEZ seguido de quatro meses de RHE. O Esquema III, de segunda linha, consiste em três meses de SZEET e mais

nove meses de EEt e está indicado para pacientes com falência ao E-I (29, 30). Para casos de meningoencefalite isolada ou associada a outras formas, é proposto um esquema excepcional, o Esquema II, com dois meses de RHZ e mais sete meses de RH, com duração de nove meses, acrescido de corticoterapia sistêmica pelo período de um a quatro meses no início do tratamento (34, 35). Para os pacientes que não são curados com estes esquemas, chamados de portadores de TB multi-droga resistentes, foi proposto desde 2000, um esquema alternativo com a associação de amicacina, ofloxacina, terizidona, etambutol e clofazimina com duração de 18 meses (34, 35).

2.1.3.4 Prova Tuberculínica Cutânea (PPD) ou Reação de Mantoux

Método auxiliar para o diagnóstico de TB que se baseia na reação celular desenvolvida em 72 a 96 horas após a inoculação intradérmica de 02 UT de PPD RT 23, um derivado protéico do *M. tuberculosis* (11, 34, 35).

O resultado positivo não diferencia a infecção por micobactérias, da doença (11, 34, 35). A graduação da reação cutânea, medida em milímetros do maior diâmetro transversal da área de endurecimento palpável, aumenta a especificidade do resultado, conforme a seguinte classificação clínica:

a) 0 a 04mm - não-reator: indivíduo não-infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outra micobactéria; infectado pelo *M. tuberculosis* em fase de viragem tuberculínica ou excepcionalmente em pessoas infectadas ou doentes pelo *M. tuberculosis* mas incapaz de montar a reação, como no caso de pacientes imunodeprimidos;

b) 05 a 09mm - reator fraco: indivíduo vacinado com BCG, infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias;

c) 10mm ou mais - reator forte: vacinado com BCG recentemente, indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, que pode estar, ou não, doente.

Os portadores do HIV são considerados co-infectados pelo *M. tuberculosis* quando apresentam o PPD com endurecimento igual ou superior a 05mm (11, 34, 35, 36, 37). Existe associação entre a recuperação da capacidade de resposta imunológica Th1 ao teste tuberculínico e a IRS na co-infecção HIV-TB (36).

A prova tuberculínica deve ser interpretada de forma especial nas pessoas vacinadas com BCG há menos de dois ou três anos. Outras situações que podem interferir em seu resultado: a) doenças imunodepressoras, como sarcoidose, neoplasias malignas de cabeça e pescoço, e linfoproliferativas; b) vacinação com vírus vivo; c) gravidez; d) tratamento com corticosteróides e imunodepressores; e) crianças com menos de dois meses de idade; f) pessoas com mais de 65 anos de idade (34, 35).

Sabe-se que 70% a 80% dos portadores de TB pulmonar em atividade apresentam PPD \geq 10 mm de endureção. Em população como a nossa, com elevada prevalência de infecção pela TB, este teste possui importantes limitações para o seu uso na decisão diagnóstica, alcançando prevalências de reatividade ao PPD entre 25% e 55% na população geral. Nos locais onde a co-infecção HIV-TB é altamente prevalente há maior probabilidade de resultados falso-negativos (11, 34, 35).

Está indicada a quimioprofilaxia primária com isoniazida, na dose de 300 mg/dia por período de seis meses, em pacientes infectados pelo HIV nas seguintes situações: a) PPD \geq 05mm sem histórico de tratamento para TB pregresso, b) história de contato com paciente bacilífero independente do teste tuberculínico, c) imagem radiológica de cicatriz pulmonar, em pacientes sem sinais ou sintomas de TB em atividade e sem história de tratamento pregresso para TB (19, 30, 37).

2.1.4 Co-infecção HIV-Hanseníase:

2.1.4.1 Epidemiologia:

Alguns poucos estudos avaliaram a prevalência da infecção pelo HIV em coortes de pacientes com hanseníase e não encontraram diferenças significativas ao comparar os índices dos casos novos e antigos de hanseníase aos da população em geral. (38,39,40,41).

Entretanto, quatro artigos (42, 43, 44, 45), sugeriram discreto aumento na soroprevalência do HIV em pacientes com hanseníase. O trabalho com maior casuística, feito na Tanzânia, apontou soropositividade para o HIV em 83/679 (11,9%) pacientes (44).

Este estudo, no entanto, tem importante viés metodológico visto que o diagnóstico de infecção pelo HIV foi baseado em apenas um único teste de ELISA em 52/83 pacientes.

De qualquer modo, estes trabalhos indicam que um aumento na soroprevalência do HIV entre pacientes com hanseníase será provavelmente menos expressiva do que em coortes de pacientes com TB ou infecção por MAC (46).

Existem variabilidades nos critérios diagnóstico da infecção pelo HIV em alguns estudos, visto que muitos deles utilizaram apenas um único teste de ELISA para firmar tal diagnóstico (46). Sabe-se que estes pacientes, em especial os do pólo lepromatoso, apresentam hipergamaglobulinemia policlonal conseqüente da ativação da resposta imunológica “Th2”; e que isto comprovadamente afeta a sensibilidade e especificidade de muitos testes de triagem de diagnósticos do HIV (47, 48, 49), causando resultados falso-positivos também em sorologias para sífilis (50) e dosagens de fatores reumatóides (51).

O problema inverso também ocorreu quando se decidiu dosar os níveis séricos de anticorpo anti-glicolipofenólico 1 (anti-PGL-1), um antígeno específico do *M. leprae* usado para sorodiagnóstico, em portadores do HIV, em Cuba. Foram obtidos resultados significativamente altos em 14,9% dos pacientes, apesar de não possuírem qualquer evidência de doença por *M. leprae* (52).

Existem muitas dificuldades no estudo da interação HIV-hanseníase, a saber: a) publicações com casuísticas pequenas devido à raridade da co-infecção; b) não estratificação dos pacientes por grau de imunossupressão (ex: valores de linfócitos CD4+); c) a maioria dos estudos é feita em centros de referência em hanseníase para onde, geralmente, são encaminhados os casos mais graves e complexos; d) muitos estudos têm vieses de metodologia e de análise estatística (46).

2.1.4.2 Interações Imunopatogênicas HIV-Hanseníase

Nota-se o predomínio de formas PB ou pólo tuberculóide sobre formas MB, mesmo quando o diagnóstico da hanseníase é feito após a instalação da AIDS. (53, 54).

Postula-se que o longo período de incubação da hanseníase, de 02 a 05 anos para o pólo tuberculóide, e 05 a 15 anos para o pólo virchowiano, crie um viés de amostragem de

casos para a forma PB, pois se acredita que muitos portadores do HIV morram antes de expressar clinicamente a doença virchowiana (46).

O espectro clínico e histológico da hanseníase assemelha-se ao de pacientes HIV negativos e dependerá da imunidade específica do hospedeiro ao *M. leprae*, independentemente dos valores da linfometria T CD4+ sérica no momento da biópsia (53, 54, 55). O fenótipo das células presentes nas lesões cutâneas de pacientes co-infectados é o mesmo observado em lesões de pacientes HIV negativos, com razão linfométrica T CD4+ /CD8+ *in situ*, normal; apesar da relação CD4+ / CD8+ sérica estar baixa na grande maioria dos pacientes (53).

Indivíduos com formas tuberculóides, respondem ao *M. leprae* com vigorosa resposta imune celular, com padrão Th1, formação de granuloma bem definido e com contagem normal de linfócitos T CD4+, apresentam poucas lesões e destruição completa dos bacilos (forma PB). A resposta imunológica celular ao *M. leprae*, diferente de pacientes HIV-negativos, está abolida na grande maioria dos pacientes co-infectados tanto *in vitro* na proliferação linfocitária, quanto *in vivo*, aferida pelo teste de Mitsuda. Observa-se também, *in vitro*, não responsividade dos linfócitos ao estímulo com BCG e PPD, configurando-se significativa anergia a antígenos micobacterianos (53, 55).

Nota-se, entretanto, manutenção da capacidade de produção de IFN- γ em cultura de células mononucleares do sangue periférico (56, 57).

A forma lepromatosa ou virchowiano apresenta predomínio da resposta Th2, exacerbação da resposta humoral e deficiência de resposta celular específica com predomínio de linfócitos T CD8+, excessiva multiplicação bacilar (forma MB) e lesões disseminadas inclusive para vísceras e tecido nervoso. Apresentam anergia *in vitro* e *in vivo* ao *M. leprae* como em virchowianos HIV-negativos (49, 50, 51, 54).

Sampaio e colaboradores também demonstraram a expressão de HLA-DR, ICAM-1 e TNF- α em queratinócitos adjacentes ao granuloma, evidenciando a produção local de IFN- γ . Caracterizaram também a hiperprodução de citocinas em células mononucleares periféricas séricas não estimuladas de pacientes co-infectados tanto do pólo lepromatoso quanto do tuberculóide, em especial de IL-1, TNF- α e GM-CSF, sugerindo ativação celular imunológica da infecção pelo HIV (53, 57). Existe a hipótese de que a formação do granuloma na hanseníase independa da resposta de linfócitos T CD4+ séricos avariados

pelo HIV e esteja associada à hiperprodução local de IFN- γ por células ativadas inespecificamente, que ativará os macrófagos locais na indução da formação do granuloma. Embora esta ativação celular local não pareça comprometida pelo HIV, a migração de linfócitos e monócitos séricos para o sítio do depósito antigênico, aferida pelo teste de Mitsuda, está abolida em pacientes co-infectados BT. Portanto, a infecção pelo HIV não só elimina células de memória T CD4+, como também altera o balanço de citocinas necessário ao controle da migração celular; o que impossibilita a chegada destas células ao sítio de infecção ou estímulo antigênico (53, 57).

Dados publicados sugerem maior incidência de lesões neurais nos pacientes co-infectados, afetando um terço das formas MB no momento do diagnóstico (58). Não há dados que comprovem que o HIV piore a lesão neural, entretanto, sabe-se que ele altera a resposta imune localizada no nervo e causa por si só neuropatia; podendo, portanto, agir sinergicamente.

Especula-se que o *M. leprae* comporte-se diferente de outras micobacterioses frente ao HIV, já que esta não promove nem aumento da replicação nem aceleração da patogenia viral.

2.1.4.3 Tratamento

Alguns trabalhos sugerem que pacientes co-infectados HIV-hanseníase respondem a PQT de maneira similar e têm efeitos colaterais semelhantes aos de HIV-negativos, não necessitando de extensão do período terapêutico (46, 53, 54, 59, 60).

Há dúvidas se a co-infecção HIV-hanseníase favorece a recaída da hanseníase, visto que algumas publicações indicam discreto aumento em especial nas formas MB (61).

2.1.4.4 Reações hansênicas na co-infecção HIV-hanseníase

Alguns artigos sugerem que a frequência e o tipo das reações estejam alterados em pacientes co-infectados HIV-hanseníase. Na Etiópia demonstrou-se risco relativo de 5,2 de ocorrência de ENH e aumento de RR recorrentes com risco relativo de 2,7, sem elevação da incidência de neurites; entretanto a casuística era pequena (62, 63, 64).

Um trabalho na Uganda mostrou que pacientes co-infectados com doença lepromatosa têm maior risco de RR e neurites, porém respondem bem a terapia com esteróides (65, 66, 67).

Nery e colaboradores fizeram um estudo descritivo com 17 pacientes co-infectados HIV-hanseníase, 05MB e 12 PB, em que 05 pacientes desenvolveram RR (03 BT, 01 NP e 01 BL), 02 BL apresentaram ENH e apenas 02 destes tiveram recorrência das reações, 01 com ENH e um com neurite periférica. Os pacientes com RR receberam prednisona na dose de 01 mg/kg de peso/dia, com retirada escalonada e os com ENH receberam talidomida 300mg/dia; com resolução do quadro (53).

A avaliação histológica das lesões de RR em cinco pacientes (03 BT, 01 NP e 01 BL) do estudo de Nery, mostrou características típicas de lesões de reação, com infiltrado granulomatoso constituído principalmente por macrófagos epitelióides envolto por linfócitos; inclusive no paciente BL que previamente era não responsivo ao *M. leprae*. A imunohistoquímica mostrou que a maior parte das células mononucleares eram CD3+ e havia predomínio de linfócitos T CD4+ com poucos linfócitos T CD8+ presentes; não dependendo dos valores de linfometria séricos (53).

O teste de Mitsuda foi positivo em três dos cinco pacientes (02 BT e 01 NP). A análise da resposta imune *in vitro*, ao *M. leprae* e ao PHA, testados em 04 dos 05 pacientes, mostrou linfoproliferação e aumento da produção de IFN- γ (53).

Alguns autores sugerem que a IRS, conseqüente ao uso do HAART, seja um fator desencadeante do surgimento da lesão inicial da hanseníase (68) e da RR; entretanto só existem relatos de caso na literatura, até o presente momento (54, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76).

Trindade descreveu em 2006, dois casos de pacientes co-infectados HIV-hanseníase, com critérios de AIDS, que desenvolveram reação tipo I apesar de nunca terem usado terapia-anti-retroviral e ressalta que nem sempre a reação hansênica é uma expressão da IRS (77).

Ustianowski indica em recente revisão, que um mecanismo fisiopatológico possível para explicar o aumento do número de episódio de reações em co-infectados seria que a redução da depuração de antígenos por macrófagos deficientes favoreceria a reação

hansênica visto que a infecção pelo HIV já predispõe a disfunção imunológica associada à hiperativação do sistema imune (46).

2.1.4.5 Síndrome de Reconstituição Imune (IRS) na co-infecção HIV-hanseníase

Nos últimos três anos foram publicados dez casos de IRS associadas à hanseníase. Todos eram da forma borderline com lesões cutâneas de RR. Três pacientes apresentaram lesões ulceradas e quatro desenvolveram neurite. A média de tempo para o surgimento das manifestações após o início do HAART foi de 08 semanas (04 a 24 semanas). A média da linfometria CD4+ total pré-HAART foi de 37 células (07 a 147 células/ μ l) e apresentava elevação expressiva no momento da RR. Também houve supressão ou redução de mais de 01 log da carga viral do HIV nos pacientes em que este exame foi realizado (54, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76).

Quatro pacientes foram tratados com corticoterapia oral em adição ao HAART e PQT para hanseníase. Em um paciente a corticoterapia não foi suficiente sendo necessário o uso de azatioprina para o controle da inflamação (70).

Existem várias hipóteses levantadas pelos diversos autores (46): a) que a recuperação imune pelo HAART desencadeou a apresentação habitual da hanseníase nas formas borderline e tuberculóide; b) que a IRS associada à hanseníase é similar a RR quando surge reação imuno-mediada Th1 a antígenos da *M. leprae*; c) que a co-infecção pelo HIV resulta em imunossupressão grave que só é revertida após início do HAART.

