
POTENCIAIS IMPLICAÇÕES DA CO-INFECÇÃO HIV E *Mycobacterium leprae* EM SAÚDE PÚBLICA

Luiz Carlos Silva Souza,¹ Celina Maria Turchi Martelli,² Joaquim Caetano de Almeida Netto,² Mariane Martins de Araújo Stefani³ e Ledice Inácia de Araújo Pereira⁴

RESUMO

Neste trabalho são revisadas as evidências sobre a interação entre a infecção pelo HIV/aids e a hanseníase em consonância com os programas de controle e o desenvolvimento de pesquisas nas duas últimas décadas. São apresentadas hipóteses e questões suscitadas pelo possível efeito da co-infecção pelo HIV e *Mycobacterium leprae* alterar o curso de cada infecção/doença e desenvolver casos mais graves. Aspectos relacionados à interação adversa entre as terapêuticas padronizadas, quando aplicadas simultaneamente para ambas infecções/doenças, e as implicações na vacinação BCG nos países em desenvolvimento são também examinados. A interação entre aids e tuberculose foi usada como exemplo de uma bem conhecida interação biológica entre infecção pelo HIV e doenças infecciosas e para traçar um paralelo com outras micobactérias. A compreensão das interações entre infecção pelo HIV e *Mycobacterium leprae* permanece de importância primária para implementar prevenção e tratamento com bases científicas nos programas de saúde pública.

UNITERMOS: Co-infecção HIV/aids e *Mycobacterium leprae*. HIV/aids. Hanseníase. Micobactérias.

1 Aluno do Curso de Mestrado em Medicina Tropical, área de concentração Medicina Tropical, do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG)

2 Profs. Titulares do Departamento de Medicina Tropical, Saúde Coletiva e Dermatologia (DMTSCD) - IPTSP - UFG

3 Prof. Titular do Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia Geral - IPTSP - UFG

4 Prof. Adjunto do DMTSCD - IPTSP - UFG.

Endereço para correspondência: Rua Delenda Rezende de Melo esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário. Caixa Postal 131, CEP 74605-050, Goiânia, GO.

Recebido para publicação em 27/09/99.

Vol. 28 (2): 139-164 jul-dez. 1999

INTRODUÇÃO

Desde o início da epidemia de aids, no começo da década de 80, o impacto potencial da interação biológica entre o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e co-infecções bacterianas, parasitárias ou virais vem sendo amplamente discutido, no contexto dos países desenvolvidos e em desenvolvimento (17, 18, 27, 50, 59, 80, 111, 141). Entre as micobacterioses associadas à infecção pelo HIV, destacam-se as infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* e pelo *Mycobacterium avium-intracellulare*, que aumentaram em incidência e gravidade (9, 14, 30, 36, 116).

Em relação à tuberculose, há evidências de que a epidemia de HIV é o maior fator de risco associado ao aumento do número de casos de tuberculose no mundo. A presença de tuberculose, enquanto co-fator infeccioso na aids, tende a ocorrer precocemente no curso da imunossupressão, afetando o curso desta afecção e encurtando a sobrevida dos pacientes (9, 17, 34, 100, 107, 137). Atualmente, em países endêmicos para infecção pelo *M. tuberculosis*, como no Brasil, esta associação entre aids e tuberculose vem exigindo intensa articulação dos programas de controle de ambas as doenças (91, 110).

Desde o primeiro relato de caso de hanseníase associada à infecção pelo HIV (71), foram levantadas inúmeras questões sobre as possíveis conseqüências desta interação, do ponto de vista epidemiológico e de implicações na progressão dessas infecções/doenças (65, 81, 141, 148). Entre as hipóteses formuladas, a imunodeficiência da aids poderia, do ponto de vista individual, causar: a) aumento da incidência de casos multibacilares de hanseníase e, conseqüentemente, aumento da transmissão da infecção pelo *M. leprae* na população; b) aumento dos casos paucibacilares pela redução do período de incubação da hanseníase e, portanto, progressão mais rápida da infecção para doença; c) alteração do prognóstico evolutivo da hanseníase e/ou do HIV/aids; d) aumento dos episódios de eritema nodoso (ENL) bem como da gravidade desta manifestação aguda da hanseníase. Em termos epidemiológicos, especulava-se sobre o potencial da interação entre hanseníase e HIV/aids em alterar o padrão endêmico da hanseníase em países que ainda apresentam alta/média endemicidade, como no Brasil e em outros países da África e Ásia (89, 135, 141, 148).

Estas hipóteses levantadas na década de 80, período inicial da epidemia de aids, eram de difícil avaliação, tanto do ponto de vista clínico quanto epidemiológico, particularmente pela curta sobrevida dos pacientes de aids. Atualmente, o tratamento anti-retroviral disponível, inegavelmente, tem aumentado a sobrevida dos pacientes com aids, possibilitando o aparecimento das manifestações clínicas da hanseníase após o longo período de incubação da infecção pelo *M. leprae*, bem como a recrudescência dos casos tratados e com alta por cura (81, 93, 124, 125, 138, 147).

Em decorrência do moderno tratamento para a infecção pelo HIV surge ainda a possibilidade de interações medicamentosas entre os anti-retrovirais e as drogas da poliquimioterapia da hanseníase, especialmente a rifampicina, de forma similar ao que ocorre com as recomendações no tratamento da tuberculose. Essas interações medicamentosas podem induzir reações adversas de toxicidade e/ou redução da eficácia das drogas anti-retrovirais dos esquemas terapêuticos padronizados para os pacientes HIV/aids (30, 109, 128). A tendência universal de uso das drogas anti-retrovirais cada vez mais precoce no curso da infecção pelo HIV aumenta a probabilidade de existirem pacientes com hanseníase e infecção pelo HIV necessitando de intervenção medicamentosa concomitante. Adicionalmente, a prevenção da tuberculose e hanseníase, através da vacina BCG intradérmica, bem como os ensaios dessa vacina em andamento, vem sendo motivo de debates diante da expansão da aids (21, 47, 49, 118).

A presente revisão tem como objetivo apresentar um breve histórico e critérios de definição de casos para hanseníase e para infecção pelo HIV/aids, avaliar as evidências acumuladas sobre a interação *M. leprae* e HIV/aids, bem como identificar algumas perspectivas de investigação que permitam melhor compreensão do assunto. Embora haja uma extensa literatura sobre os mecanismos de imunomodulação das duas infecções/doenças, este tipo de abordagem está fora do escopo desta revisão.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (aids) é a mais grave apresentação clínica da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e foi primeiramente reconhecida em 1981 quando foram notificadas ocorrências anormalmente altas de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi em homens jovens, homossexuais, previamente saudáveis, em Nova York, Los Angeles e São Francisco. A posterior demonstração de casos entre pessoas com hemofilia, receptores de transfusão de sangue/derivados, usuários de drogas injetáveis heterossexuais e seus parceiros sexuais sugeriu que um agente transmissível fosse a causa primária da doença (2, 31, 76, 114).

Em 1983 foi isolado o agente etiológico, um retrovírus citopático, hoje chamado Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que produz uma progressiva diminuição do número e da função dos linfócitos T CD4⁺ acarretando comprometimento da imunidade celular, sendo a aids a manifestação clínica deste processo caracterizada pelo surgimento de infecções e/ou neoplasias oportunistas (10, 45, 53).

Os portadores de infecção pelo HIV podem apresentar um prolongado e variável período de incubação, geralmente estipulado em 5 a 10 anos, com enorme replicação viral. Neste período, o acompanhamento

laboratorial, com mensurações periódicas do nível dos linfócitos T CD4⁺ e quantificação da carga viral, permite a introdução ou modificação de esquemas terapêuticos com prolongamento do período de infecção assintomática. Nos pacientes de aids a quimioterapia anti-retroviral tem possibilitado estender cada vez mais, e com qualidade, a sobrevida (87, 106, 122, 155).