É interessante notar que metade dos casos de IRS venha do Brasil, país com combinação interessante de áreas endêmicas para hanseníase, epidemia de HIV estabelecida e Programa de AIDS bem desenvolvido com oferta gratuita de drogas anti-retrovirais.

2.1.5 Co-infecção HIV-TB

A TB é a segunda principal causa de morte na África Subsaariana, atrás apenas da AIDS. Infelizmente, quando ambas as patologias encontram-se associadas, potencializam a gravidade uma da outra (6).

Em 2004 existiam 8,9 milhões de novos casos de TB no mundo (incidência de 140/100.000 habitantes/ ano), dos quais 3,9 milhões eram bacilíferos (62/ 100.000 habitantes /ano) e 741.000 eram de adultos co-infectados pelo HIV (78). A prevalência mundial de TB era de 229/100.000 habitantes/ ano (14,6 milhões de doentes), dos quais 6,1 milhões eram bacilíferos (95/100.000) (78). Mais de 80% dos novos casos encontravam-se na África, Sudeste da Ásia e Oeste do Pacífico. Estimou-se que em 2004 1,7 milhões de pessoas (27/100.000 habitantes) morreram de TB, incluindo 248.000 co-infectados pelo HIV (78).

O HIV é um fator de risco isolado para a infecção pelo *M. tuberculosis*, sendo a incidência de doença estimada em 05 a 15% ao ano (79, 80). No Brasil, 43% dos casos novos de TB foram testados para a infecção do HIV e se encontraram associados em 14% dos pacientes (12). O *M. tuberculosis* aumenta a taxa de replicação viral do HIV tanto sistêmica quanto no sítio de infecção, provavelmente pela estimulação imunológica crônica da inflamação (81, 82, 83, 84, 85), acelerando a progressão para AIDS com aumento da mortalidade (86, 87). A TB aumenta a indução de TNF- α , que ativa NF- $\kappa\beta$ e a transcrição do HIV, aumentando a carga viral e a heterogeneidade no sítio de inflamação (82, 83).

A co-infecção aumenta a taxa de reativação de focos latentes de TB (79) assim como aumenta a frequência de doença extrapulmonar (01).

A clínica dos pacientes depende do grau de imunossupressão indo de reação granulomatosa bem formada em indivíduos com imunidade satisfatória; a doença disseminada, com inflamação difusa, necrose tecidual, poucas células epitelióides e muitos bacilos em doentes com baixa linfometria T CD4+ (88).

O pulmão do paciente infectado pelo HIV possui resposta imunológica deficiente, com poucos linfócitos totais teciduais e baixíssima proporção de linfócitos T CD4+ (89). Também tem menores níveis de RNA-mensageiro e de IFN- γ , o que prejudica a ativação de macrófagos. A resposta humoral via Th2 encontra-se preservada (90). Os monócitos de pacientes com TB são mais permissivos à infecção pelo HIV do que as células de doadores imunocompetentes (84).

A profilaxia com isoniazida 300mg/dia por 06 meses, em pacientes com PPD reator, diminuiu muito a incidência de TB em pacientes infectados pelo HIV (37, 91).

Mesmo em pacientes com terapia anti-retroviral adequada, a TB ativa resulta em elevações transitórias da carga viral, aumento da taxa de mutação viral em duas a três vezes

o valor de pacientes sem TB e conseqüente heterogeneidade, aumentando a progressão para AIDS e mortalidade nestes pacientes (30).

No Brasil estima-se que em 2005, 85% dos pacientes co-infectados HIV-TB fizeram uso de terapia anti-retroviral (33).

2.1.6 Co-infecção TB-hanseníase

No ano de 1961, Chaussinand propôs a “Teoria do Antagonismo entre TB e Hanseníase”, o que explicaria que a imunidade cruzada entre estas patologias protegeria o indivíduo de contrair a outra. Segundo o autor, a endemia pelo *M. tuberculosis* levaria à extinção da hanseníase no Leste Europeu em poucas décadas (16, 17). Tal teoria ainda foi citada na literatura até o final da década de oitenta, entretanto algumas publicações, sendo a maioria de relato de casos, vêm aparecendo desde então para contrariá-la (92, 93, 94, 95).

Em um estudo realizado na Índia, foram encontrados 20 casos de associação de hanseníase e TB pulmonar, documentados de janeiro de 1972 a outubro de 1977. Quanto à forma clínica da hanseníase, 15 eram lepromatosos, 03 dimorfos e 02 tuberculóide. A maioria dos casos tinha em torno dos 30 anos, e eram homens (3:1) com más condições de vida e desnutrição. Os sintomas da hanseníase pareciam preceder a TB em todos os casos, e 08 pacientes virchowianos já tinham o diagnóstico de hanseníase 10 a 15 anos antes. A mortalidade foi de quatro casos (20%) sendo três virchowianos e um dimorfo (92).

Em outro trabalho prospectivo na Índia, 117 pacientes de hanseníase foram investigados com exames radiológicos e bacteriológicos do escarro – BAAR e cultura para micobactérias. Nove pacientes, 7,7%, apresentaram evidência de TB ativa clínica ou radiologicamente. Não houve diferença na incidência de TB entre pacientes hanseníacos PB ou MB (93).

O terceiro estudo, retrospectivo, feito na Guiana Francesa, foi baseado em documentos oficiais de notificação de hanseníase, sistemáticos no país desde 1902, e englobou o período de 1902 a 1991. Foram avaliados 673 casos de hanseníase no período de 1902 a 1959 com mortalidade estimada por TB de 13,2% (89 casos). A partir de 1960 a notificação da TB passou a ser obrigatória, sendo até 1991 documentados 350 novos casos

de hanseníase com 12 (3,4%) também doentes pelo *M. tuberculosis*. Nos dois períodos estudados a mortalidade pareceu ser maior nos doentes de hanseníase multibacilar, sendo de 13% e riscos relativos de 3,21 (p: 0,003) e 2,96 (p: 0,07); respectivamente. Concluiu-se que talvez os pacientes virchowianos apresentem fatores de susceptibilidade a outras doenças micobacterianas que possam levar ao desenvolvimento da TB (94).

Nos últimos 30 anos surgiram na literatura oito relatos de casos de pacientes com as duas doenças simultâneas: um transplantado renal com terapia imunossupressiva (96), um co-infectado pelo HIV (97) e um co-infectado por *Leishmania guyanensis* com incapacidade de montar resposta imune celular Th1 contra ambos os agentes infecciosos (98).

2.1.7 Uso de Corticoterapia em pacientes portadores do HIV

A corticoterapia é uma intervenção freqüentemente temida, principalmente em doses imunossupressivas, pelo risco potencial de induzir o surgimento de infecções que aumentem a morbimortalidade associada ao HIV.

Alguns relatos antigos de uso de corticoterapia em soropositivos para o HIV aconteceram na era pré-HAART e tinham o intuito de reduzir o processo inflamatório adjunto às doenças oportunistas, apresentando resultados favoráveis de prolongamento da sobrevida nestes pacientes (99, 100).

Mc Comsey fez em 2001 um pequeno estudo de caso-controle com 41 pacientes com AIDS, a maioria sem uso de terapia anti-retroviral, para testar a segurança e o benefício do uso da PDN na dose de 0,5mg/Kg/dia por 08 semanas. Ocorreram 02 casos de candidíase e um de herpes simples, que prontamente responderam a terapia específica. Não observou doença oportunista nem alterações nos valores de linfometria CD4+, entretanto houve importante decréscimo na produção de TNF- α e os valores de linfócitos CD8+ e CD3+ caíram consideravelmente. Considerou, portanto, o uso de corticoterapia relativamente seguro, quando por período curto, em indivíduos com HIV/AIDS (100). Existem poucos dados avaliando este tipo de intervenção de rotina em HIV-positivos, salvo nos casos de pneumocistose, de tuberculose de serosas e de IRS; nos quais utilizamos estes imunossupressores por breves períodos. (11).

CAPÍTULO 3

3.1 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a incidência de TB em coorte de pacientes portadores do HIV, durante o período de co-infecção pelo *M. leprae*; analisando o comportamento clínico e laboratorial que esta combinação pode provocar num único hospedeiro.

Objetivos Específicos

- Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais da hanseníase durante a atividade da doença (período de tratamento específico da hanseníase);
- Descrever a ocorrência e características das reações hansênicas;
- Descrever as formas clínicas e o momento da ocorrência da TB ao longo da infecção pelo HIV, comparando a incidência nos períodos pré-PQT, durante-PQT e pós-PQT;
- Descrever a ocorrência de doenças oportunistas associadas a AIDS e outras comorbidades durante o tratamento da hanseníase.
- Descrever o uso de corticoterapia ou outra terapia imunossupressiva durante o período estudado. Avaliar se a ocorrência de TB durante estas terapias é dose ou tempo dependente.

CAPÍTULO 4

4.1 MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de uma série de casos de pacientes co-infectados por HIV e *M.leprae*, acompanhada em conjunto pelo Ambulatório Souza Araújo (ASA) do Laboratório de Hanseníase, Departamento de Micobacterioses do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e pelo Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) no período de primeiro de janeiro 1990 a 30 de outubro 2007.

Local do Estudo

Este estudo foi realizado em duas unidades da FIOCRUZ: ASA do Laboratório de Hanseníase, Departamento de Micobacterioses, IOC; e no IPEC, Rio de Janeiro.

O ASA recebe pacientes da área programática 3.1 do município do Rio de Janeiro e atua como centro de referência municipal para a rede básica. Atende também pacientes referidos de vários locais do estado do Rio de Janeiro para elucidação diagnóstica, avaliação de reações adversas a medicamentos, estados reacionais e tratamento.

O IPEC atende indivíduos com doenças infecciosas, referenciados de múltiplas áreas do Rio de Janeiro, sendo a AIDS um dos programas disponibilizados nesse instituto. O IPEC é composto de consultórios, hospital-dia, 24 leitos na unidade de internação e uma unidade de tratamento intensivo, além de vários laboratórios destinados à assistência e pesquisa.

Casuística do Estudo

Todos os pacientes com diagnóstico de hanseníase e tratados no ASA, no período de 01 janeiro de 1990 a 30 de outubro de 2007, que foram simultaneamente acompanhados no programa de HIV/AIDS do IPEC.

Coleta de Dados

A coleta de dados foi retrospectiva, utilizando os prontuários do IPEC e ASA e compreendeu o período do diagnóstico da hanseníase até o término do tratamento da mesma. Para pacientes tratados antes de 2000, ano em que a OMS reduziu o tempo eficaz de tratamento com poliquimioterápicos (PQT), foram coletados apenas dados relativos aos seis primeiros meses da PQT nos PB e doze meses de PQT nos MB.

Os pacientes com diagnóstico de HIV e hanseníase confirmados, que preencheram os critérios de inclusão e não apresentem critérios de exclusão (vide critérios descritos a seguir), tiveram seus dados coletados em formulário padronizado para a análise.

Foram recuperados dos prontuários do ASA:

- data do diagnóstico de hanseníase,
- diagnóstico clínico e histopatológico,
- valor do teste de Mitsuda,
- índice baciloscópico inicial (IBI),
- esquema poliquimioterápico (PQT) de escolha,
- data do início e término do tratamento com PQT,
- dados de vacinação com BCG,
- data e tipo de reação hansênica com seus respectivos tratamentos; compreendendo droga, dose e tempo de duração.

Foram recuperados dos prontuários do IPEC:

- esquemas profiláticos e terapêuticos para doenças oportunistas associadas ao HIV, inclusive da TB com esquema terapêutico de escolha, data de início e término do uso das drogas;

- outras doenças diagnosticadas no período de estudo e não associadas ao HIV, a saber: hepatites virais, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, coronariopatia, enteroparasitoses, alcoolismo e tabagismo;
- corticoterapia ou outras terapias imunossupressivas com dose, data de início e término do uso das drogas;
- internações no período;
- exames laboratoriais:
 1. linfometria T CD4+, T CD8+ e carga viral do HIV,
 2. baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade antibiótica de espécimes clínicos para TB;
 3. exames de imagem significativos como radiológicos, tomográficos e ultrassonográficos;
 4. valores de aferição do teste tuberculínico com o PPD (purified protein derivate) RT 23;
 5. história de vacinação por BCG;
 6. consumo de tabaco (carga tabágica) e álcool (se disponíveis no prontuário);
 7. exame parasitológico de fezes;
 8. sorologias para hepatites B e C, toxoplasmose, HTLV 1 e 2, sífilis;
 9. sorologias para histoplasmose, criptococose e paracoccidiodomicose;
 10. outras culturas para fungos e germes comuns;
 11. história de TB, forma clínica, tratamento e desfecho do caso.

Elegibilidade

Crterios de Inclusão:

- Portadores do HIV que apresentaram hanseníase e que foram simultaneamente acompanhados no ASA e IPEC durante o período de tratamento da hanseníase (por 01 dose ou mais).

Crêterios de Exclusão:

- Pacientes em que o diagnóstico de hanseníase não foi confirmado após avalia o clínica e resposta à terapia específica, histopatologia ou baciloscopia.
- Pacientes não acompanhados para o HIV no período de tratamento da hanseníase no Serviço de Infectologia do IPEC.

*Crêterios para defini o de doenças e tratamentos:**a) Hanseníase:*

O Ministério da Saúde define como caso de hanseníase, quando um ou mais dos seguintes achados encontram-se presentes: lesão de pele com altera o de sensibilidade, espessamento de tronco nervoso ou baciloscopia positiva na pele. O exame histopatológico da pele é feito para confirma o diagnóstica e para fins de classifica o quanto a forma clínica e determina o do  ndice baciloscópico da lesão (IBL). Indica-se a biópsia do nervo em casos especiais, quando há d vida no diagnóstico diferencial com outras neuropatias. Os métodos diagnósticos, formas clínicas de apresenta o e tratamentos encontram-se na revisão de literatura (páginas 04 a 10).

b) Tuberculose:

Confere-se o diagnóstico ao paciente com quadro clínico e ou radiológico sugestivo da doença associada à positividade em cultura de espécime clínico (escarro, lavado broncoalveolar, pus, fragmento de biópsia, líquor, etc) ou paciente com quadro clínico e ou radiológico sugestivo de doença, sem isolamento do bacilo em espécimes clínicos; na ausência de outras doenças que possam apresentar o mesmo quadro clínico e resposta ao tratamento anti-TB instituído (34). Os métodos diagnósticos, formas clínicas de apresenta o e tratamentos encontram-se na revisão de literatura (páginas 16 a 22.)

c) Portador do HIV:

Segundo os Critérios Rio de Janeiro / Caracas ou CDC Adaptado 2004 - Paciente com 02 amostras de soro distintas, reativas por dois testes de triagem ou um teste confirmatório positivo para detecção de anticorpos anti-HIV; sem evidência de imunodeficiência ou sintomas de AIDS, com linfometria T CD4+ >350 células /mm³. Conforme explanados na revisão de literatura (página 11).

d) Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS):

Paciente que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV (dois testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente) no qual seja diagnosticada imunodeficiência (pelo menos uma doença indicativa de AIDS e/ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³), independente da presença de outras causas de imunodeficiência com os testes acima positivos e evidência de imunodeficiência, com linfometria T CD4+ menor que 350 células/mm³ e/ou o diagnóstico de pelo menos uma das doenças indicativas de AIDS descritas pelo Critério CDC 2004 Adaptado, que se encontra na revisão de literatura (páginas 11 a 15).

e) Outras causas de imunodeficiência

Tratamento prolongado com corticosteróides ou doses elevadas de corticosteróides com mais de 0,5 mg/Kg/dia (esquemas imunodepressores) até três meses antes do início da doença indicativa de AIDS; b) outros tratamentos imunodepressores (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, etc.); c) presença de pelo menos uma dessas doenças: doença de Hodgkin, leucemia linfocítica, mieloma múltiplo e qualquer outro câncer do tecido histiocítico ou linforreticular, ou linfadenopatia angioimunoblástica; d) síndrome de imunodeficiência genética (congenita) ou um estado de imunodeficiência atípico na infecção pelo HIV, tal como aquelas envolvendo hipogamaglobulinemia.