A epidemia de aids no Brasil teve o seu início nos primeiros anos da década de 80 e, conforme dados da Coordenação Nacional de DST/aids, foram notificados mais de 145.000 casos até novembro de 1998 (90). A incidência de aids para o ano de 1986 foi de 0,9 casos/100.000 habitantes e, em 1996, atingiu 12,5 para cada 100.000 habitantes. A unidade federada com maior número é São Paulo, com 70.211 casos acumulados desde o início da epidemia. O grupo etário mais acometido é o grupo de 20 a 44 anos, que corresponde a 82% do total de casos (90).

O aumento dos casos de aids entre as mulheres caracteriza-se como uma das principais tendências atuais da epidemia no Brasil. Em 1983 a razão entre homens e mulheres foi de 17/1; para o ano de 1997, são registrados dois casos em homens para um em mulheres. O total de casos distribui-se por todas as 27 unidades federadas e em 2.912 municípios, caracterizando um avanço da epidemia para o interior do País nos últimos anos. Apesar dos 2.912 municípios com pelo menos um caso de aids diagnosticado, 81% dos casos da doença ainda se concentram em 100 municípios, entre eles 22 capitais de Estados (90).

Goiás notificou casos em 102 dos seus 242 municípios e é considerado área de média endemicidade de aids pelo Ministério da Saúde, com um coeficiente de incidência em torno de 6%. Observa-se que, a exemplo do que ocorre no País, há tendência de disseminação do HIV e da aids, no Estado, entre os heterossexuais, principalmente as mulheres, bem como um avanço espacial da epidemia para novos municípios (86).

Considera-se caso de aids aquele que atende a um dos critérios a seguir, em indivíduos com 13 anos de idade ou mais:

I – Critério CDC modificado - Evidência laboratorial da Infecção pelo HIV (métodos ELISA, IFI, Western-blot ou PCR) + diagnóstico de determinadas doenças indicativas de aids ou evidência laboratorial de Imunodeficiência (CD4 < 350 células/mm³);

II – Critério Rio de Janeiro/Caracas - Evidência laboratorial de infecção pelo HIV + somatório de pelo menos 10 pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças;

III – Critério Excepcional CDC - Ausência de evidência laboratorial da infecção pelo HIV + diagnóstico definitivo de determinadas doenças indicativas de Imunodeficiência;

IV – Critério Excepcional Óbito - Menção de aids em algum campo da Declaração de Óbito + investigação epidemiológica inconclusiva;

V – Critério Excepcional Complexo Relacionado à aids (ARC) + óbito - Paciente em acompanhamento, apresentando ARC (candidíase oral e/ou testes cutâneos de hipersensibilidade tardia negativos ou três ou mais seguintes com duração igual ou maior que um mês: linfadenopatia generalizada, febre, astenia, sudorese noturna, perda de peso > 10%) (33).

Entre as doenças consideradas oportunistas e indicadoras de Imunodeficiência estão incluídas a tuberculose e outras micobacterioses (*M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. xenopi*, *M. bovis*, *M. chelonae*, por exemplo), porém não a hanseníase (36, 66, 159).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HANSENÍASE

O agente etiológico causador da hanseníase, *Mycobacterium leprae*, foi descrito em 1873 por G.A. Hansen (bacilo de Hansen), sendo historicamente considerado a primeira bactéria identificada como causadora de doença no homem (120). A hanseníase tem sido referida como uma das doenças mais antigas da humanidade. Durante o século XIV, a endemia atingiu o seu pico na Europa, com a existência de leprosários para isolamento dos doentes. A expansão da hanseníase no continente americano é atribuída aos colonizadores, nos séculos XVI e XVII. O declínio da prevalência da hanseníase ocorreu na Europa antes do advento do tratamento efetivo pela sulfona e seus derivados no início da década de 40, e foi atribuído às mudanças socioeconômicas e ambientais ocorridas com a revolução industrial (61). Em períodos anteriores à quimioterapia moderna, um contingente de doentes crônicos, com manifestações clínicas de longa duração, apresentava por vezes graves mutilações de face e extremidades. Esta característica da doença em produzir deformidades e incapacidades físicas, aliada à falta de tratamento eficaz e de conhecimento dos mecanismos de transmissão na hanseníase, serviu para manutenção do estigma e exclusão social durante muitos séculos.

A hanseníase é ainda considerada um problema de saúde pública em 32 países (que possuem população acima de 1 milhão de habitantes e taxa de prevalência acima de um caso por 10.000 habitantes). No início de 1998, mais de 800.000 casos estavam registrados para tratamento no mundo todo, porém a maioria desses casos está concentrada em 16 países da Ásia, África e América Latina. Seis países (Índia, Brasil, Indonésia, Bangladesh, Myanmar e Nigéria) contribuem com 90% dos casos. Atualmente, a Índia congrega o maior número de doentes de hanseníase do mundo (cerca de 70% do total, com prevalência de 5,3 casos/10.000 habitantes) e na América Latina o Brasil é considerado o país de alta endemicidade (prevalência de 4,3/10.000 habitantes e cerca de 10% do número global de doentes) (157). Vale ressaltar que a frequência da doença e o seu padrão de distribuição geográfica variam enormemente entre os subgrupos populacionais, tanto em nível nacional,

quanto regional e local (49, 78, 99). O Estado de Goiás registrou, em 1997, 3.384 casos novos de hanseníase, apresentando prevalência de 7,29 casos/10.000 habitantes e sendo classificado como área hiperendêmica (136).

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intracelular, que afeta especialmente a pele e os nervos periféricos (82, 88, 129). A imunidade protetora para a bactéria intracelular tem sido há longo tempo reconhecida como dependente de mecanismos de regulação da imunidade celular (CMI). O nível de imunocompetência celular do paciente é decisivo para definição da forma clínica apresentada pelo paciente (22, 51, 104, 146). Admite-se que uma proporção de indivíduos infectados pelo *M. leprae* possa apresentar infecção subclínica, sem evoluir para doença clinicamente manifesta ou ainda apresentar lesão única com possibilidade de cura espontânea (64).

A hanseníase é considerada um paradigma para infecções intracelulares e de doença espectral (37). A resposta imune mediada por células (CMI) desempenha um papel chave na imunidade protetora e na imunopatogenia da doença (22, 32, 69, 104). O linfócito T CD4⁺ é a principal célula da resposta imune celular e pode se diferenciar em duas subpopulações distintas, conforme as citocinas por elas produzidas e pela função efetora desencadeada (22, 32, 51, 104, 144, 160). A subpopulação CD4⁺TH-1 produz interleucina 2 (IL-2) e interferon gama, promovendo a ativação da resposta imune celular e a produção de reativos intermediários de oxidação, como reativos intermediários do oxigênio (ROI) e do nitrogênio (RNI), elementos fundamentais para a destruição bacilar no interior dos macrófagos. A subpopulação CD4⁺TH₂, através da produção das interleucinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, está envolvida no desenvolvimento de resposta imune humoral, protegendo contra patógenos extracelulares, não tendo papel protetor na hanseníase. Uma terceira subpopulação de células CD4⁺, conhecida como TH₀, parece representar células mais indiferenciadas que não apresentam um perfil restrito de produção de linfocinas, e seu papel na hanseníase permanece por ser demonstrado (22, 69, 104).

Na forma tuberculóide da hanseníase, localizada em um dos pólos do espectro, há predomínio de ativação dos linfócitos CD4⁺TH₁, com o paciente exibindo lesões localizadas, baixa carga bacilar e formação de granulomas bem definidos. No outro pólo, virchowiano ou lepromatoso, ao contrário, existe deficiência de resposta imune celular, alta carga bacilar, disseminação da doença para vísceras e tecido nervoso e alta produção de anticorpos, refletindo a ativação dos linfócitos CD4⁺TH₂. Entre estas formas polares situam-se as formas instáveis, com ampla variação clínica. A hanseníase borderline ou dimorfa pode adquirir características que a aproximam da forma tuberculóide (BT) ou da lepromatosa (BL) ou simplesmente situar-se no meio do espectro (BB). Desta forma, o espectro clínico da hanseníase depende da potencialidade de resposta imune celular do

hospedeiro ao parasita e exterioriza o perfil imunológico do paciente pela ativação preferencial da subpopulação de linfócitos CD4⁺TH₁ e/ou CD4⁺TH₂ (51, 104, 144).