Análise estatística do estudo

Foi realizada uma análise exploratória descritiva nos dados contidos na ficha clínica, utilizando média e desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e proporção para variáveis categóricas. Para comparação de variáveis contínuas foi utilizado o teste não paramétrico *Mann-Whitney*, assumindo um nível de significância de 5% para considerar uma diferença estatisticamente significativa. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste χ^2 , assumindo também um nível de significância de 5% para considerar uma diferença estatisticamente significativa.

A ocorrência de TB foi observada nos períodos: pré-hanseníase (definido como o tempo entre as datas do diagnóstico do HIV e do diagnóstico da hanseníase), pré-PQT (definido como o tempo entre as datas do diagnóstico do HIV e do início da PQT), durante a PQT (definido como o tempo entre as data do início e término da PQT) e pós-PQT (definido como o tempo entre as data do término da PQT e a última consulta clínica do paciente no IPEC ou ASA, avaliada em 01/03/2008).

A taxa de incidência de TB foi calculada pelo número de casos de TB dividido por pessoa-mês de acompanhamento e multiplicado por um mil (1000). O intervalo de confiança de 95% para taxa de incidência foi calculado pela fórmula (1), segundo Rothman 2002.

$$I \pm 1,96 * SE \quad (\text{fórmula 1})$$

$$SE = \sqrt{\frac{a}{PT^2}}$$

Onde,

I: Taxa de Incidência

a: número de casos

PT: Pessoa-tempo

SE: Erro padrão

Tabelas e figuras foram confeccionadas para melhor visualização dos resultados.

Algumas variáveis foram categorizadas para distinção de grupos específicos:

- Gênero: homens, mulheres;
- Cor: branca, não-branca;
- Escolaridade: analfabetos, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo;
- Estado Civil: casado / acompanhado, não casado;
- Renda familiar: sem renda, <03 salários mínimos, >03 – 05 salários mínimos, > 05 salários; mínimos.
- Tipo de habitação: alvenaria, madeira;
- Número de cômodos da habitação (sem banheiro): ≤01 cômodo, >01 cômodo;
- Número de moradores por habitação (sem o paciente): ≤01 morador, >01 morador;
- Tabagismo: nunca fumou, fumava no momento do diagnóstico da hanseníase, fumava mas parou antes do diagnóstico da hanseníase;
- Uso de drogas não-venosas: nunca usou, usou;
- História de hemotransfusão antes do diagnóstico do HIV: não, sim;
- Homo / bissexualismo Masculino: não, sim;
- Marca vacinal de BCG: não, sim;
- Contactantes de paciente com hanseníase: não, sim;
- Contactantes de paciente com TB: não, sim;
- Formas clínicas de hanseníase: formas PB, formas MB;
- Formas PB: BT, HI, NP;
- Formas MB: BB, BL, LL;
- Métodos de diagnóstico da hanseníase: clínico + histopatológico + baciloscópico, clínico + histopatológico, clínico;
- Teste de Mitsuda: negativo (<05 mm), positivo (≥05 mm);
- Esquema terapêutico da hanseníase: PQT-PB, PQT-PB adaptado (sem dapsona), PQT-MB, PQT-MB adaptado (sem dapsona);

- Desfecho do tratamento da hanseníase: cura com alta ambulatorial, abandono de tratamento, óbito durante o tratamento;
- Reações hansênicas: Reação reversa com ou sem neurite, neurite pura, eritema nodoso hansênico, sem reação;
- Momento da reação tipo I (1º episódio): pré-PQT, durante PQT, pós-PQT;
- Momento da reação tipo II (1º episódio): pré-PQT, pós-PQT;
- Tratamento das reações hansênicas: nenhum tratamento, corticoterapia, talidomida;
- Comorbidades infecciosas: fúngicas, virais, bacterianas, parasitoses e protozooses;
- Terapia anti-retroviral: HAART, não-HAART, sem terapia-anti-retroviral;
- VDRL: positivo se $\geq 1/8$, negativo se $< 1/8$;
- TPHA: positivo, negativo;
- PPD: positivo se ≥ 05 mm, negativo se < 05 mm ;
- HbsAg: positivo, negativo;
- Anti-HCV: positivo, negativo;
- Estado imunológico: HIV positivo, AIDS;
- Uso de PDN: $\geq 0,5$ mg/ kg/dia e tempo total de uso de PDN em qualquer dose.

Todas as análises foram realizadas no programa estatístico SPSS versão 11.

Considerações éticas

Este projeto foi aprovado conforme parecer consubstanciado 036/2007, protocolo 0039.0.009.000-07.

Um termo de confidencialidade foi assinado pela aluna responsável pela coleta de dados (anexo I), garantindo-se assim a confidencialidade e a privacidade dos participantes do projeto.

Não houve colaboração estrangeira, armazenamento de espécimes, nem solicitação de patentes para a realização desse estudo.

Equipe de trabalho

- Euzenir Nunes Sarno, Livre Docente em anatomia e fisiologia patológicas, Chefe do Departamento de Micobacterioses – IOC – FIOCRUZ.
- Valéria Cavalcanti Rolla, Infectologista, Coordenadora de Pesquisa do IPEC /FIOCRUZ e Coordenadora do Programa de Tuberculose do IPEC /FIOCRUZ.
- José Augusto da Costa Nery, Dermatologista, Pesquisador adjunto do Departamento de Micobacterioses e coordenador do ASA.
- Anna Maria Sales, Dermatologista, Tecnóloga do Departamento de Micobacterioses e médica do ASA
- Alice de Miranda Machado, Patologista, pesquisadora adjunta do Departamento de Micobacterioses.
- Luciane de Souza Velasque, Estatística do Programa de Tuberculose do IPEC / FIOCRUZ.

CAPÍTULO 5

5.1 RESULTADOS

Levantamos dados de prontuário de 68 pacientes co-infectados HIV-hanseníase acompanhados no ASA / FIOCRUZ (Figura 1).

Foram excluídos do estudo 27 (39,7%) casos avaliados.

Dos 27 pacientes não-selecionados, 22 (81,5%) não tinham prontuário no IPEC ou não tinham registro de atendimento regular nesta instituição durante o tratamento da hanseníase; 03 (11,1%) não trataram a hanseníase no ASA, matriculando-se nesta instituição após a cura da doença; 01 paciente descobriu ser portador do HIV 01 ano após o término do tratamento da hanseníase e 01 paciente foi apenas a uma consulta no ASA, sem seguimento subsequente, apesar de ter continuado o acompanhamento regular no IPEC. Este paciente abandonou o tratamento da hanseníase por duas vezes nos anos de 2.002 e 2.004, retornando para tratamento no ASA em dezembro de 2.007, após busca ativa.

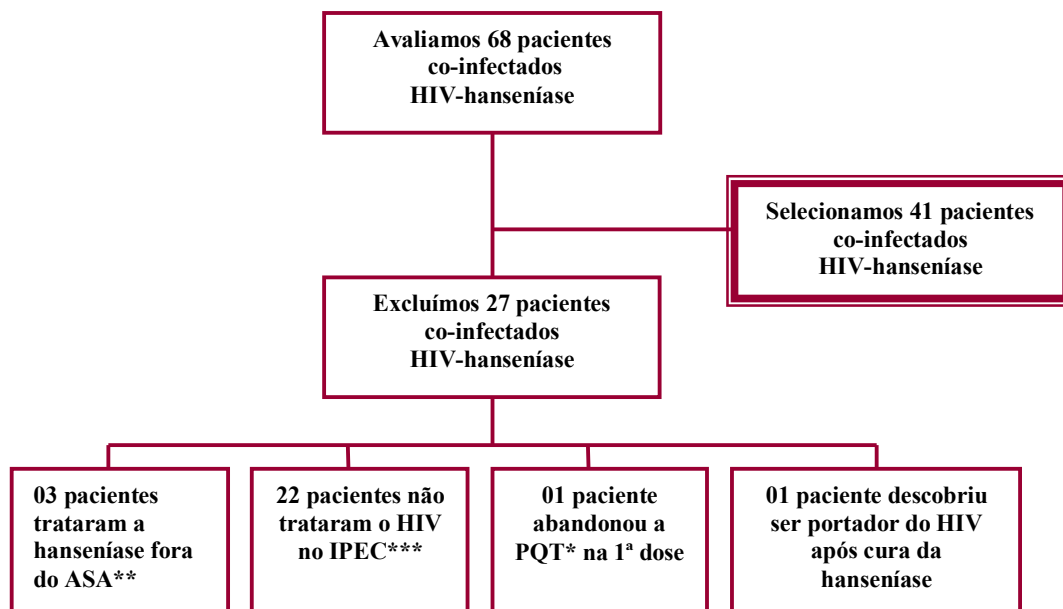


Figura 1: Avaliação e seleção dos pacientes com co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1.990 a 10/2.007

* poliquimioterapia para hanseníase, ** Ambulatório Souza Araújo, *** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

Na amostra selecionada de 41 pacientes para o estudo (Tabela 1), observa-se um predomínio do gênero masculino, de cor não branca, com idade média ao diagnóstico da hanseníase de 38 anos. Quando estratificamos por gênero, observamos que a idade média das mulheres (40 anos) foi superior à dos homens (38 anos). Quanto a relacionamento estável, um pouco mais da metade não era casado ou acompanhado. Dados relacionados à escolaridade revelaram que quase dez por cento dos pacientes tinham menos de um ano de escolaridade ou eram analfabetos e 58,5% destes não completou sequer o primeiro grau escolar tendo, portanto, menos de oito anos de escolaridade. Apenas 12% dos pacientes completou o segundo grau escolar (mais de 11 anos de escolaridade).

Tabela 1: Dados demográficos dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1.990 a 10/2.007

Variável	N =41 (%)
Gênero	
Homens	27 (65,9)
Mulheres	14 (34,1)
Cor	
Branca	14 (34,1)
Não -Branca	27 (65,9)
Idade (anos) no diagnóstico da Hanseníase	
Média total \pm DP*	38 \pm 8,5
Média de homens \pm DP*	38 \pm 7,6
Média de mulheres \pm DP*	40 \pm 10,2
Escolaridade	
Analfabetos	04 (9,8)
1º Grau incompleto	20 (48,8)
1º Grau completo	08 (19,4)
2º Grau incompleto	04 (9,8)
2º Grau completo	05 (12,2)
Estado Civil	
Casado / Acompanhado	18 (43,9)
Não casado	23 (56,1)

N= número de observações; % percentual de pacientes, *variáveis numéricas e desvio padrão

Os dados socioeconômicos e habitacionais (Tabela 2) mostram que a renda média familiar de 68,6% dos indivíduos foi menor que três salários mínimos, sendo que 17,1% não tinham renda regular e mais da metade estava desempregado ou em emprego informal no momento do diagnóstico da hanseníase. A maioria morava em casa de alvenaria com média de 3,8 ($\pm 1,0$) cômodos e de 3,3 ($\pm 2,4$) pessoas além do paciente, por moradia. A relação de morador/cômodo por moradia, excluindo-se o paciente, foi menor ou igual a um em 78,4% dos casos, mostrando que não havia aglomeração evidente de pessoas nos domicílios.

Tabela 2: Dados socioeconômicos e habitacionais dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1.990 a 10/2.007

Variável	N (%)
Renda familiar	
Sem renda	06/35 (17,1)
< 03 Salários mínimos	18/35 (51,5)
> 03 – 05 Salários mínimos	07/35 (20,0)
> 05 Salários mínimos	04/35 (11,4)
Tipo de habitação	
Alvenaria	36 /37 (97,3)
Madeira	01/37 (2,7)
Número de cômodos da habitação (sem banheiro)	
≤ 01 Cômodo	01/37 (2,7)
> 01 Cômodo	36/37 (97,3)
Número de moradores por habitação (sem o paciente)	
≤ 01 Morador	09/41 (22,0)
> 01 Morador	32/41 (78,0)

N= número de observações; % percentual de pacientes

Quanto a naturalidade e moradia (Tabela 3), observa-se que a maioria dos pacientes era natural do estado do Rio de Janeiro e que quase 20% eram migrantes de estados da Região Nordeste do país. Quase 50% moravam na cidade do Rio de Janeiro no momento do diagnóstico da hanseníase, em geral, em bairros pobres e o restante morava em outras cidades do estado, a maioria na baixada Fluminense, em áreas de bolsões de pobreza.

Tabela 3: Dados de naturalidade e cidade de moradia dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1.990 a 10/2.007

Variável	N =41 (%)
Naturalidade	
Rio de Janeiro	32 (78,1)
Maranhão	03 (7,4)
Paraíba	02 (4,9)
Alagoas	01 (2,4)
Bahia	01 (2,4)
Ceará	01 (2,4)
Minas Gerais	01 (2,4)
Cidade de Moradia	
Rio de Janeiro	18 (43,9)
Nova Iguaçu	04 (9,8)
São João de Meriti	04 (9,8)
Belford Roxo	03 (7,3)
Mesquita	03 (7,3)
Duque de Caxias	02 (4,9)
Outros*	07 (17,0)
Bairros de Moradia	
Realengo	04 (9,8)
Manguinhos	03 (7,3)
Nilópolis (Nova Iguaçu)	02 (4,9)
Outros Bairros **	32 (78,0)

N= número de observações; % percentual de pacientes

*Areal, Iguaba Grande, Itaboraí, Mangaratiba, Queimados, São Gonçalo, Itaguaí

** Bairros com 01 paciente.

Os hábitos de vida dos pacientes (Tabela 4) revelaram que 47,5% dos pacientes nunca fumou, 37,5% já usou drogas ilícitas não-venosas, 01 paciente usava drogas endovenosas e 66,7% (12/18) dos homens declararam ter hábitos homo/bissexuais. Não houve mulher com hábitos homo/bissexuais. Os 02 (7,1%) casos de hemotransusão antes do diagnóstico do HIV ocorreram em mulheres. Os dados sobre etilismo ou alcoolismo não foram apresentados visto a não uniformidade dos critérios definidores dos termos nos prontuários avaliados.

Tabela 4: Hábitos pessoais e fatores de risco para o HIV nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1.990 a 10/2.007

Variável	N (%)
Tabagismo	
Nunca fumou	19/40 (47,5)
Fumava no momento do diagnóstico da hanseníase	16/40 (40,0)
Fumava mas parou antes do diagnóstico da hanseníase	05/40 (12,5)
Uso de Drogas não-venosas	
Nunca usou	25/40 (62,5)
Usou	15/40 (37,5)
Uso de Drogas endovenosas	
Nunca usou	39/40 (97,5)
Usou	01/40 (2,5)
História de hemotransusão antes do diagnóstico do HIV	
Não	26/28 (92,9)
Sim	2/28 (7,1)
Homo / Bissexualismo Masculino	
Não	12/18 (66,7)
Sim	06/18 (33,3)

N= número de observações; % percentual de pacientes

Nota-se que 72,2% da casuística não possuía cicatriz vacinal de BCG e em torno de 25% dos pacientes relatavam contato intradomiciliar ou intrafamiliar com doentes de hanseníase e ou tuberculose (Tabela 5). Dos dez pacientes com marca vacinal de BCG, nove apresentaram formas clínicas de hanseníase paucibacilar (07 BT e 02 HI) e um era multibacilar (forma LL). Dos nove contactantes de casos de hanseníase, sete apresentaram a forma clínica paucibacilar BT e dois a forma multibacilar BL.

Tabela 5: Dados epidemiológicos dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Variável	N (%)
Cicatriz Vacinal da BCG	
Não	26/36 (72,2)
Sim	10/36 (27,8)
Contactantes de paciente com hanseníase	
Não	28/37 (75,7)
Sim	09/37 (24,3)
Contactantes de paciente com tuberculose	
Não	29/38 (76,3)
Sim	09/38 (23,7)

N= número de observações; % percentual de pacientes

Dos 41 pacientes do nosso estudo, 32 tinham formas PB sendo predominantemente BT (68,3%). As formas clínicas foram estabelecidas, em mais de 90% dos casos, baseadas na análise clínica e histopatológica. Em quatro casos, apenas a avaliação clínica seguida da resposta à PQT foram determinantes do diagnóstico de hanseníase (Tabela 6). Se discriminarmos por gênero, as 14 mulheres apresentaram formas PB de hanseníase (13 BT e 01 HI) e dos homens apenas 15/27 (55,5%) pacientes tinham formas PB.

O teste de Mitsuda, que avalia a resposta imune celular à lepromina, foi positivo em 71,9% dos PB e em 22,2% dos MB (Tabela 6). Se subdividirmos os resultados do Mitsuda por forma clínica da hanseníase, observamos positividade em 22/28 BTs (78,6%), 02/03 BB (66,6%) e 01 NP (100%). Se discriminarmos seu resultado por apresentação ou não de reação hansênica no momento da aplicação / leitura do teste, observamos que todos os pacientes que tinham positividade ao teste de Mitsuda e não apresentavam reação hansênica, tinham a forma clínica BT (10 pacientes). Os demais apresentavam reação tipo I (RR e ou neurite) no momento da aplicação / leitura do teste de Mitsuda.

Tabela 6: Formas clínicas e métodos diagnósticos da hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1.990 a 10/2.007

Variável	N =41 (%)
Formas clínicas de hanseníase	
Formas paucibacilares	32 (78,0)
BT - Borderline Tuberculóide	28 (68,3)
HI - Indeterminada	03 (7,3)
NP – Neural Pura	01 (2,4)
Formas multibacilares	09 (22,0)
BB – Borderline Borderline	03 (7,3)
BL – Borderline Lepromatosa	04 (9,8)
LL – Lepromatosa ou Virchowiana	02 (4,9)
Métodos de diagnóstico da hanseníase	
Clínico + histopatológico + baciloscópico	16 (39,0)
Clínico + histopatológico	21 (51,2)
Clínico	04 (9,8)
Teste de Mitsuda	
Formas paucibacilares	32 (78,0)
Positivo (≥ 05 mm)	23/32 (71,9)
Negativo (< 05 mm)	09/32 (28,1)
Formas multibacilares	09 (22,0)
Positivo (≥ 05 mm)	02/09 (22,2)
Negativo (< 05 mm)	07/09 (77,8)

N= número de observações; % percentual de pacientes

Todos os casos de hanseníase PB (N =32) foram tratados com esquema PQT-PB. Houve a necessidade de alteração no esquema terapêutico inicial em 03 destes indivíduos devido a eventos adversos relacionados ao uso de dapsona (01 caso de hemólise, 01 de hepatite e 01 de rash cutâneo), que foi substituída por clofazimina (Tabela 7).

Todos os casos de hanseníase MB (N =09) foram tratados com esquema PQT-MB. Houve necessidade de alteração no esquema terapêutico inicial em apenas 01 destes pacientes por apresentação de evento adverso (hemólise), possivelmente relacionado ao uso de dapsona, que foi excluída do esquema terapêutico.

A cura clínica foi obtida em 90,3% dos casos (Tabela 7). Ocorreram 03 casos de abandono e 01 óbito durante o tratamento da hanseníase. O tempo médio de PQT nas formas PB foi representativo do conjunto. Entretanto, nos casos MB, houve uma não uniformidade dos tempos de tratamento decorrente da interrupção da PQT em alguns pacientes, o que se refletiu no desvio padrão apresentado (Tabela 7).

Tabela 7: Esquemas terapêuticos para hanseníase e desfecho dos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Variável	N =41 (%)
Esquema terapêutico da hanseníase	
PQT-PB*	29 (70,8)
PQT-PB adaptado (sem dapsona)	03 (7,3)
PQT-MB**	08 (19,5)
PQT-MB adaptado (sem dapsona)	01 (2,4)
Duração do tratamento da hanseníase (em dias)	
Formas paucibacilares	
Média ± DP***	194 ± 32
Formas multibacilares	
Média ± DP***	356 ± 155
Desfecho do Tratamento da Hanseníase	
Cura com alta ambulatorial	37 (90,3)
Abandono de tratamento	03 (7,3)
Óbito durante o tratamento	01 (2,4)

N= número de observações; % percentual de pacientes, * PQT-PB- poliquimioterapia para formas paucibacilares de hanseníase, **PQT-MB- poliquimioterapia para formas multibacilares de hanseníase, *** variáveis numéricas e desvio padrão

As reações hansênicas, episódios inflamatórios agudos desencadeados por exacerbação da resposta imunológica ao antígeno do *M. leprae*, podem ocorrer do diagnóstico ao período pós-tratamento da hanseníase. Em nossa casuística houve ocorrência de 50% de reações hansênicas nas formas PB e 88,9% nas formas MB (Tabela 8). Se discriminarmos por forma clínica da hanseníase, observamos a reação tipo I em 15/28 (53,6%) BT, 03/03 (100%) BB, 03/04 (75%) BL e 01/01 (100%) NP. Os três casos de forma HI não apresentaram reação. Os dois casos de LL (100%) apresentaram reação tipo II na forma de ENH e ocorreram um pré e outro pós-PQT. Em nossa casuística, parece haver uma relação temporal com o início do HAART (14 a 100 dias após o início do HAART) em nove casos de reação tipo I, porém não temos dados de linfometria CD4, CD8 e carga viral que comprovem tal relação. Importante salientar que cinco casos de reação tipo I e um de ENH aconteceram em pacientes com critérios definidores de AIDS, porém sem uso prévio de qualquer medicação anti-retroviral.

Tabela 8: Ocorrência de reações hansênicas durante a PQT, tipo e momento de surgimento nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Variável	N =41 (%)
Reações Hansênicas	
Formas paucibacilares	32/41
Reação reversa com ou sem neurite	14/32 (43,7)
Neurite pura	02/32 (6,3)
Sem reação	16/32 (50)
Formas multibacilares	09/41
Reação reversa com ou sem neurite	06/09 (66,7)
Eritema nodoso hansênico	02/09 (22,2)
Sem reação	01/09 (11,1)
Momento da Reação Tipo I (1º episódio)	
Formas paucibacilares	16/32
Pré-PQT*	11/16 (68,8)
Durante PQT*	02/16 (12,5)
Pós-PQT*	03/16 (18,7)
Formas multibacilares	06/09
Pré-PQT*	04/06 (66,6)
Durante PQT*	02/06 (33,4)
Momento da Reação Tipo II (1º episódio)	
Formas multibacilares	02/09
Pré-PQT*	01/02 (50,0)
Pós-PQT*	01/02 (50,0)

N=número de observações; % percentual de pacientes, *PQT = poliquimioterapia para hanseníase

Na Tabela 9 destaca-se a alta ocorrência de reações hansênicas em pacientes co-infectados HIV-hanseníase. A maioria foi tratada com corticoterapia. Alguns indivíduos apresentaram mais de um episódio no curso do tratamento da hanseníase. O tempo de corticoterapia foi similar nos dois grupos mesmo quando se considerou a terapia imunossupressiva em doses com PDN $\geq 0,5\text{mg/kg /dia}$ (Mann-Whitney, $p=0,90$).

Tabela 9: Tratamento das reações hansênicas durante a PQT por tipo e duração nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Variável	N (%)
Tratamento das reações hansênicas	
Nenhum tratamento	02/22 (9,1)
Corticoterapia	19/22 (86,4)
Talidomida	01/22 (4,5)
Tempo total de tratamento com PDN** (dias)	
Formas paucibacilares	
Média \pm DP*	227 \pm 125
Formas multibacilares	
Média \pm DP*	235 \pm 157
Tempo de tratamento com PDN $\geq 0,5\text{mg/kg /dia}$ (dias)***	
Formas paucibacilares	
Média \pm DP*	81 \pm 51
Formas multibacilares	
Média \pm DP*	73 \pm 36

N = número de observações; % percentual de pacientes, * variáveis numéricas e desvio padrão, **PDN= prednisona, corticóide utilizado para imunossupressão, ***PDN $\geq 0,5\text{mg/kg /dia}$ = dose imunossupressiva de prednisona

Houve redução estatisticamente significativa na ocorrência de infecções virais, bacteriana e parasitoses/protozooses nos períodos de corticoterapia. Não houve diferença estatística na ocorrência de infecções fúngicas.

Observamos que a ocorrência de patologias não-infecciosas adjuntas a co-infecção HIV-hanseníase foi baixa e não estatisticamente significativa, sendo: dois casos de hipertensão arterial sistêmica, um caso de *diabete mellitus*, um caso de glaucoma, um caso de DPOC, um caso de asma brônquica e um caso de esquizofrenia.

Tabela 10: Ocorrência de doenças oportunistas e comorbidades infecciosas durante o tratamento da hanseníase nos casos de co-infecção hanseníase-HIV acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Variável	N	Usou PDN*	Sem PDN	p-valor χ^2
Comorbidades Infecciosas				
Fúngicas	12	08	04	0,248
Monilíase mucosa	08	06	02	
Afecções cutâneas	04	02	02	
Virais	14	03	11	0,008
Herpes zoster localizado	04	02	02	
Afecções genitais	06	01	05	
Parvovirose	01	-	01	
Conjuntivite	01	-	01	
Leucoplasia pilosa	01	-	01	
Paralisia facial	01	-	01	
Bacterianas	25	04	21	0,001
Trato respiratório	11	03	08	
DSTs	06	-	06	
Afecções cutâneas	05	01	04	
Trato urinário	02	-	02	
Intestinal	01	-	01	
Ósseas	01	-	01	
Parasitoses e protozooses	19	6	13	0,025
Estrongiloidíase Intestinal	06	02	04	
Outras enteroparasitoses	04	02	02	
Protozooses intestinais	05	02	03	
Escabiose	02	-	02	
Toxoplasmose ocular	01	-	01	
Tricomoniase	01	-	01	

N = número de eventos infecciosos, *PDN = prednisona

Sabe-se que as doenças oportunistas são freqüentes em pacientes com imunodeficiência avançada, sendo a maior causa de óbito nos portadores do HIV.

Na figura 2, avaliamos o número de casos destas afecções associando-os ao tipo de tratamento anti-retroviral utilizado no momento de seus diagnósticos. Ocorreram 09 episódios de doenças oportunistas em 07 pacientes, do diagnóstico da hanseníase ao término do tratamento, sendo a tuberculose a patologia mais freqüente. A TB foi a doença definidora de AIDS nos 02 únicos casos de pacientes virgens de terapia anti-retroviral. O único óbito que ocorreu teve como causa uma tuberculose disseminada.

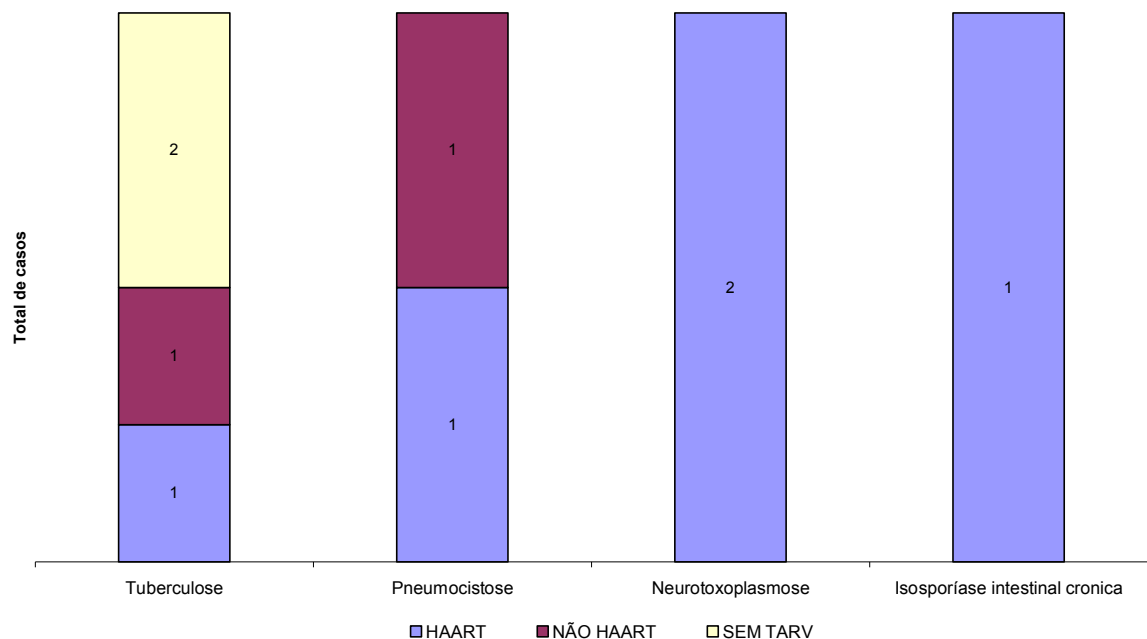


Figura 2: Ocorrência de Doenças Oportunistas e relação com TARV durante a PQT nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

TARV- terapia anti-retroviral, HAART - esquema anti-retroviral de alta potência

Observamos na Figura 3 que ocorreram nove casos de doenças oportunistas: três casos de TB disseminada, um de TB pulmonar, dois de pneumocistose, dois de neurotoxoplasmose e um de isosporíase intestinal crônica. Apenas um caso de TB disseminada e um de neurotoxoplasmose foram diagnosticados durante a corticoterapia. Nenhum dos demais casos ocorreu no período de três meses após o uso de corticoterapia. Não houve diferença estatística na ocorrência destas infecções entre os grupos com e sem corticoterapia (p-valor χ^2 : 0,096).