A hanseníase pode, ainda, cursar com manifestações agudas chamadas de reações, as quais acarretam substancial morbidade, possibilidade de hospitalização e dificuldade no manuseio clínico do paciente. Tais reações podem ser categorizadas em: a) Reação reversa (RR), ou reação Tipo I - é considerada uma resposta do tipo hipersensibilidade retardada, dependente de CMI, aos antígenos bacilares, aparecendo com piora das lesões cutâneas preexistentes e acompanhada de neurite e sintomas sistêmicos; b) Eritema nodoso (ENL), ou reação Tipo II - que sugere um evento produzido por deposição de complexo antígeno-anticorpo e, portanto, anticorpo dependente, também apresentando manifestações sistêmicas. Embora essas reações sejam objeto de diversas investigações clínicas e laboratoriais, sua patogênese não está ainda elucidada (51, 130, 144).

O critério de definição de caso de hanseníase recomendado pela WHO, adotado pela maioria dos países e normatizado no Brasil, é o seguinte: é considerado um caso de hanseníase uma pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais e sintomas da doença, com ou sem confirmação bacteriológica do diagnóstico e requerendo quimioterapia.

Sinais e sintomas:

- a) lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade;
- b) acometimento de nervo(s), espessamento neural;
- c) baciloscopia positiva (94).

Neste tipo de definição, pacientes que concluíram o tratamento são considerados curados e não mais um caso de hanseníase.

Os casos de hanseníase são classificados operacionalmente, com finalidade de tratamento, em lesão única com alteração de sensibilidade, sem envolvimento de tronco nervoso, paucibacilares (PB), casos com duas a cinco lesões de pele e/ou apenas um tronco nervoso acometido e, finalmente, casos multibacilares (MB) com mais de cinco lesões de pele e/ou mais de um tronco nervoso acometido. A baciloscopia de linfa, quando disponível, deve ser usada como exame complementar para a classificação dos casos em PB ou MB. Baciloscopia positiva indica hanseníase multibacilar independentemente do número de lesões (94).

Tem sido geralmente adotada, para fins de pesquisa, a classificação de Ridley e Jopling, da década de 60 (117), baseada em critérios histopatológicos: I) TT (tuberculóide); II) BT (borderline tuberculóide); III) B (borderline); IV) BL (borderline lepromatosa); V) L (lepromatosa) e VI) I (indeterminada). No Brasil, a definição de caso de hanseníase é clínica, levando-se em conta o número de lesões de pele e o comprometimento de nervos, com baciloscopia positiva ou não.

Atualmente a terapêutica na hanseníase varia de um dia para lesão única, seis meses para pacientes paucibacilares a um ano para pacientes multibacilares. A implantação universal da poliquimioterapia de curta duração e esquema de doses fixas vem produzindo queda da prevalência global da hanseníase, sendo considerada um dos maiores avanços em termos de saúde pública no controle da hanseníase (157). No contexto da interação hanseníase e infecção pelo HIV ainda está por se avaliar o efeito do encurtamento da terapia específica na cura da hanseníase.

A vacina BCG intradérmica vem sendo utilizada no programa nacional de imunização na infância na prevenção da tuberculose e, em alguns países, em contactantes de pacientes com hanseníase. Há evidências que esta vacina é tão ou mais efetiva na prevenção da hanseníase que da tuberculose nos diferentes ensaios clínicos e estudos de caso-controle conduzidos em diferentes continentes (15, 46, 119). No entanto, a variabilidade da eficácia do BCG, na prevenção da hanseníase e tuberculose entre diferentes populações, permanece inexplicável, embora postule-se que diferentes variações genotípicas da vacina BCG poderiam explicar essa variabilidade na eficácia (11, 47). Também não há dados sobre a duração da proteção da vacina BCG, tanto na hanseníase quanto na tuberculose. Como o BCG vem sendo administrado pelos programas de controle nos últimos 20 ou 30 anos, torna-se atualmente possível estudar a duração do efeito do BCG administrado na infância na redução da incidência da hanseníase em adultos.

No Brasil, as normas do programa nacional de hanseníase recomendam a vacinação de contatos intradomiciliares, excluindo-se os casos sabidamente HIV positivos. Neste contexto, a manutenção desta indicação vem sendo motivo de debate, diante do aumento dos casos de infectados pelo HIV na população. Há evidências em investigações realizadas na Venezuela, no Brasil, em Malawi e em Burma que doses repetidas da vacina BCG aumentam o efeito protetor contra hanseníase (15, 49, 77). Atualmente, encontra-se em andamento um ensaio preventivo, conduzido em escolares em diferentes Estados brasileiros, com o objetivo de avaliar a eficácia de uma segunda dose da vacina BCG nestas duas infecções/doenças (Ministério da Saúde – comunicação). O Comitê de Especialistas, reunido no último Congresso Internacional de Hanseníase (Beijin, 1998), recomendou a vinculação das pesquisas de hanseníase e tuberculose, nos seus aspectos imunológicos, de uso da vacina e relativos a novas drogas (49).

Interessante observar que a pandemia de infecção pelo HIV/aids reproduziu no seu início muitos dos aspectos de preconceito e discriminação gerados pela hanseníase em épocas anteriores (131, 142, 161). No entanto, é espantosa a diferença entre os dois agravos no que se refere ao acúmulo de conhecimentos e implementação destes no tratamento dos pacientes ao longo do tempo. Descrito no início da década de 80 o agente etiológico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, em curto espaço de tempo

avolumaram-se estudos sobre a infecção pelo HIV/aids. Os avanços científicos da biologia celular e molecular, imunologia, epidemiologia e clínica permitiram, em menos de duas décadas, identificar diferentes subtipos virais, quantificar os linfócitos e a viremia, possibilitando a compreensão da biologia viral e dos mecanismos de interação nesta infecção (43, 45, 62, 143). Atualmente este arsenal de exames laboratoriais sofisticados vem sendo incorporado no dia-a-dia do atendimento em saúde pública para critério de diagnóstico e monitoramento da moderna quimioterapia anti-retroviral, melhorando o prognóstico clínico desta retrovírose e aumentando o tempo de sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, embora ainda sem perspectiva de cura (42, 72, 87, 113, 122, 143).

O impacto da epidemia de aids mudou o perfil de morbidade e de mortalidade na maioria dos países, além de se constituir num marco científico na infectologia e epidemiologia neste final de século. Em contrapartida, nestas duas últimas décadas, o enfoque na hanseníase, do ponto de vista de saúde pública, tem sido o da eliminação, entendida como meta programática de redução da prevalência para 1 caso por 10.000 habitantes (157). Esta estratégia vem sendo implementada nos países endêmicos, através da detecção de casos, utilizando-se critérios clínicos e laboratoriais simplificados e com administração de esquemas terapêuticos de curta duração (156). Embora os avanços científicos sobre os mecanismos de imunomodulação para bactérias intracelulares sejam notáveis para compreensão dos fenômenos relacionados ao espectro clínico e prognóstico da hanseníase (51, 104), esses conhecimentos ainda não se reverteram em aplicações na prática clínica.

INTERAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO HIV E DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, COM ÊNFASE NAS INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS

Desde o reconhecimento da aids, no início dos anos 80, ficou claro que a variedade de doenças oportunistas ocorria devido a um profundo comprometimento do sistema imune. A anormalidade primária identificada é uma significativa perda de linfócitos T CD4⁺ (106, 121). Uma vez que o linfócito CD4 desempenha papel-chave na regulação de virtualmente toda resposta imune, sua depleção resulta em um prejuízo da função imune como um todo, tornando o paciente sujeito a variadas doenças oportunistas, infecciosas ou neoplásicas. O comprometimento imunológico parece, em geral, ser contínuo e progressivo, e as conseqüentes manifestações oportunistas irão variar conforme a idade, sexo, raça, localização geográfica, tipo de vírus circulante e sua variabilidade genética, co-infecções, mecanismo de aquisição da infecção, acesso e aderência do paciente ao acompanhamento

médico e uso dos medicamentos para a infecção pelo HIV (12, 50, 62, 80, 112, 134, 151, 158).

No Brasil, a neoplasia oportunista mais comumente registrada, quando da notificação do caso de aids, em maiores de 12 anos de idade, é o Sarcoma de Kaposi; entre as doenças infecciosas são mais frequentes, pela ordem, pneumonia pelo *P. carinii*, candidíase, tuberculose pulmonar/extra pulmonar, toxoplasmose cerebral e o herpes zoster. Em menores de 12 anos, linfoma é a neoplasia mais notificada, enquanto as doenças infecciosas oportunistas mais ocorrentes são as infecções bacterianas de repetição/múltiplas, otite/sinusite crônica ou de repetição, pneumonia por *P. carinii*, tuberculose e candidíase (90).

Infecções por micobactérias estão associadas com alterações na imunidade celular e são descritas como associadas à infecção pelo HIV desde o surgimento da epidemia, destacando-se a tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) e, entre as chamadas micobactérias atípicas, a infecção pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* (14, 36, 159). A resposta imune celular aos antígenos micobacterianos tem um papel crucial em determinar o curso final do combate entre o organismo infectante e o hospedeiro (115, 124).

É fato reconhecido o impacto da infecção pelo HIV no aumento do número de casos de tuberculose. Nos Estados Unidos, a tendência de declínio dos casos notificados de tuberculose no período de 1953 a 1984 foi dramaticamente revertida com o aumento de casos de infecção pelo HIV (9, 28, 29, 60). Em países endêmicos de tuberculose vem aumentando progressivamente o número de casos de tuberculose diagnosticados em infectados pelo HIV em acompanhamento clínico. Adicionalmente a taxa de positividade para anticorpos anti-HIV em pacientes admitidos para tratamento de tuberculose vem apresentando uma tendência crescente (13, 16, 34, 38, 39).

A tuberculose pode apresentar-se meses ou anos antes de outras manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV e pode atingir indivíduos aparentemente imuno competentes, refletindo a maior virulência do *M. tuberculosis* comparativamente aos outros potenciais patógenos oportunistas. Estima-se que, no ano 2000, 14% dos casos de tuberculose ativa no mundo serão atribuídos à infecção pelo HIV (116, 137).

A interação entre o HIV e *M. tuberculosis* pode acarretar: a) reativação de infecção latente no portador de HIV; b) reinfeção exógena pelo *M. tuberculosis*, e c) casos de tuberculose na população em geral devido ao contato com bacilíferos HIV positivos (34, 75). Estudos mostram que a maioria dos casos de tuberculose em pessoas com infecção pelo HIV representa reativação de infecção prévia. Nos países em desenvolvimento, a maioria dos adultos com co-infecção tuberculose/HIV provavelmente foi infectada primeiro pelo *M. tuberculosis*, o que sugere a predominância de

casos associados ao HIV resultantes de reativação antes que de infecção primária. Por outro lado, tem se demonstrado que portadores do HIV, especialmente aqueles em estágio avançado da infecção, podem sofrer reinfeção exógena por cepa diferente, até mesmo com aumentado risco de rápida progressão da tuberculose (9, 39, 116, 133, 137).

Nos estágios iniciais da infecção pelo HIV o quadro clínico da tuberculose é similar àquele visto em não-portadores do HIV. Em estágios mais avançados, incluindo a aids, predomina o envolvimento extrapulmonar, embora o comprometimento pulmonar com tosse produtiva e baciloscopia positiva do escarro seja ainda comum (34). Apesar da evolução clínica da tuberculose no paciente HIV+ progredir mais rapidamente em função da deficiência imune, em geral a eficácia do esquema contra tuberculose é comparável à dos pacientes HIV negativos (35, 108, 140). Embora ligado a outros fatores e anteceder a epidemia de aids, deve também ser destacado, como resultado da interação HIV/tuberculose, o incremento do número de casos de tuberculose resistentes a duas ou mais drogas tuberculostáticas, incluindo a rifampicina e a isoniazida, a chamada TB-MDR (55, 58, 92).

Comprometimento sistêmico pelo *M. avium-intracellulare* vem sendo relatado com maior frequência à medida que aumentam as possibilidades de sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV; entretanto é baixa a incidência de infecção pelo *M. kansasii*, *M. xenopi* e outras micobactérias atípicas. Tal fato pode refletir as dificuldades estruturais para diagnóstico mas, parece, pode também indicar diferença na distribuição dessas espécies no meio ambiente e as conseqüentes oportunidades para contato (18, 154).

Considerando-se que a via de transmissão do *M. leprae* é também inalatória, parece provável que o aumento do pool de infectados pelo HIV possa aumentar a possibilidade de interação entre as duas doenças. O potente efeito do HIV no sistema imune, a complexidade da relação parasita – hospedeiro na hanseníase e a pouca informação disponível acerca da história natural de pacientes co-infectados tornam essa área fértil para investigação (89).

Estudos experimentais em macacos rhesus infectados pelo SIV, retrovírus similar ao HIV-2, sugerem comprometimento da resposta imune ao *M. leprae* que poderia aumentar a susceptibilidade à co-infecção (56, 57).

Diversos estudos têm relatado possíveis relações clínicas e/ou epidemiológicas entre a hanseníase e a infecção pelo HIV/aids, avaliando a infecção pelo HIV como fator de risco para hanseníase através da determinação da prevalência de infecção pelo HIV nos pacientes com diagnóstico de hanseníase. Da mesma forma, a evolução clínica da hanseníase bem como recidivas ou possíveis modificações do seu padrão clínico têm sido motivo de relatos (4).

Países hiperendêmicos para hanseníase e de alta prevalência para infecção pelo HIV vêm relatando casos de interação entre essas duas doenças (20, 26, 52, 65, 68, 73, 95, 103, 123, 132, 149, 150).

Em área de alta endemicidade para hanseníase e baixa prevalência de infecção pelo HIV, autores já chamavam a atenção para a existência dessa interação no Brasil (127). Em outras regiões do país também já foi descrita essa interação (3, 138).

O Quadro 1 apresenta um sumário dos rastreamentos sorológicos para HIV em pacientes de hanseníase, e de estudos de caso-controle para avaliar a infecção pelo HIV como fator de risco para hanseníase. Na maioria dos estudos de triagem a prevalência do HIV é similar aos valores encontrados na população em geral, sugerindo que pacientes com hanseníase não se constituem num subgrupo com risco aumentado de desenvolver infecção pelo HIV, ao contrário do que se observa nos pacientes com tuberculose. O único estudo de coorte que analisa sobrevida dos pacientes com hanseníase e HIV não confirma a hipótese de que a infecção pelo HIV levaria a mais freqüentes e sérias complicações nos pacientes com hanseníase, incluindo as reações, nem mostrou aumento de letalidade conseqüente à interação *M. leprae*/HIV (150).

O Quadro 2 apresenta o relato de casos de co-infecção do *M. leprae* mais HIV. Diferentes aspectos são abordados nestes relatos: a) reativação da hanseníase clínica em pacientes com aids (6, 147); b) reação tipo II grave e sugestões sobre o aumento da incidência deste tipo de reação (3, 101); c) uso de corticosteróides nos processos reacionais e suas potenciais implicações como indutores de piora da imunossupressão conseqüente à infecção pelo HIV (19, 24, 153). O caso relatado por Silva descreve a gravidade desta interação, em que a infecção pelo HIV pareceu afetar de forma adversa o curso da hanseníase, com o paciente progressivamente deteriorando sua condição clínica e desenvolvendo novas e graves lesões de pele, apesar da terapêutica instituída (138). Ao contrário, nos casos de co-infecção estudados por Sampaio, os resultados sugerem que a infecção pelo HIV não afetou o curso da hanseníase, uma vez que foram formados granulomas bem organizados, com distribuição normal das células CD4⁺ e CD8⁺ na lesão, apesar da grande redução de linfócitos CD4⁺ circulantes, em todos os pacientes co-infectados BT e em dois dos três co-infectados BL (124). Esta ausência de correlação foi também sugerida anteriormente em outro relato de caso (70). Entretanto, em geral, no estudo de caso, há apenas uma representação parcial dos eventos que podem estar ocorrendo neste modelo de co-infecção, tanto na coorte de HIV/aids quanto na coorte de infectados pelo *M. leprae*.