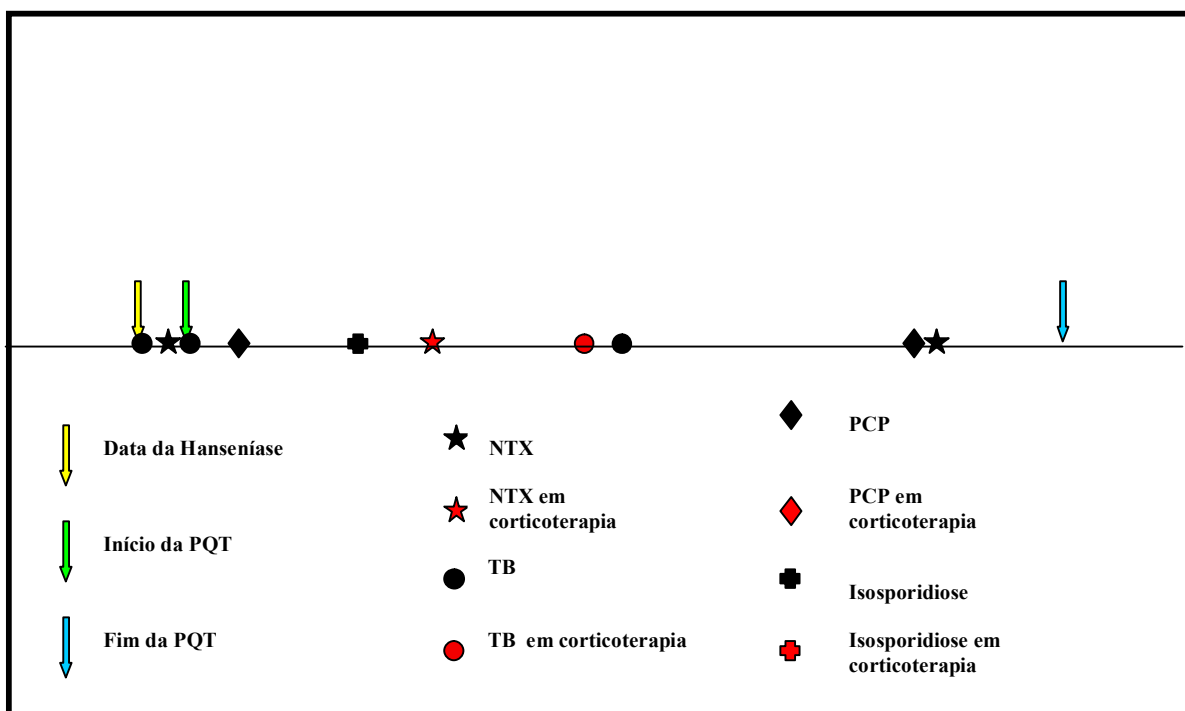


Figura 3: Linha do tempo que mostra o momento da ocorrência de doenças oportunistas em relação a PQT e o uso de corticoterapia nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Observamos na figura 4 a ocorrência dos casos de tuberculose ao longo do tempo de vida dos pacientes após o diagnóstico de portador do HIV e sua relação com o diagnóstico, tratamento e cura da hanseníase. Encontramos 10 casos de TB, sendo 05 casos antes da PQT e do diagnóstico da hanseníase, 04 durante a PQT e 01 após a PQT.

Avaliamos a incidência de tuberculose por 1.000 pessoas/ mês após a documentação da infecção pelo HIV no período pré-diagnóstico da hanseníase (data do diagnóstico do HIV à data do diagnóstico da hanseníase), pré-tratamento da hanseníase (data do diagnóstico do HIV à data do início do tratamento da hanseníase), durante o tratamento da hanseníase (datas do início ao término do tratamento da hanseníase) e pós-tratamento da hanseníase (data do término do tratamento da hanseníase até o último dia de acompanhamento documentado no IPEC ou ASA). Durante o tratamento da hanseníase a incidência foi de 13,8 casos (IC: 0,27 – 27,31) por 1.000 pessoas/ mês, no período pré-diagnóstico da hanseníase a incidência foi de 5,37 casos (IC: 0,94 – 9,80) por 1.000 pessoas/ mês, no período pré-tratamento da hanseníase a incidência foi de 5,05 casos (IC: 0,62 – 9,48) por 1.000 pessoas/ mês e no pós-tratamento da hanseníase a incidência foi de 0,5 casos (IC: 3,93 – 4,93) por 1.000 pessoas/ mês. A incidência de TB no período durante o a PQT (durante a tri-infecção) foi maior que o dobro do período pré-hanseníase e 20 vezes maior que a incidência de TB no período pós-PQT. Apesar destes dados não serem estatisticamente significativos, por haver sobreposição dos períodos de IC, consideramos que esta diferença é importante visto que isto provavelmente aconteceu porque a amostra é relativamente pequena.

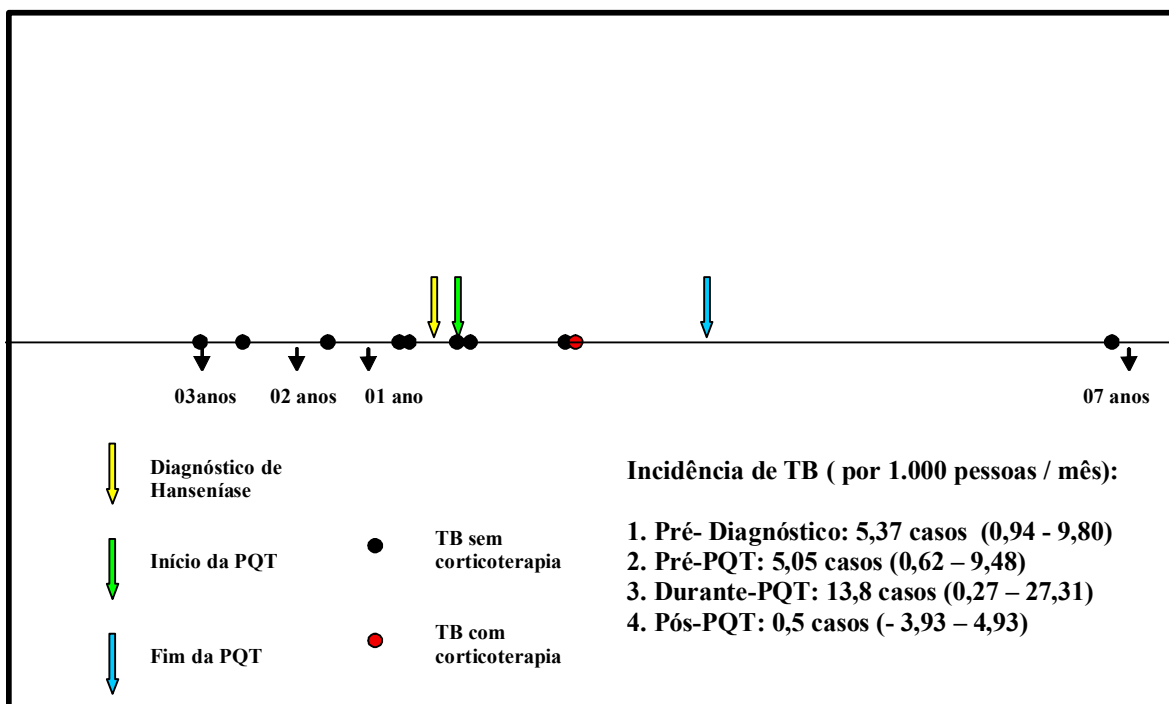


Figura 4: Linha do tempo que mostra o momento da ocorrência dos casos de tuberculose em relação a PQT e ao uso de corticoterapia nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Avaliamos alguns dos exames habitualmente solicitados no acompanhamento do indivíduo portador do HIV, realizados próximos ao diagnóstico da hanseníase (sorologias para sífilis e hepatites B e C, PPD). Podemos observar na figura 3 que apenas 8,1% dos pacientes apresentavam teste de VDRL positivo no momento do diagnóstico da hanseníase. O PPD foi reator em 46,6% destes pacientes. Os exames sorológicos de Hbs-Ag foi positivo em 2,6% e o anti-HCV foi, surpreendentemente, positivo em 20,5% dos pacientes.

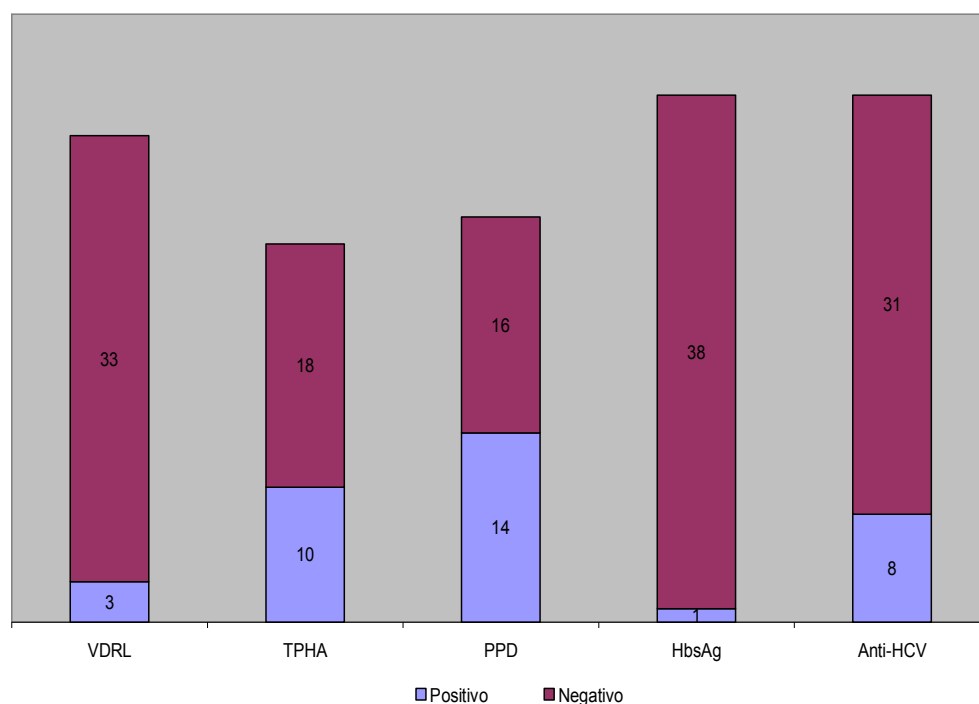


Figura 5: Avaliação dos resultados das sorologias para sífilis, hepatites virais e PPD próximas ao diagnóstico da hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

VDRL - “Venereal disease research laboratory”(positivo se $\geq 1/8$), TPHA - Teste de hemoaglutinação indireta para a detecção qualitativa e quantitativa de anticorpos para *Treponema pallidum*, PPD - Reação após injeção do Derivado Purificado da Proteína do *M. tuberculosis*, HbsAg - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B, anti-HCV- Teste de Elisa para a detecção de anticorpo anti vírus da hepatite C.

Sabemos que a avaliação imunológica do paciente portador do HIV é determinante no tratamento anti-retroviral a ser instituído e na sobrevida deste paciente. Após avaliar o estado imunológico do paciente até o momento do diagnóstico da hanseníase observou-se que apesar da grande maioria (90,2%) dos pacientes apresentarem critérios de AIDS ($CD4 \leq 350$ células e ou história prévia ou atual de doença oportunista, apenas 51,4% dos pacientes com indicação de terapia anti-retroviral o faziam neste momento; sendo 7/9 MB e 11/32 PB. Dos quatro pacientes sem critérios de AIDS, todos apresentavam formas PB de hanseníase, dois com formas BT e dois com formas HI. As formas clínicas da hanseníase em três destes casos foram definidas apenas pela avaliação clínica, visto que os achados histopatológicos foram inespecíficos e índices baciloscópicos da pele e lesão foram negativos (laudos descritivos). Apesar de apresentarem imunidade preservada, dois dos quatro pacientes já faziam uso de terapia anti-retroviral dupla, por tempos variados, no momento do diagnóstico da hanseníase; conforme conduta preconizada na época do atendimento deste paciente. Nenhum destes quatro casos apresentou TB após o diagnóstico de portador do HIV (Tabela 11).

Tabela 11: Panorama clínico e terapêutico dos pacientes no momento do diagnóstico da hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

Variável	Total (N=41)	HIV+ (N=04)	AIDS (N =37)
Estado Imunológico	41/41 (100 %)	4/41 (9,8%)	37/41 (90,2%)
Reação hansênica	24/41 (58,5%)	0/4 (0%)	24/37 (64,8%)
Eventos Adversos relacionados à PQT*	4/41 (9,8%)	2/4 (50%)	2/37 (5,4%)
Diagnóstico Clínico da hanseníase	41/41 (100%)	04/41 (9,8%)	37/41 (90,2%)
Forma paucibacilar	32/41 (78,0%)	04/04 (100%)	28/37 (75,7%)
Forma multibacilar	09/41 (22%)	0/04 (0%)	09/37 (24,3%)
Método de diagnóstico e determinação da forma clínica da hanseníase	41/41 (100%)	4/41 (9,8%)	37/41 (90,2%)
Clínico	04/41 (9,8%)	03/04 (75%)	02/37 (5,4%)
Clínico + histopatológico	18/41 (43,9%)	01/04 (25%)	16/37 (43,2%)
Clínico + histopatológico + baciloscópico	19/41 (46,3%)	0/04 (0%)	19/37 (51,4%)
Uso de TARV no diagnóstico da hanseníase			
Sim	21/41 (51,2)	2/4 (50)	19/37 (51,4)
Não	20/41 (48,8)	2/4 (50)	18/37 (48,6)
Ocorrência de TB**após o diagnóstico do HIV	10/41 (24,4%)	0/41 (0%)	10/37 (27,0%)

N=número de observações; % percentual de pacientes, * PQT - poliquimioterapia da hanseníase, ** TB - tuberculose

A forma predominante de TB observada em nossa casuística durante a PQT (Tabela 12) foi a disseminada e apesar da soropositividade para o HIV, dois dos três casos de tuberculose disseminada apresentaram PPD forte reator próximo ao diagnóstico da hanseníase. O uso de corticoterapia não parece ter sido um fator predisponente à ocorrência desta doença visto que apenas um paciente fez uso desta droga antes do diagnóstico da TB. O tratamento de três casos (um com forma pulmonar e duas disseminadas) foi feito com E-I, por 06 meses, com sucesso. Somente um paciente foi tratado com esquema alternativo com E-III após hepatotoxicidade associada ao E-I e evoluiu para óbito após 06 meses do tratamento, tendo como uma das causas precipitantes a TB (associada à neurotoxoplasmose). Vale ressaltar que este paciente nunca foi aderente a nenhum dos tratamentos instituídos (terapia anti-retroviral, tuberculostáticos, profilaxias e tratamento para infecções oportunistas e associadas), quando fora de internação hospitalar.