Quadro 1. Estudos da associação entre infecção pelo HIV/aids e hanseníase

Autor/(Ano)/País ^(ref.)	Hanseníase(n) Controles	HIV+/aids	Tipo de Estudo
Saha/(1990)/Índia ⁽¹²³⁾	276 233	Nenhum caso	Caso-controle
Leonard/(1990)/Congo ⁽⁷³⁾	1245 5731	3,5% 1,6%	Caso-controle
Ponnighaus/(1991)/Malawi ⁽¹¹¹⁾	90 351	OR 0,6* (0,1-4,5)	Caso-controle
Orege/(1993)/Kenya ⁽¹⁰³⁾	129 378	OR 1,8 (0,9-3,2)	Caso-controle
Borgdorff/(1993)/Tanzânia ⁽²⁰⁾	93 4161	OR 2.2 (1,0-4,7)	Caso-controle
Kawuma/(1994)/Uganda ⁽⁶⁸⁾	189 481	12,2% 18,3%	Caso-controle
Sekar/(1994)/Índia ⁽¹³²⁾	1019 1004	OR 0,8 (0,2-3,6)	Caso-controle
Sterne/(1995)/Malawi ⁽¹⁴⁵⁾	263 2296	OR não disponível	Caso-controle
Lienhardt/(1996)/Malí ⁽⁷⁴⁾	740 735	1,5% 1,2%	Caso-controle
Van den Broek/ (1997)/ Tanzânia ⁽¹⁴⁹⁾	697 158971	OR 2,5 (2,0-3,2)	Caso-controle
Andrade/(1997)/Brasil – ⁽⁵⁾	1016 78482	OR 0,8 (0,3-1,8)	Caso-controle
Machado/(1998)/Brasil – ⁽⁸³⁾	234 468	Nenhum caso	Caso-controle
Kashala/(1994)/Zaire ⁽⁶⁷⁾	57 500	3,5% 3,6%	Prevalência
Frommel/(1994)/Etiópia ⁽⁵²⁾	644	4,8%	Prevalência
Glaser/(1994)/EUA ⁽⁵⁴⁾	107	Nenhum caso	Prevalência
Jayasheela/(1994)/Índia ⁽⁶⁵⁾	463	0,7%	Prevalência
Munyao/(1994)/Kenya ⁽⁹⁵⁾	96	8,3%	Prevalência
Van den Broek/ (1998)/ Tanzânia ⁽¹⁵⁰⁾	120	7,5%	Coorte

* OR = odds ratio (IC 95%)

Quadro 2. Relatos de casos de associação HIV/aids e hanseníase

Autor/(Ano)/País ^(ref.)	N.º de casos	Hanseníase	HIV Status
Lamfers/(1987)/Holanda ⁽⁷¹⁾	1	BT	aids
Kennedy/(1990)/Holanda ⁽⁷⁰⁾ Naafs/(1994)/Holanda ⁽⁹⁷⁾	1	BL	aids
Vreeburg/(1992)/Zâmbia ⁽¹⁵⁵⁾	10	BB/BT/BL/L	HIV+ e aids ^a
Von Ballestrem/(1992)/Paraguai ⁽¹⁵²⁾	1	BL	HIV+
Blum/(1993)/Senegal ⁽¹¹⁹⁾	2	BL	HIV+ e aids ^b
Bwire/(1993)/Uganda ⁽²⁴⁾	1	BL	aids
Bwire/(1993)/Uganda ⁽²⁵⁾	2	BT e BL	aids
Bwire/(1994)/Uganda ⁽²⁶⁾	26	14 PB/12 MB	HIV+
Olivares/(1994)/Argentina ⁽¹⁰¹⁾	1	L	HIV +
Arora/(1994)/Índia ⁽⁶⁾	1	LL	aids
Almeida/(1994)/Brasil – ⁽³⁾	1	LL	Não definido
Moran/(1995)/EUA ⁽⁹³⁾	5	LL/BT/BL	Não informado
Sampaio/(1995)/Brasil – ⁽¹²⁴⁾	11	3 BL / 8BT	Não informado
Thappa/(1996)/Índia ⁽¹⁴⁷⁾	1	BT	HIV+
Schettini/(1996)/Brasil – ⁽¹²⁷⁾	4	TT/BL/LL	HIV+ e aids ^c
Jacob/(1996)/Índia ⁽⁶³⁾	4	Multibacilares	HIV+ e aids ^d
Sayal/(1997)/Índia ⁽¹²⁶⁾	3	BL/I	HIV+
Silva/(1997)/Brasil – ⁽¹³⁸⁾	1	LL	aids
Arunthathi/(1998)/Índia ⁽⁷⁾	3	BL/BT-BB	HIV+

^a 7 casos de aids e 3 HIV+; ^b 1 caso de aids e 1 caso HIV+; ^c 1 caso de aids e 3 casos HIV+

^d 1 caso de aids e 3 HIV+

Vale ressaltar que essas duas doenças infecciosas apresentam curso crônico, épocas de aquisição das infecções em geral não conhecidas e longo período de latência. Portanto, existem limitações metodológicas para avaliar a multiplicidade de fatores, eventos e intervenções que ocorrem tanto na hanseníase quanto na infecção pelo HIV, dificultando a identificação de subgrupos homogêneos de pacientes cujo estudo permita compreender melhor tal interação. Em termos metodológicos, há necessidade de se obter informações detalhadas do ponto de vista clínico, imunológico, histológico e de antecedentes vacinais e de outras infecções que possibilitem maior entendimento da progressão das duas doenças e seus esquemas terapêuticos e vacinais.

TRATAMENTO DA CO-INFECÇÃO PELO HIV E *M. leprae* – IMPLICAÇÕES NA ASSOCIAÇÃO DE DROGAS

O tratamento de doenças infecciosas utilizando combinação de drogas efetivas é uma estratégia que se mostra capaz de limitar a emergência e a disseminação de patógenos resistentes, pois é bem conhecido que resistência a muitos agentes antibacterianos surge facilmente quando utilizados em monoterapia (1). Na terapêutica da infecção pelo HIV/aids e

das micobacterioses, incluindo a hanseníase, são usados esquemas que compreendem a associação de diferentes drogas por um prolongado período de tempo.

Nenhuma das mais de uma dezena de drogas anti-retrovirais atualmente disponíveis é capaz de curar a infecção pelo HIV, mas, usadas em combinação, reduzem a replicação viral, melhoram o status imunológico, retardam complicações infecciosas e prolongam a vida. A terapia com drogas que inibem as enzimas virais transcriptase reversa e protease está associada com significativo decréscimo na morbidade e mortalidade em portadores do HIV (96, 105). Entretanto, apesar do considerável progresso, a terapêutica anti-retroviral continua a apresentar limitações. As drogas apresentam, em geral, esquemas posológicos inconvenientes, significativos efeitos colaterais e complexas interações droga-droga, o que prejudica a aderência do paciente ao tratamento e compromete sua manutenção e eficácia ao longo da vida. Adicionalmente, um crescente número de pacientes não demonstra resposta sustentada e efeito clínico durável ao esquema empregado (41, 158).

O tratamento da hanseníase utilizando combinação de drogas para prevenir resistência e fazer frente a uma grande população de bacilos guarda estreita semelhança com as bases para o tratamento da tuberculose. Analogamente ao que acontece hoje com a tuberculose, a terapêutica da hanseníase poderá sofrer implicações em consequência da terapia anti-retroviral utilizada nos pacientes portadores de infecção pelo HIV/aids (23, 30, 109, 128).

Atualmente estão disponíveis seis drogas consideradas eficazes no tratamento da hanseníase: rifampicina, dapsona, clofazimina (utilizadas em esquemas de poliquimioterapia), minociclina e ofloxacina (utilizadas no esquema ROM, junto com a rifampicina) (64, 102, 156). A sexta droga, claritromicina, não é padronizada no Brasil para tratamento da hanseníase (94).

A rifampicina é a mais efetiva droga bactericida contra *M. leprae*. Sua atividade microbicida parece maior que a de qualquer outra droga utilizada isoladamente ou em associação no tratamento da hanseníase. Administrada em dose mensal apresenta eficácia praticamente igual à dose diária e com baixa toxicidade. Dapsona e clofazimina apresentam atividade bacteriostática e ação mais lenta. Todos os esquemas de combinação preconizados na hanseníase incluem rifampicina associada a outras drogas, devendo ser administrada por tempo suficiente para a eliminação dos bacilos rifampicina-sensíveis e dos mutantes rifampicina-resistentes (98).

A implementação da poliquimioterapia ou multidrogaterapia (PQT) no tratamento da hanseníase resultou em drástica redução dos casos em registro ativo, isto é, da prevalência da doença, embora ainda não se disponha de evidências sobre seu impacto na redução da transmissão do *M. leprae* e

conseqüentemente declínio da incidência (48, 78). O racional para uso da poliquimioterapia está no conhecimento de que, no início do terapia, o medicamento atua sobre uma população mista de *M. leprae*. Estima-se que possam existir em torno de 10 bilhões de bacilos viáveis presentes em um caso de MH multibacilar do pólo lepromatoso que são sensíveis a rifampicina, dapsona e clofazimina. Por outro lado, cerca de três populações de 10 mil bacilos cada uma seriam resistentes a cada uma dessas drogas. Empregando-se a associação de drogas, incluindo a rifampicina, esta eliminará a curto prazo a maioria dos bacilos, até mesmo os resistentes à dapsona e à clofazimina. Os bacilos viáveis remanescentes sensíveis às três drogas ou resistentes à rifampicina serão eliminados gradualmente em um ritmo mais lento por ação da dapsona e da clofazimina. Os pacientes paucibacilares apresentam menor quantidade de bacilos viáveis (em torno de 1 milhão); considerando a menor probabilidade de ocorrência de resistência primária à dapsona, recomenda-se o seu uso associado à rifampicina em esquema associado de duas drogas. A combinação de três drogas (rifampicina, clofazimina e dapsona) para casos multibacilares e de duas drogas (rifampicina e dapsona) para casos paucibacilares seria suficiente para eliminação dos bacilos viáveis existentes (79, 98).

O esquema-padrão de tratamento para casos multibacilares, preconizado pela Organização Mundial de Saúde e adotado no Brasil, é: Rifampicina 600mg uma vez ao mês, dose supervisionada; clofazimina 300mg uma vez ao mês supervisionada; dapsona 100mg diariamente e clofazimina 50mg diariamente, auto-administradas, com duração de um ano de tratamento. Para a terapêutica dos casos paucibacilares é recomendada a rifampicina 600mg, mensalmente, em associação com a dapsona 100mg, diariamente, por um período de seis meses. Para pacientes paucibacilares e com lesão única, estudos indicam a eficácia do tratamento em dose única de rifampicina 600mg mais ofloxacina 400mg e minociclina 100 mg, o esquema ROM, adotado recentemente no Brasil (8, 84, 94, 139).

O manuseio de pacientes em uso de anti-retrovirais, com aids e tuberculose, é complicado pela interação droga-droga entre a mais importante classe de fármacos antimicobacterianos, as rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina), e duas classes de medicamentos anti-retrovirais, os inibidores da protease (saquinavir, indinavir, ritonavir e nelfinavir) e os inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, nevirapina e efavirenz) (23).

Essas interações medicamentosas resultam principalmente em mudanças no metabolismo dos anti-retrovirais e das rifamicinas decorrentes da indução ou inibição do sistema enzimático do fígado chamado citocromo CYP450 (30). Em geral, os níveis séricos dos inibidores de protease são diminuídos consideravelmente, como resultado da interação droga-droga,

enquanto os níveis das rifamicinas aumentam duas a três vezes acima das concentrações usuais (128).

Indução e inibição de enzimas metabolizadoras são fenômenos dose e tempo dependentes, geralmente reversíveis com a suspensão do uso da droga responsável. A indução enzimática requer uso crônico e é lenta pois depende de aumento na síntese da enzima metabolizadora da droga. Por outro lado, algum tempo pode ser necessário após a suspensão do indutor para o retorno da atividade enzimática ao nível basal (23).

No grupo das rifamicinas, o mais potente indutor do citocromo CYP450 (isoforma CYP3A) é a rifampicina, que produz diminuição dos níveis séricos dos inibidores da protease de 35% a 92%. A atividade antiviral dos inibidores da protease é diretamente proporcional à concentração sérica. O emprego dessas drogas associadas à rifampicina compromete sua utilidade no tratamento da infecção pelo HIV sendo, portanto, contra-indicado (23, 30, 91, 128).

Quanto aos inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, existem diferenças nas suas ações no CYP3A, e o resultado de suas interações com as rifamicinas, particularmente a rifampicina, necessita ser avaliado individualmente. A delavirdina sofre indução de seu metabolismo como acontece com os inibidores da protease. A nevirapina é parcialmente metabolizada pelo CYP3A e é um moderado indutor desse sistema enzimático; sua concentração sofre decréscimo de 37% pela interação com a rifampicina mas não se conhece se uma mudança dessa magnitude tem impacto na ação antiviral da nevirapina. O efavirenz, mais recentemente aprovado, parece interagir com a rifampicina de forma semelhante àquela da nevirapina (23).

A outra classe de agentes anti-retrovirais disponível, os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina e lamivudina), não é metabolizada pelo citocromo CYP450 e, portanto, não interage com as rifamicinas (30).

Não são descritas na literatura implicações da interação de drogas anti-retrovirais com as drogas utilizadas no tratamento da hanseníase. O uso da rifampicina, nos esquemas de poliquimioterapia, não sendo diário, poderia acarretar menor ou nenhuma interferência na ação dos inibidores da protease ou dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. Entretanto, a atividade indutora de enzima da rifampicina não parece reduzir substancialmente quando administrada intermitentemente (23, 44). Adicionalmente, com a significativa melhora que a terapia anti-retroviral tem proporcionado aos portadores de infecção pelo HIV, fica também por se estudar as outras complexas interações que poderão ocorrer quando três ou mais medicamentos com vias metabólicas comuns estiverem sendo administrados a pacientes com maior sobrevida e com doenças concomitantes surgidas em decorrência ou não da infecção pelo HIV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O quadro abaixo sintetiza as potenciais implicações da interação entre as infecções pelo HIV e o *Mycobacterium leprae*:

Quadro 3. Potenciais implicações da co-infecção pelo HIV e *Mycobacterium leprae*

A) Do ponto de vista clínico:	Aumento da incidência de formas multibacilares de hanseníase, acarretando aumento de transmissão do <i>M. leprae</i> ; ^a Aumento dos episódios reacionais, especialmente eritema nodoso, tanto em frequência quanto em gravidade; ^a Aumento de casos T paucibacilares, por redução do período de latência. ^a
B) Quanto às interações medicamentosas:	Interferência na terapêutica anti-retroviral, por dificultar o uso de esquemas mais potentes; ^b Aumento de toxicidade. ^b
C) Em relação à vacina BCG:	Contra-indicação de seu uso em pacientes HIV+ ^b
D) Alterações do cenário epidemiológico:	Importantes em áreas de alta endemicidade de hanseníase e tendência crescente de infecção pelo HIV; ^a Aumento de transmissão do <i>M. leprae</i> pelo maior número de pacientes com formas multibacilares; ^a Mudança do padrão epidemiológico da hanseníase pela diminuição do período de latência. ^a

^a Sem evidências suficientes/hipóteses sob investigação.

^b Considerado consenso nas recomendações dos programas de controle.