Apesar de sabermos que a contagem de linfócitos CD4 próximo ao diagnóstico da tuberculose seria um dado interessante para a análise dos casos, estes não se encontravam disponíveis nos prontuários.

Tabela 12: Descrição dos casos de tuberculose que ocorreram do diagnóstico ao término do tratamento hanseníase nos casos de co-infecção HIV-hanseníase acompanhados no ASA e IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/1990 a 10/2007

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Formas clínicas da TB	Pulmonar	Disseminada	Disseminada	Disseminada
PPD	Não realizado	16 mm	12 mm	0 mm
Quimioprofilaxia para TB com isoniazida	não	não	não	não
Tempo de PDN \geq 0,5mg/kg/dia (dias)	95	06	35	54
Tempo total de PDN (dias)	161	14	310	159
Momento da Corticoterapia*	durante	durante	durante	antes
Cicatriz vacinal de BCG	não	SD	não	não
Contactante de bacilífero**	não	não	sim	não
Tratamento	E-I/ 06meses	E-I / 07meses	E-I/ 06meses	E-III / 06 meses
Desfecho	Cura	Cura	Cura	Óbito

TB= tuberculose, PPD= teste tuberculínico., PDN= prednisona, BCG: vacina anti-tuberculosa, SD= sem dados, E-I= rifampicina + isoniazida + pirazinamida, E-III= etambutol + etionamida + estreptomina

* uso de PDN em relação ao momento de tratamento da tuberculose, ** contactante de paciente com tuberculose e bacilífero

CAPÍTULO 6

6.1 DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo deu-nos a oportunidade de avaliar a maior casuística já divulgada de pacientes co-infectados HIV-Hanseníase. Associada a raridade da conjunção destas patologias temos a escassez de publicações, sendo a maioria de relato de casos. Por ser uma doença negligenciada, com baixa mortalidade e acometer países pobres, existem poucos dados na literatura sobre Hanseníase e poucas pesquisas científicas acerca deste tema. No Brasil, a hanseníase acomete populações em áreas de bolsões de pobreza, muitas que vivem em condições de miséria, sem saneamento básico, em aglomerados ou municípios com pouca oferta de rede de saúde. Por haver pouco interesse político e científico não há dados demográficos, epidemiológicos ou séries históricas publicadas sobre pacientes com hanseníase no período estudado (1990 a 2007) no Brasil, no estado ou município do Rio de Janeiro.

Em nossa casuística houve um predomínio do gênero masculino, similar aos dados obtidos por outros autores brasileiros e dados do Ministério da Saúde (4, 101, 102, 103, 104). Provavelmente esta maior prevalência está influenciada pela população de portadores do HIV no Brasil que ainda ocorre, em sua maioria, nos indivíduos do gênero masculino (7).

Observamos em nosso estudo o predomínio da população não-branca em relação às demais. Estes dados provavelmente refletem a proporção de pessoas não-brancas menos favorecidas financeiramente, desempregadas e que habitam as zonas de bolsões de pobreza onde a hanseníase é endêmica (105). Os dados do DATASUS (7), mostram que na população portadora do HIV do estado do Rio de Janeiro, entre os anos de 2003 a 2006, existia um discreto predomínio da população não-branca (52%) sobre a branca. Dados do IBGE dizem que 55,2% da população geral do Rio de Janeiro é branca; porém mostra que a população de não-brancos tem renda familiar média de até 02 salários mínimos, 50,8% está desocupada ou desempregada e têm menor escolaridade que os brancos (105).

A hanseníase, por ser uma doença com longo período de incubação, tem sua incidência aumentada com o progredir da idade. A idade média na nossa casuística foi de 38 anos e 78% dos pacientes tinham idades entre 30 e 49 anos. Estes dados são semelhantes aos do Ministério da Saúde no período de 2001 a 2006 na qual a mediana de idade foi de 39 anos, com predomínio de incidência nas terceira e quinta décadas de vida (104). Em outra casuística brasileira com pacientes co-infectados HIV-hanseníase a idade média foi de 36 anos (54).

Dados demográficos semelhantes aos da nossa população como: baixa escolaridade, baixa renda familiar, famílias grandes em moradias com poucos cômodos, habitantes de bairros e comunidades com alta taxa de pobreza e baixa oferta de serviços de saúde; são encontrados nos relatos de Hinrichsen (101) Longo (102). Os municípios do Rio de Janeiro, Nova Iguaçu, São João de Meriti, Belford Roxo, Mesquita e Duque de Caxias, que fazem parte da Baixada Fluminense (procedência de 83% dos pacientes incluídos neste estudo), são os municípios com maior número de casos novos de hanseníase nos últimos anos, (4). Chamamos atenção para o fato que 24,3% da nossa casuística ter histórico de ser contactante intradomiciliar de pacientes com hanseníase.

Em relação aos hábitos pessoais e fatores de risco para o HIV, 52,5% de nossos pacientes tinha história de tabagismo, 37,5% usa ou já usou drogas ilícitas, 66,7% dos homens referem homo/bissexualismo, 2,5% era usuário de droga endovenosa e 7,1% referiu hemotransfusão como fatores de risco para a infecção pelo HIV. O estudo realizado por Pereira em pacientes co-infectados HIV-hanseníase mostrou que 40,9% dos pacientes eram homo/bissexuais, 9,1% tinham histórico de hemotransfusão e 4,5% eram usuários de drogas endovenosas (54). Essa casuística era de 22 pacientes, amostra ainda menor que a apresentada nesse estudo. Quando verificamos os dados da população soropositiva para o HIV e sem hanseníase apresentados no DATASUS para o estado do Rio de Janeiro, observamos que o percentual de casos na categoria homo/bissexual foi de 34,7%, prevalência esta inferior a observada em nossa casuística, apesar da prevalência de UDI de hemotransfundidos ter sido semelhante. Provavelmente, a diferença na categoria homo/bissexual observada nos dados do DATASUS pode ter sido influenciada pela grande população notificada que não continha informações sobre hábitos sexuais (7).

Em relação ao uso de tabaco, não existem estudos que abordem esse aspecto em pacientes com HIV-hanseníase disponíveis na literatura.

A vacina BCG é tida como um fator protetor da hanseníase e de formas graves de tuberculose (meningite e disseminada) em crianças (106, 107). Surpreendeu-nos o fato que apenas 27,8% de nossa casuística possuía marca vacinal de BCG. No estudo de Düppre e colaboradores a prevalência de cicatriz vacinal na população de contactantes de hanseníase foi de 64%, valor muito superior ao observado por nós. (108). Não foi possível definir pelos prontuários, quantos pacientes tomaram a vacina e não fizeram cicatriz de quantos efetivamente nunca tomaram a BCG; o que pode ter contribuído para a baixa ocorrência de cicatriz vacinal observada.

As avaliações clínicas e histopatológicas foram utilizadas em mais de 90% dos casos para o diagnóstico da hanseníase em nosso estudo. O diagnóstico foi definido pela avaliação clínica em quatro casos: três casos apresentaram biópsia inespecífica ou inconclusiva e um caso, apesar do diagnóstico histopatológico descrever um aspecto compatível com a forma MB, o tratamento foi orientado pelo aspecto clínico das lesões que eram compatíveis com a forma PB de hanseníase.

Na nossa coorte o teste de Mitsuda foi positivo em 71,9% das formas paucibacilares predominantemente na forma clínica BT e em 22,2% das formas multibacilares em forma clínica BB. Sampaio e colaboradores observaram em 1.995 e 2.000, em coorte de co-infectado HIV- hanseníase, anergia *in vivo* e *in vitro* aos antígenos do *M. leprae*, independente da forma clínica de hanseníase apresentada pelos pacientes. No estudo de Sampaio, as formas PB em reação hansênica concomitante à aplicação / leitura do teste, mostraram fraca positividade no teste Mitsuda. Aventou-se então, a hipótese de que a positividade à lepromina pudesse ter sido induzida pela produção de IFN- γ associada à reação hansênica (55). Nossos dados contrariam essa hipótese, pois todos os 10/22 pacientes Mitsuda positivo que não apresentaram reação hansênica no momento da aplicação/ leitura do teste, eram paucibacilares da forma clínica BT. Os demais pacientes encontravam-se em reação tipo I no momento da aplicação/ leitura do teste. Em casuística de Nery e colaboradores com 169 pacientes MB HIV-negativo (20), todos apresentavam teste de Mitsuda negativo. Podemos sugerir, portanto, que nos nossos pacientes co-infectados HIV-hanseníase, a positividade ao teste de Mitsuda não foi definida

exclusivamente pela existência de reação hansênica neste momento, mas tal ocorrência pode ter contribuído para a alta positividade dos casos PB e para a surpreendente positividade de dois casos MB.

Em nossa população de co-infectados HIV-hanseníase, 78% apresentaram formas paucibacilares de hanseníase, sendo BT a forma clínica em 68,3% dos casos. Apresentava critérios de AIDS no momento do diagnóstico da hanseníase 90,2% da nossa casuística, porém apenas 48,6% dos pacientes com indicação de terapia anti-retroviral a faziam neste momento. Tais dados são similares a casuística de co-infectados HIV-hanseníase de Pereira e colaboradores (54) e estão de acordo com os vários relatos de casos publicados na literatura (46, 53). Na população em geral, as formas MB são discretamente mais prevalentes que as demais, variando entre 50 a 55% (4, 101, 102, 103, 104).

Todos os casos determinados como formas PB de hanseníase foram tratados com PQT-PB, durante um período médio de 194 dias. Todos os casos determinados como formas MB de hanseníase foram tratados com PQT-MB, em média durante 356 dias. Houve cura da hanseníase em 100% dos casos que completaram a PQT, e não foram observadas recaídas ou recidivas. Ocorreram três casos de abandono do tratamento e um caso de óbito durante a terapêutica da hanseníase. Nossos dados estão em acordo com a literatura, que apresenta índices similares de cura na população em geral quando utilizam o mesmo esquema de tratamento para hanseníase empregado em HIV-negativos (53, 54).

As reações hansênicas são episódios inflamatórios agudos ou subagudos de descontrole imunológico, que podem acontecer em qualquer momento durante o curso da hanseníase e não têm fatores precipitantes conhecidos. Encontramos em nossa casuística um predomínio de reação tipo I tanto nas formas PB quanto nas formas MB. Discriminadas por forma clínica de hanseníase, a reação tipo I ocorreu em 53,6% dos BT, 100% dos BB, 75% BL e no único caso de NP. Os dois casos de LL apresentaram reação tipo 2 na forma de ENH. Sampaio e colaboradores descreveram em 1.995 o acompanhamento de 11 pacientes co-infectados HIV-hanseníase com um caso de reação reversa em paciente BT e dois episódios de ENH em forma BL (55). Vários artigos tentam relacionar o início da terapia anti-retroviral potente (HAART) e a elevação súbita das contagens de linfócitos CD4+, ao surgimento do sintoma da hanseníase ou ao deflagrar da reação hansênica. (54, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76). Em nossa casuística parece haver uma relação temporal em

09 casos de reação tipo I com o início do HAART (14 a 100 dias após o início do HAART). Cinco casos de reação tipo 1 e um de ENH aconteceram em pacientes com critério definidor de AIDS, porém sem uso de qualquer medicação anti-retroviral, concordando com relatos de Trindade que nem sempre a reação hansênica está associada a IRS (77).

Em nosso trabalho a reação hansênica tipo I foi mais comum na fase pré-tratamento com PQT (68,8%). O ENH apresentou-se em 01 caso pré e outro pós-tratamento da hanseníase. Esse resultado difere dos relatos de Nery e colaboradores que observaram a ocorrência da maioria das reações hansênica no curso da PQT e até um ano após a cura da hanseníase (20,21).

O controle dos quadros reacionais na hanseníase é uma urgência médica visto que podem levar a graves conseqüências de deformidade, morbidade e incapacidade. Seu manejo baseia-se no uso de anti-inflamatórios e corticosteróides em doses imunossupressoras por longo tempo. Alguns autores sugerem que a frequência destas reações seja aumentada em portadores do HIV, em especial da reação tipo 1. Entretanto, tal associação ainda não foi devidamente demonstrada dada a raridade dos casos de co-infecção HIV-hanseníase (46, 54). Em nosso grupo, 19/21 casos de reação tipo 1 foram tratados com corticoterapia. O tempo médio de tratamento até a resolução, nas formas PB foi de 227 dias e nas formas MB de 235 dias. Alguns indivíduos apresentaram mais de 01 episódio de reação no curso do tratamento da hanseníase. O tempo de corticoterapia foi similar nos dois grupos mesmo quando considerada a terapia imunossupressiva em doses maiores que 0,5 mg/ kg/ dia. Não há na literatura, dados comparáveis que afirmam o tempo médio de corticoterapia para o controle da reação hansênica.

A infecção pelo HIV tem como característica uma imunodepressão progressiva que favorece a ocorrência de outras patologias infecciosas e não infecciosas listadas como doenças definidoras de AIDS (23). O HAART foi uma das maiores conquistas nas últimas duas décadas pois controlando a replicação do HIV, melhora-se a imunodeficiência, reduzindo a morbimortalidade conseqüente à ocorrência de doenças oportunistas nos pacientes com AIDS (24, 25, 109). O uso da HAART diminui a incidência de infecções oportunistas, mas têm um efeito menos evidente na incidência de TB, uma vez que esta

doença também ocorre com maior frequência em pacientes soropositivos para o HIV sem déficit imunitário importante (30).