Quanto às implicações do ponto de vista clínico, a literatura não oferece evidências suficientes para concluir quanto ao aumento nem à gravidade dos episódios reacionais nos pacientes com HIV/hanseníase. Uma metodologia útil é a avaliação sistemática e o monitoramento dos pacientes portadores de hanseníase dentro da coorte dos infectados pelo HIV. O prognóstico favorável propiciado pelo atual tratamento anti-retroviral oferece a possibilidade de longo acompanhamento desses pacientes, e estudos tipo caso-controle, utilizando marcadores de lesão, por exemplo, poderiam responder às questões pendentes. Não se justificam mais, entretanto, estudos para determinar prevalência de infecção pelo HIV nas coortes de pacientes com hanseníase, pois já está evidenciado que tal prevalência é similar à da população geral (5, 83, 111).

No que se refere à interação medicamentosa, a rifampicina, por ser utilizada mensalmente no tratamento da hanseníase, não parece interferir no metabolismo dos anti-retrovirais nem contribuir com aumento da toxicidade; no entanto, os serviços que acompanham os pacientes devem ficar atentos para a possível ocorrência desses casos.

As implicações relativas ao BCG constituem uma importante questão em Saúde Pública, pois pode trazer como consequência mudanças em

políticas de prevenção aplicadas há décadas (40). A estruturação de serviços de vigilância sentinela em hospitais de referência para portadores do HIV, visando a avaliar os casos incidentes de BCGite, oferecerá importantes informações a esse respeito.

As mudanças no cenário epidemiológico refletem além da situação epidemiológica o componente operacional. Por exemplo, nas últimas duas décadas ocorreram importantes alterações em relação à definição e classificação de caso e esquemas terapêuticos que dificultam a avaliação das séries temporais de hanseníase pré e pós-introdução da aids (85, 141). Será fundamental a integração dos programas de controle de HIV e hanseníase, a exemplo do ocorreu entre HIV e tuberculose, vinculando os sistemas informatizados existentes e fazendo com que os dados coletados sejam utilizados no monitoramento de tendências dessa interação.

SUMMARY

Public health implications for the possible interactions between HIV and *Mycobacterium leprae* infections

In this paper we review the evidences for the interactions between HIV infection and Leprosy in a framework of control programs and research development in the last two decades. We outlined the several hypothesis and questions raised by the possible effects of the co-infection of HIV/AIDS and *Mycobacterium leprae* infection in altering the course of each disease and in the development of more severe cases. Issues related to adverse interaction of the standardized drug therapy when applied simultaneously for both disease/infection and the implications in BCG vaccination in developing countries were also discussed. The interaction between AIDS and Tuberculosis was used as example of well-known scientific biological interaction between HIV infection and infectious disease and to draw some parallel with other Mycobacterias. The comprehension of the interactions between HIV infection and *Mycobacterium leprae* remains of primary importance in order to implement scientifically based prevention and treatment in public health programs.

KEYWORDS: HIV and *Mycobacterium leprae* co-infection. HIV/AIDS. Leprosy. Mycobacterias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alangaden GJ, Lerner S. The Clinical Use of Fluoroquinolones for the Treatment of Mycobacterial Diseases. *Clin Infect Dis*, 25:1213-1221, 1997.
2. Allen JR, Curran JW. Prevention of AIDS and HIV infection: Needs and priorities for epidemiologic research. *Am J Public Health*, 78:381-386, 1988.
3. Almeida AM, Roselino AMF, Foss NT. Leprosy and HIV infection. *Int J Lepr*, 62:133-134, 1994.
4. Andrade V, Santos EM. Hanseníase e Aids. In: Talhari S, Neves RG, eds. Hanseníase. 3.^a ed. Manaus, 87-92, 1997.
5. Andrade VL, Moreira TA, Regazzi JCA, Bayona M. Prevalence of HIV-1 in leprosy patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Lepr*, 10:159-163, 1997.
6. Arora VK, Johri A. Reactivation of tuberculosis and leprosy in an HIV-positive case. *Tuber Lung Dis*, 75:237-238, 1994.
7. Arunthathi S, Ebenezer L, Kumuda C. Reversal reaction, nerve damage and steroid therapy in three multibacillary HIV positive patients. *Lepr Rev*, 69:173-177, 1998.
8. Babu GP, Sudhakar TD, Babu GR. Follow up of leprosy patients with single patch after multidrug therapy. *Indian J Lepr*, 66:119-120, 1994.
9. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider J, D.S. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 324:1644-1650, 1991.
10. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Nugeyre MT, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220:868-871, 1983.
11. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*, 284:1520-1523, 1999.
12. Belanger F, Meyer L, Carré N, Coutellier A, Deveau C, Group SS. Influence of Age at Infection on Human Immunodeficiency Virus Disease Progression to Different Clinical Endpoints: The SEROCO Cohort (1988-1994). *Int J Epidemiol*, 26:1340-1345, 1997.
13. Belo MTCT, Trajman A, Belo Neto E, Teixeira EG, Selig L, Branco MMC. Aspectos clínicos da tuberculose associada à infecção pelo HIV. *J Pneumol*, 22:299-302, 1996.
14. Benson CA, Ellner J. Mycobacterium avium complex infection and AIDS: Advances in theory and practice. *Clin Infect Dis*, 17:7-20, 1993.
15. Bertolli J, Pangi C, Frerichs R, Halloran ME. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccine for preventing leprosy in Yangon, Myanmar. *Int J Epidemiol*, 26:888-896, 1997.
16. Bethlem N. El SIDA y la Tuberculosis en Brasil. *Revista Argentina del Torax*, 50:19-27, 1989.
17. Blanchard A, Montagnier L, Gougeon ML. Influence of microbial infections on the progression of HIV disease. *Trends Microbiol*, 5:326-331, 1997.
18. Blaser MJ, Cohn DL. Opportunistic infections in patients with AIDS: Clues to the epidemiology of AIDS and the relative virulence of pathogens. *Rev Infect Dis*, 8:21-30, 1986.
19. Blum L, Flageul B, Sow S, et al. Leprosy reversal reaction in HIV-positive patients. *Int J Lepr*, 61:214-217, 1993.
20. Borgdorff MW, van den Broek J, Chum HJ, et al. HIV-1 infection as a risk factor for leprosy: a case-control study in Tanzania. *Int J Lepr*, 61:556-562, 1993.
21. Boudes P, Sobel A, Deforges L, Leblac E. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination and HIV infection. *JAMA*, 262:2386, 1989.
22. Britton WJ. Immunology of leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 87:508-514, 1993.
23. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic Implications of Drug Interactions in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Related Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 28:419-30, 1999.
24. Bwire R, Kawuma HJS. Human immunodeficiency virus and leprosy - type I reactions, nerve damage and steroid therapy: 'a case report'. *Lepr Rev*, 64:267-269, 1993.
25. Bwire R, Kawuma HJS. Leprosy, Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome in two African patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 87:559, 1993.
26. Bwire R, Kawuma HJS. Type I reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 88:315-316, 1994.
27. Canning EU. Protozoan infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 84 (Suppl 1):19-24, 1990.
28. Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*, 272:535-539, 1994.
29. CDC. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR*, 38:236-250, 1989.
30. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR*, 47(RR-20):1-58, 1998.
31. Chaisson RE, Volberding PA. Clinical manifestations of HIV infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4.^a ed. New York: Churchill Livingstone, 1217-1253, 1995.
32. Choudhuri K. The immunology of leprosy; unraveling an enigma. *Int J Lepr*. 63:430-447, 1995.
33. CNDST/AIDS. Revisão da Definição Nacional de Casos de Aids em Indivíduos com 13 anos ou mais, para fins de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico AIDS - Semana Epidemiológica 49/97 a 08/98. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
34. Coker RJ, Hellyer TJ, Brown IN, Weber JN. Clinical aspects of mycobacterial infections in HIV infection. *Res Microbiol*, 143:377-381, 1992.
35. Colin DL. Treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *Infect Dis Clin North Am*, 8:399-412, 1994.
36. Collins FM. Mycobacterial disease, immunosuppression, and acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Microbiol Rev*, 2:360-377, 1989.
37. Colston J. Pathogenesis and lesson from leprosy. Abstracts, XVth International Leprosy Congress, Beijing, P.R. China: 103-104, 1998.
38. Dalcomo MP, Kritski AL. Tuberculosis y co-infección por VIH. *Revista Argentina del Torax*, 54:29-34, 1993.
39. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in Sub-Saharan Africa. *JAMA*, 268:1581-1587, 1992.
40. De Cock KM, Binkin NJ, Zuber PLF, Tappero JW, Castro KG. Research issues involving HIV-associated tuberculosis in resource-poor countries. *JAMA*, 276:1502-1507, 1996.
41. Deeks SG. Antiretroviral Agents: The Next Generation. *ACC*, 10:33-40, 1998.
42. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA*, 280:1497-1503, 1998.
43. Dondero TJ, Hu DJ, George JR. HIV-1 variants: yet another challenge to public health. *Lancet*, 343:1376, 1994.
44. Ellard GA, Ellard DR, Allen BW, et al. The bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in two commercially available combined formulations designed for use in the short-course treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 133:1076-1080, 1986.
45. Feinberg MB. Changing the natural history of HIV disease. *Lancet*, 348:239-246, 1996.
46. Fine P. Leprosy and tuberculosis--an epidemiological comparison. *Tubercle*, 65:137-153, 1984.
47. Fine PEM, Rodrigues LC. Vaccination against mycobacterial disease. *Lancet*, 335:1016-1020, 1990.
48. Fine PEM. Reflections on the elimination of leprosy. *Int J Lepr*, 60:71-80, 1992.
49. Fine P. Epidemiology/Transmission/Vaccines. Abstracts, XVth International Leprosy Congress, Beijing, P.R. China: 101-102, 1998.