Na nossa casuística observamos a ocorrência das doenças definidoras de AIDS do período entre o diagnóstico até o final do tratamento da hanseníase. A patologia mais prevalente durante esse período foi a TB com quatro casos, seguida pela neurotoxoplasmose e pneumocistose cada uma delas com dois casos e um caso de isosporíase. O uso de TARV precedeu o diagnóstico das infecções oportunistas em 07 casos, sendo que cinco destes faziam uso de HAART. Consideramos que a ocorrência dessas doenças foi baixa, visto o número total de pacientes que não usavam TARV no momento do diagnóstico de hanseníase e já apresentavam critério de AIDS. A TB foi a doença definidora de AIDS nos dois únicos pacientes que não estavam em uso de TARV. Um óbito por TB foi observado em paciente que estava em tratamento para TB há 06 meses com E-III e já fazia uso de HAART.

A corticoterapia é uma intervenção frequentemente indicada nos casos de reação hansênica, principalmente na reação tipo 1 (20, 21). Sua utilização, principalmente em doses imunossupressivas, é bastante temida pelo risco potencial de induzir o surgimento de infecções que aumentem a morbimortalidade associada ao HIV. Em nossa casuística não foi observado aumento de ocorrência de doenças oportunistas de forma geral. Entretanto, algumas comorbidades associadas à AIDS tais como doenças virais, bacterianas e parasitárias, tiveram um decréscimo significativo em sua ocorrência durante o período de corticoterapia, diferente do esperado por nós visto que na maioria dos casos (19/23) este tratamento foi superior a 01 mês, com média de uso de 214 dias. Alguns relatos antigos de uso de corticoterapia em soropositivos para o HIV ocorreram na era pré-HAART com o intuito de reduzir o processo inflamatório associados às doenças oportunistas com resultados favoráveis associados inclusive ao prolongamento da sobrevida (99, 100). Existem poucos dados avaliando este tipo de intervenção em HIV-positivos, exceto nos casos de IRS, pneumocistose e de tuberculose de serosas, que são utilizados em períodos mais curtos.

Em revisão sistemática sobre o uso de corticoterapia como adjuvante da terapia anti-tuberculose em casos de TB pulmonar, Smego e Ahmed encontraram que o uso da corticoterapia adjuvante proporcionava resolução mais rápida das lesões radiológicas e

cicatrização de cavitações pulmonares, sem interferir na depuração de bacilos do escarro ou na ocorrência de recaídas de TB (110).

Sreeramareddy e colaboradores apresentaram dois casos de TB em pacientes com hanseníase após uso de corticoterapia para tratamento de reações hansênicas (111). Entretanto em nosso estudo apenas 01 paciente, com TB disseminada fazia uso prévio de corticoterapia no momento do diagnóstico da TB. Este paciente teve seu uso descontinuado durante a terapia anti-tuberculosa e faleceu tendo como uma das causas *mortis* a TB. Os demais pacientes usaram prednisona concomitantemente ao tratamento anti-tuberculose e evoluíram com cura clínica da mesma.

A TB é a doença indicadora de AIDS mais freqüente no Brasil e a principal causa de morte nestes pacientes (12, 13). Em nossa casuística foram diagnosticados 10 casos de TB, sendo 05 casos antes, 04 durante e 01 após a PQT. A distribuição dos casos de co-infecção HIV-TB, no período pré-diagnóstico da hanseníase, foi homogênea ao longo dos três anos que antecederam o diagnóstico da hanseníase; enquanto o único caso pós-PQT ocorreu cinco anos e sete meses após a cura da hanseníase.

A incidência de TB no período durante o tratamento da hanseníase, ou seja, durante a tri-infecção, foi maior que o dobro do período pré-hanseníase e 20 vezes maior que o período pós-PQT. Apesar destes dados não serem estatisticamente significativos, pois os intervalos de confiança se confundem, consideramos que esta diferença é importante visto que a falta de significância estatística poderia ser explicada pelo número pequeno de observações. No estudo de Rolla e colaboradores realizado no IPEC com pacientes com AIDS com linfometria CD4 menor que 100 células, a incidência de TB foi de 2,075 por 1.000 pessoas/mês (109); valor menor que os encontrados em nossos estudos nos períodos pré-PQT, pré-diagnóstico de hanseníase e durante a PQT, porém maior que o encontrado no período pós-PQT. Estes dados sugerem que apesar dos grupos dos dois estudos serem heterogêneos e parcialmente comparáveis, parece ter havido algum fator protetor que impediu a ocorrência da TB no período pós cura da hanseníase. Muitos dos nossos pacientes iniciaram a TARV após o diagnóstico de hanseníase, que por muitos médicos fora encarada como doença oportunista, e isso certamente contribuiu para reduzir a incidência de TB no período pós-PQT. Outro fator que também possa ter auxiliado na baixa incidência

de TB pós-PQT é o uso intermitente de rifampicina na dose de 600mg/ mês, que faz parte da PQT.

Em nossa pesquisa todos os pacientes que apresentaram TB durante a PQT, exceto um, tiveram a forma disseminada. Nenhum dos pacientes tinha descrito, no prontuário, a história de vacinação por BCG. Três dos quatro pacientes, não possuíam cicatriz vacinal de BCG e um caso não continha dados. Apenas um dos casos tinha histórico de contato com paciente bacilífero para *M. tuberculosis*.

Três dos quatro casos de TB realizaram o PPD. Curiosamente dois dos três casos de TB disseminada tinham PPD maior que 10mm. Nenhum destes pacientes fez uso quimioprofilaxia com isoniazida. O teste tuberculínico foi positivo em 46,6% dos pacientes HIV- hanseníase incluídos neste estudo, no momento do diagnóstico da hanseníase.

A quimioprofilaxia é um tratamento de eficácia conhecida há muitos anos na prevenção da ocorrência de TB, principalmente na população infectada pelo HIV (79). Entretanto, os dados nacionais mostram que esta prática é pouco utilizada no Brasil como um todo. Um estudo recente realizado no Rio de Janeiro, mostrou uma proteção significativamente maior quando a isoniazida foi utilizada em pacientes tratados com HAART (37).

O tratamento da TB foi feito com E-I em três dos quatro casos, por seis meses e todos que o utilizaram obtiveram cura ao final. O único paciente que utilizou o E- III (por hepatotoxicidade associada ao E-I) faleceu ao 6º mês de tratamento anti-TB, tendo como causa *mortis*: TB disseminada, osteomielite e neurotoxoplasmose.

Um detalhamento maior dos casos de tuberculose não foi possível, pois estes casos foram acompanhados em outras unidades básicas de saúde fora da FIOCRUZ.

A ocorrência de comorbidades não-infecciosas na coorte estudada não mostrou nenhuma tendência visto que a patologia mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica com 02 casos. Observamos prevalência de 20% de anticorpos anti-HCV positivo, o que não foi observado com relação à hepatite B. Dados Brasileiros de Santos, São Paulo, Espírito Santo e Pará mostram proporção semelhante de positividade do anti-HCV em portadores de HIV (16 – 21,8%), predominantemente em usuários de drogas endovenosas, diferente dos dados relacionados ao estado do Rio de Janeiro (112, 113, 114 e 115).

Após avaliar o estado imunológico do paciente até o momento do diagnóstico da hanseníase observou-se que apesar da grande maioria (90,2%) dos pacientes apresentarem critérios de AIDS ($CD4 \leq 350$ células e ou história prévia ou atual de doença oportunista), somente 51,4% dos pacientes com indicação de terapia anti-retroviral o faziam neste momento; sendo 7/9 MB e 11/32 PB.

Os quatro pacientes portadores do HIV sem critérios de AIDS, apresentavam formas PB de hanseníase, dois com formas BT e dois com formas HI. Três casos apresentaram escassez de achados característicos de hanseníase no exame histopatológico, sendo a forma de hanseníase definida pela avaliação clínica. Na literatura não há dados similares para comparação.

CAPÍTULO 7

7.1 CONCLUSÕES GERAIS

1. Esta casuística foi caracterizada pelo predomínio de homens com a forma clínica de hanseníase BT (PB).
2. A ocorrência de reações hansênicas foi mais elevada nestes pacientes do que em pacientes não-infectados pelo HIV e as reações tipo 1 foram controladas em todos os casos com corticoterapia.
3. A história de vacinação para o BCG efetiva, com cicatriz vacinal, em nossa casuística foi abaixo do esperado na literatura e este pode ser um fator de risco importante para hanseníase a ser explorado em pacientes portadores do HIV.
4. A ocorrência das doenças oportunistas durante a PQT foi baixa e parece não ter sido influenciada pelo uso da corticoterapia.
5. Durante o tratamento da hanseníase a incidência de TB foi de 13,8 casos (IC: 0,27 – 27,31) por 1.000 pessoas/ mês, no período pré-diagnóstico da hanseníase foi de 5,37 casos (IC: 0,94 – 9,80) por 1.000 pessoas/ mês, no período pré-tratamento da hanseníase foi de 5,05 casos (IC: 0,62 – 9,48) por 1.000 pessoas/ mês e no pós-tratamento da hanseníase foi de 0,5 casos (IC: 3,93 – 4,93) por 1.000 pessoas/ mês. A incidência de TB no período durante a PQT foi maior que o dobro do período pré-hanseníase e pré-PQT e 20 vezes maior que o período pós-PQT.
6. Apesar da comprovada redução na incidência de TB após a introdução da TARV em pacientes com AIDS, supomos que o uso intermitente de rifampicina na dose de 600mg /mês possa também ter contribuído com a baixa ocorrência de TB no período pós-PQT.

7. A forma disseminada de TB foi a mais freqüente entre todos os pacientes que apresentaram TB durante a PQT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes P, Bloch A, Davidson P, Snider D. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1644-50.
2. Low N, Pfluger D, Egger M, study SHC 1997. Disseminate *Mycobacterium avium* complex disease in the Swiss HIV cohort study: increasing incidence, unchanged prognosis. *AIDS* 11: 1165-1171.
3. Bartley PB, Allworth AM, Eisen DP. *Mycobacterium avium* complex causing endobronchial disease in AIDS patients after partial immunerestoration. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:1132-36
4. DATASUS Brasil 2006, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.- Hanseníase - Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 2001 – 2006 (Fonte: MS/SVS, SES, PNEH e SINAN).
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?hans/hanswuf.def>. Acessado em 11/10/07.
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal 2006-2010.
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseniase_plano.pdf. Acessado em 17/10/2007.
6. UNAIDS/WHO. 2006 Report on the global AIDS epidemic
http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp. Acessado em 17/10/2007.
7. DATASUS Brasil 2006, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - AIDS - Distribuição de casos confirmados, segundo o período de diagnóstico e local de residência, por Unidade Federada. Brasil, 1980 – 2006. (Fonte: MS/SVS; SES e SINAN a partir de 1980 com dados consolidados até 30/06/2006).
<http://www.aids.gov.br/cgi/deftohtm.exe?tabnet/br.def>. Acessado em 11/10/07.
8. Girardi E. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration *CID* 2005; 41:1772-82.
9. Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, Van Helden PD 1999. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 341(16): 1174-1179.

10. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340:367–73.
11. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008- Documento preliminar 7ª.edição. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007.207
<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B548A9DE7-BF4B-45A1-BC4D-4ADB04833528%7D/Consenso%202008%20-%20V3.pdf>. Acessado em -01/03/08.
12. DATASUS Brasil 2006, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - Tuberculose (todas as formas) - Demais doenças de notificação compulsória – Tuberculose - Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada. Brasil, 2001 – 2006 (Fonte: MS/SVS, SES e SINAN).
<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet>. Acessado em 11/10/07.
13. WHO. Country Profiles on Tuberculosis – Brazil 2006.
http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/bra.pdf. Acessado em 17/10/2007.
14. Luna-Herrera, J., P. Arce-Paredes, et al. Antibodies to phenolic glycolipid-I and sulfatide-I in leprosy and tuberculosis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64(3): 327-9.
15. Grosskinsky, C. M., W. R. Jacobs, Jr., et al.. Genetic relationships among *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, and candidate leprosy vaccine strains determined by DNA hybridization: identification of an *M. leprae*-specific repetitive sequence. *Infect Immun.* 1989;57(5): 1535-41.
16. Chaussinand, R. Apropos of the theory concerning the antagonism between tuberculosis and leprosy *Sem Hop* .1961;37: 2304-7.
17. Chaussinand, R. Some Observations Concerning the Theory of Antagonism between Tuberculosis and Leprosy. *Acta Trop.*1964;1: 82-7.
18. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(3)373-382.
19. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia de Controle da Hanseníase – 1ª edição – Brasília 2002. 90 p. – Série Cadernos de Atenção Básica, nº10. Série ^a Normas e Manuais técnicos; nº 111).
20. Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Vieira LMM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos a poliquimioterapia. *An Bras de Dermatol.* 1999;74(1):27-33.

21. Nery JAC, Sales AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MC, Machado AM. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática. *An Bras de Dermatol* 2006;81(4):367-375.
22. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico AIDS DST Ano III nº 01 - 01ª à 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a julho de 2006 - Novembro de 2006 – ISSN 1517 1159.
<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B6B12D137-92DF-4CF5-A35A-482AED64CBC0%7D/BOLETIM2006internet.pdf>. Acessado em 11/10/07.
23. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças 2004. Série Manuais n.º 60, 56 pg. www.aids.gov.br/.../%7B2A9F7D1C-093E-4A04-8380-84ED432964A5%7D/criterios.pdf. Acessado em 11/10/07.
24. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119–29.
25. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362: 22–29.
26. Dworkin MS, Fratkin MD. *Mycobacterium avium* complex lymph node abscess after use of highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. *Arch Intern Med* 1998; 158:1828.
27. Cabie A, Abel S, Brebion A, et al. Mycobacterial lymphadenitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:812–13.
28. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005; 19:1201–6.
29. Serra, F. C., D. Hadad, et al. Immune reconstitution syndrome in patients treated for HIV and tuberculosis in Rio de Janeiro. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(5):462-5.
30. Collins KR, Quiñones-Mateu ME, Toossi Z, Arts EJ. Impact of Tuberculosis on HIV-1 Replication, Diversity and Disease Progression. *AIDS Rev* 2002; 4:165-176.
31. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 361–73.
32. Lawn SD, Bicanic TA, Macallan DC. Pyomyositis and cutaneous abscesses due to *Mycobacterium avium*: an immune reconstitution manifestation in a patient with AIDS. *CID* 2004; 38: 461–63.

33. WHO. Global Tuberculosis Control - surveillance, planning, financing - WHO Report 2007. Geneva, Switzerland, 2007. Acessado em 17/10/2007.
34. Ministério da Saúde, II Consenso Brasileiro de Tuberculose – Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004.
35. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose – Do ambulatório à enfermaria – 2ª edição.
36. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, Vicaut E, Lagrange H, Sereni D, Autran B. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV- co-infected patients. *AIDS* 2006, 20:F1-F7.
37. Golub, J. E., V. Saraceni, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Aids*. 2007;21(11):1441-8.
38. Blum L, Ogougbemy M, Flageul B, et al. Epidemiological study of HIV seroprevalence in a leprosy patient population in Senegal. *Acta Leprol* .1992;8(1):35-41.
39. Hussain T, Kulshreshtha K, Sengupta U, et al. HIV seroprevalence in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2000;68(1):67-9.
40. Hussain T, Sinha S, Katoch VM, et al. Seroprevalence of HIV infection among leprosy patients in Agra, India: trends and perspective. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2005;73(2):93-9.
41. Leonard G, Sangare A, Hugon J, et al. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy in African countries and Yemen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3(11):1109-13.
42. Meeran K. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy and tuberculosis in rural Zambia. *BMJ* 1989; 298: 364–65.
43. Borgdorff MW, van den BJ, Chum HJ, et al. HIV-1 infection as a risk factor for leprosy; a case-control study in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61: 556–62.
44. Van den Broek J, Chum HJ, Swai R, et al. Association between leprosy and HIV infection in Tanzania. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1997; 65: 203–10.
45. Moses AE, Adelowo KA, Ajayi BB. Prevalence of HIV-1 infection among patients with leprosy and pulmonary tuberculosis in a semiarid region, Nigeria. *J R Soc Health* 2003; 123: 117–19.

46. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DNJ. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 350–360.
47. Andrade VL, Avelleira JC, Marques A, et al. Leprosy as cause of falsepositive results in serological assays for the detection of antibodies to HIV-1. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991; 59: 125–26.
48. Andrade VL, Moreira AT, Regazzi Avelleira JC, et al. Prevalence of HIV1 in leprosy patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Leprol* 1997; 10: 159–63.
49. ShivRaj L, Patil SA, Girdhar A, et al. Antibodies to HIV-1 in sera from patients with mycobacterial infections. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1988; 56: 546–51.
50. Murray KA. Syphilis in patients with Hansen’s disease. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 50: 152–58.
51. Harboe M. Rheumatoid factors in leprosy and parasitic diseases. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988; 75: 309–13.
52. Gonzalez-Abreu E, Rodriguez ME, Perez J, et al. PGL-I antibody in HIV infected patients. *Lepr Rev* 1993; 64: 275–76.
53. Nery JAC, Sampaio EP, Sarno EN et al. M. Leprae-HIV co-infection: pattern of immune response in vivo and in vitro. *Indian J Lepr* 2000; 72(2)155-67.
54. Pereira GA, Stefani MM, Araujo Filho JA, et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* coinfection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 679-84.
55. Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JAC, et al. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus infected individuals. *Infect Immun* 1995; 63: 1848–54.
56. Sampaio EP, Duppre NC, Nery JAC et al. Development of Giant Reaction in Response to PPD Skin Test in Lepromatous Leprosy Patients. *Int J Lepr* 1993; 61(2):205-13.
57. Sampaio EP, Oliveira RB, Warwick-Davies J, et al. T cell-monocyte contact enhances tumor necrosis factor-alpha production in response to *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis* 2000; 182:1463–72.
58. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Lepr Rev* 2005; 76:14–34.

59. Moran CA, Nelson AM, Tuur SM, et al. Leprosy in five human immunodeficiency virus-infected patients. *Mod Pathol* 1995; 8: 662–64.
60. Olivares LM, Pizzariello GE, Benetucci J, et al. Lepromatous leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62: 295–96.
61. Khanolkar-Young S, Rayment N, Brickell PM, et al. Tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. *Clin Exp Immunol.* 1995;99:196–202.
62. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev* 2000;71:318–24.
63. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. *Lepr Rev.* 2000;71:309–17.
64. Gebre S, Saunderson P, Messele T, et al. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev* 2000; 71: 338–43.
65. Bwire R, Kawuma HJ. Human immunodeficiency virus and leprosy type 1 reactions, nerve damage and steroid therapy: “a case report”. *Lepr Rev* 1993; 64: 267-269.
66. Bwire R, Kawuma HJ. Leprosy, Kaposi’s sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome in two African patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 559.
67. Bwire R, Kawuma HJ. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:315-16.
68. Kemper, C. Leprosy revealed with HIV treatment. *AIDS Alert.* 2007;22(7):80.
69. Kar, H. K. and P. Sharma. Does concomitant hiv infection has any epidemiological, clinical, immunopathological and therapeutic relevance in leprosy? *Indian J Lepr.* 2007;79(1):45-60.
70. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e5–e6.
71. Visco-Comandini U, Longo B, Cuzzi T, et al. Tuberculoid leprosy in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:881–83.

72. Pignataro P, Rocha AS, Nery JA, et al. Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:408–11.
73. Couppié P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol* 2004; 140:997–1000.
74. Singal A, Mehta S, Pandhi D. Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV seropositive leprosy patient. *Lepr Rev* 2006;77: 76-80.
75. Kaur, V. and G. Singh. Iris in an HIV seropositive leprosy patient. *Lepr Rev*. 2006;77(4):386.
76. Martiniuk, F., S. D. Rao, et al. Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-positive persons. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(9):1438-40.
77. Trindade, M. A., N. Y. Valente, et al. Two patients coinfecting with *Mycobacterium leprae* and human immunodeficiency virus type 1 and naive for antiretroviral therapy who exhibited type 1 leprosy reactions mimicking tKar, H. K. and P. Sharma. Does concomitant HIV infection have any epidemiological, clinical, immunopathological and therapeutic relevance in leprosy? *Indian J Lepr*. 2007;79(1):45-60.
78. OMS, 2005. 10º Relatório Anual da OMS para Estudo, Planejamento e Financiamento do Controle da Tuberculose Global.
79. Selwyn P, Hartel D, Lewis V, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-50.
80. Raviglione M, Harries A, Msika R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in África. *AIDS* 1997; 11(suppl B):S115-S123.
81. Goletti D, Weissman D, Jackson R, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996; 157:1271-8.
82. Toossi Z, Johnson J, Kanost R, et al. Increased replication of HIV-1 at sites of *Mycobacterium tuberculosis* infection: potential mechanisms of viral activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:1-8.
83. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch C, et al. Impact of tuberculosis on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 123:233-8.
84. Toossi Z, Sierra-Madero J, Blinkhorn R, Mettler M, Rich E. Enhanced susceptibility of blood monocytes from patients with pulmonary tuberculosis to productive infection with HIV type 1. *J Exp Med* 1993; 177:1511-6.

85. Toossi Z, Xia L, Wu M, Salvekar A. Transcriptional activation of HIV by *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:324-30.
86. Whalen C, Horsburgh C, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of HIV infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129-135.
87. Whalen C, Nsubuga P, Okwera A, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000; 14:1219-28
88. Nambuya A, Sewankambo N, Mugerwa J, Goodgame R, Lucas S. Tuberculous lymphadenitis associated with HIV in Uganda. *J Clin Pathol* 1988; 41:93-6.
89. Law K, Jagirdar J, Weiden M, Bodkin M, Rom W. Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1377-84.
90. Zhang M, Gong J, Iyer D, Jones B, Modlin R, Barnes P. T cell cytokine responses in persons with tuberculosis and HIV infection. *J Clin Invest* 1994; 94:2435-42.
91. Pape J, Jean S, Ho J, Hafner A, Johnson W. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342:268-72.
92. Nigam P, Dubey AL, Samuel KC, et al. The association of leprosy with pulmonary tuberculosis. *Lepr India* Jan 1979; 51(1):65-73.
93. Kumar B, Kaur S, Roy SN, et al. Concomitant occurrence of leprosy and tuberculosis – a clinical, bacteriological and radiological evaluation. *Lepr India* Oct 1982; 54(4):571-5.
94. Glaziou P, Cartel JL, Grosset JH, et al. Tuberculosis and leprosy patients detected between 1902 and 1991 in French Polynesia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* Jun1993; 61(2): 199-204.
95. Srilakshmi MA, Amit H, Pais N et al. Concomitant infection with pulmonary tuberculosis and lepromatous leprosy. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 528-9.
96. Agarwal DK, Mehta AR, Gupta RK et al. Coinfection with leprosy and tuberculosis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1720-1.
97. Arora VK, Johri A. Reactivation of tuberculosis and leprosy in an HIV positive case. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 237–38.

98. Delobel P, Launois P, Djossou F, Sainte-Marie D, Pradinaud R. American Cutaneous Leishmaniasis, Lepromatous Leprosy, and Pulmonary Tuberculosis Coinfection with Downregulation of the T-helper1 Cell Response. *CID* 2003; 37:628-33.
99. Hinrichsen SL, Pinheiro MRS, Danda DM et al. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002. *Ana Bras Dermatol.* 2004;79(4):413-421.
100. Longo JDM, Cunha RV. Perfil clínico-epidemiológico dos casos de hanseníase atendidos no Hospital Universitário em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, de janeiro de 1994 a julho de 2005. *Hansenologia Internationalis ILSL.* 2006:31(1). Acessada em 01/03/08. <http://www.ilsl.br/revista/index.php/hi/article/viewFile/14/12>.
101. Aquino DMC, Caldas AJM, Silva AAM, Costa JML. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(1):57-64.
102. Ernesto IMR, Maria LWRO, Ana LB et al. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil, 2001 -2006. <http://www.paho.org/portuguese/ad/dpc/cd/painel-bra.pdf>. Acessado em 29/02/2008.
103. PME Cor ou Raça –Setembro 2006 – Comunicação Social em 17/11/2006. IBGE. http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impresao.php?id_noticia=737. Acessado em 29/02/2008.
104. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al.. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics*, 1995; 96(1): p. 29-35.
105. Colditz GA, Brewer, TF, Berkey CS, Wilson M E, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994; 271(9): p. 698-702.
106. Duppre NC, Sarno EN et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Rev Trop Med Hyg.* 2008 (in press).
107. Gadelha AJ, Accacio N, Rolla VC et al. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2002;44(4):179-186.
108. Kilby, J. M., P. B. Tabereaux, et al. Effects of tapering doses of oral prednisone on viral load among HIV-infected patients with unexplained weight loss. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13(17):1533-7.
109. McComsey, G. A., C. C. Whalen, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15(3): 321-7.

110. Smego RA , Ahmed N. A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(3):208-213.
111. Sreeramareddy CT, Menezes, RG, Kishore PJ. Concomitant age old infections of mankind - tuberculosis and leprosy: a case report. *Med Case Reports.* 2007;1:43.
112. Caseiro MM et al. Prevalência de marcador para vírus da hepatite C(anti-HCV) em pacientes infectados pelo HIV-1 em 6 municípios da Baixada Santista, São Paulo I: XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Aracajú (SE).*Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:P-112.
113. Motta TQR, et al. Prevalência e Fatores de Risco para a infecção com o Vírus da Hepatite C em pacientes infectados com o HIV em Vitória, Espírito Santo. *Rev.Soc.Bras. Med. Trop.*, V.37: Suppl 1, P-069, 2004.
114. Mendes-Correia MCJ, Barrone A.A, Guastini C. Hepatitis C virus Seroprevalence and Risk Factors among Patients with HIV Infection. *Rev Inst Med Trop S. Paulo.*2001;43(1):
115. Monteiro M.R.C.C., et al. Prevalência e Fatores de Risco para hepatite C entre portadores do HIV na cidade de Belém, Pará - Amazônia Brasileira . *Ver Soc Bras Med Trop.* 2003;36:Suppl 1, P-053, 2003.

ANEXOS

Anexo A

Termo de Compromisso e Responsabilidade

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Viviane de Oliveira Coelho, coordenadora do projeto intitulado “Incidência de Tuberculose em Indivíduos Co-infectados HIV-Hanseníase”, comprometo-me a manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Viviane de Oliveira Coelho

Anexo B

Protocolo de Coleta de Dados

Data da revisão:

- Data do diagnóstico de hanseníase:
- Data do fim do acompanhamento:
- Alta, Óbito, Abandono: [] (0=Não, 1=Sim) Data (alta, óbito ou abandono):

REVISÃO DE PRONTUÁRIO

1) IDENTIFICAÇÃO:

Nome:

Prontuário IPEC:

Registro no ASA:

2) DADOS PESSOAIS:

Endereço residencial:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefone:

Tel.celular:

Profissão:

Ocupação:

Local:

Data de nascimento:

Naturalidade:

No RJ há quanto tempo?

Sexo: [] 1=Masc. 2=Fem.

Cor: [] 1=Branco 2=Negro 3=Pardo 4-Outros

Situação conjugal: [] 1=Casado / Acompanhado 2=Não casado

Renda familiar: [] 0 = Sem renda 1 = 0 - 3 S.M. 2 = 3 - 5 S.M. 3 = > 5 S.M.

Sabe ler/escrever: [] 0=Não 1=Sim

Escolaridade: [] 0= Analfabeto 1=Alfabetizado 2=1º grau incompleto

3=1º grau completo 4=2º grau incompleto 5=2º grau completo 6= 3º grau incompleto

7=3º grau completo)

Situação habitacional: [] 1=Alvenaria 2=Madeira 3=Outros

Nº de cômodos: (não considerar banheiro) []

Nº de moradores: (excluir o paciente) []

3) HISTÓRIA SOCIAL: (0=Não, 1= Sim)

Fuma [] Já fumou [] Carga tabágica [] maços/ano OBS: _____

Usa drogas ilícitas inalatórias: [] Usa drogas ilícitas venosas: [] OBS: _____

Etilista [] Alcoolismo [] OBS: _____

4) **FATORES DE RISCO PARA HIV:** (0=Não, 1=Sim)

Uso de drogas IV []	Compartilhamento de seringas []
Uso de outras drogas não injetáveis []	Homo/bissexualismo []
Transfusão sanguínea [] Data/local:	Contato sexual (múltiplos) []
Relações sexuais sem preservativo []	Acidente de trabalho []

5) **HISTÓRIA VACINAL E CONTATOS:** (0=Não, 1= Sim)

- BCG []
 - Hepatite B [] Doses: _____
 - Contato com tuberculose []
 - Contato com hanseníase []
- Cicatriz da BCG []
completa (mínimo de 03 doses) []

6) **HANSENÍASE:**

Data do Diagnóstico:

Diagnóstico Clínico:

Diagnóstico Histopatológico:

Tratamento: []PQT-PB []PQT-MB

Data de início: Data Término:

Reação: [] (0=Não, 1=RR, 2=ENH, 3=Neurite)

Nº dose da 1ª reação []

Nº de episódios reacionais durante o tratamento []

Mitsuda [] (0=Não Realizado, 1=Negativo, 2=Positivo): _____ mm

I.B.Inicial: I.B.Final: I.B.Lesão:

G.I.Inicial: G.I.Final:

7) **HIV:**

Data do Diagnóstico do HIV:

Uso de Drogas anti-retrovirais: [] (0=Não, 1=Sim) Data do Início:

Tratamentos Anteriores até o diagnóstico de hanseníase:

Valores de CD4 e Cargas Virais até o diagnóstico de hanseníase:

NOME: _____ REG. ASA: _____ REG. IPEC: _____

EXAMES DE IMAGEM (RX, TC, RNM) E LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS OUTROS

DATA	RESULTADO