50. Fleming AF. Opportunistic infections in AIDS in developed and developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 84(Suppl. 1):1-6, 1990.
51. Foss NT. Imunologia. In: Talhari S, Neves RG, eds. *Hanseníase*. 3.ª ed. ed, 97-101, 1997.
52. Frommel D, Tekle-Haimanot R, Verdier M, Negesse Y, Bulto T, Denis F. HIV infection and leprosy: a four-year survey in Ethiopia. *Lancet*, 344:165-166, 1994.
53. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 224:500-503, 1984.
54. Glaser JB, Levis WR, Gruber T, Cabrera A, Poesz BJ. Prevalence of human T cell lymphotropic virus (HTLV) types I and II and human immunodeficiency virus type I among persons with Hansen's disease in New York City. *J Infect Dis*, 170:1007-1009, 1994.
55. Gleissberg V. The threat of multidrug resistance: is tuberculosis ever untreatable or uncontrollable. *Lancet*, 353:998-999, 1999.
56. Gormus BJ, Murphey-Corb M, Martin LN, et al. Interactions between simian immunodeficiency virus and *Mycobacterium leprae* in experimentally inoculated rhesus monkeys. *J Infect Dis*, 160:405-413, 1989.
57. Gormus BJ, Murphey-Corb M, Martin LN, et al. Impaired responses to *Mycobacterium leprae* antigens in rhesus monkeys experimentally inoculated with simian immunodeficiency virus and *M. leprae*. *Lepr Rev*, 69:24-39, 1998.
58. Grange JM, Zumla A. Paradox of the global emergency of tuberculosis. *Lancet*, 353:996, 1999.
59. Griffiths PD. Virus infection in patients with AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 84(Suppl 1):7-8, 1990.
60. Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 15:540-547, 1992.
61. Htoon MT. Leprosy. In: Jamison DT, Mosleuy WH, Measham AR, Babadilha JL, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
62. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, et al. The Emerging Genetic Diversity of HIV. The Importance of Global Surveillance for Diagnosis, Research and Prevention. *JAMA*, 275:210-216, 1996.
63. Jacob M, George S, Pulimood S, Nathan N. Short-term follow up of patients with multibacillary leprosy and HIV infection. *Int. J. Lepr*, 64:392-395, 1996.
64. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet*, 353:655-660, 1999.
65. Jayasheela M, Sharma RN, Sekar B, Thyagarajan SP. HIV infection amongst leprosy patients in South India. *Indian J Lepr*, 66:429-433, 1994.
66. Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus-infected. *Clin Infect Dis*, 28:947-965, 1999.
67. Kashala O, Marlink R, Ilunga M, et al. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell lymphotropic viruses among leprosy patients and contacts: Correlation between HIV- cross-reactivity and antibodies to lipoarabinomannan. *J Infect Dis*, 169:296-304, 1994.
68. Kawuma HJS, Bwire R, Adatu-Engwau F. Leprosy and infection with the human immunodeficiency virus in Uganda; a case-control study. *Int J Lepr*, 62:521-526, 1994.
69. Kemeny M, Peakman M. Immunology - Recent advances. *BMJ*, 316:600-603, 1998.
70. Kennedy C, Lien RAMCA, Stolz E, van Joost T, Naafs B. Leprosy and human immunodeficiency virus infection A closer look at the lesions. *Int J Dermatol*, 29:139-140, 1990.
71. Lamfers EJP, Bastiaans AH, Mravunac M, Rampen FHJ. Leprosy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*, 107:111-112, 1987.
72. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet*, 353:863-868, 1999.
73. Leonard G, Sangare A, Verdier M, et al. Prevalence of HIV infection among patients with leprosy in African Countries and Yemen. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 3:1109-1113, 1990.
74. Lienhardt C, Kamate B, Jamet P, et al. Effect of HIV infection on leprosy: a three-year survey in Bamako, Mali. *Int J Lepr*, 64:383-391, 1996.
75. Lienhardt C, Rodrigues LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risk re-visited? *Int J Tuberc Lung Dis*, 1:196-204, 1997.
76. Lifson AR. Do alternate modes for transmission of human immunodeficiency virus exist? A review. *JAMA*, 259:1353-1356, 1988.
77. Lombardi C, Pedrazzani ES, Pedrazzani JC, Filho PF, Zicker F. Protective efficacy of BCG against leprosy in São Paulo. *Bull Pan Am Health Organ*, 30:24-30, 1996.
78. Lombardi C, Martelli CMT, Silva SA, Suárez REG. La eliminación de la lepra de las Américas: situación actual y perspectivas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, 4:149-155, 1998.
79. López-Antuñano FJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Pública de México*, 40:66-75, 1998.
80. Lucas SB. Missing infections in AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 84(Suppl. 1):34-38, 1990.
81. Lucas S. Human immunodeficiency virus and leprosy. *Lepr Rev*, 64:97-103, 1993.
82. Lucas S. Bacterial disease. In: Elder D, ed. *Lever's Histopathology of the skin*. 8.ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 477-488, 1997.
83. Machado P, Yonara D, Pedroso C, Brites C, Barral A, Barral-Neto M. Leprosy and HIV infection in Bahia, Brazil. *Int J Lepr*, 66:227-229, 1998.
84. Mane J, Cartel JL, Grosset JH. Field Trial on Efficacy of Supervised Monthly Dose of 600 mg Rifampin, 400 mg Ofloxacin and 100 mg Minocycline for the Treatment of Leprosy; First Results. *Int J Lepr*, 65:224-29, 1997.
85. Martelli CMT, Andrade ALSS, Grossi MAF, Lebonet MAA, Lombardi C, Zicker F. Changes in leprosy clinical pattern after multidrug therapy implementation. *Int J Lepr*, 63:95-97, 1995.
86. Martelli CMT, Andrade ALSS. Região Centro-Oeste. In: Saúde-CNDST/AIDS Md, ed. *A Epidemia da aids no Brasil: situação e tendências*. Brasília: Ministério da Saúde-CNDST/AIDS, 285-306, 1997.
87. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med*, 126:946-954, 1997.
88. Meyers WM. Mycobacterial infections of the skin. In: Doerr D, Seifert G, eds. *Tropical Pathology*. 2.ª ed. New York: Springer, 329, 1995.
89. Miller RA. Leprosy and AIDS: A review of the literature and speculations on the impact of CD4+ lymphocyte depletion on immunity to *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr*, 59:639-644, 1991.
90. Ministério da Saúde. Epidemia da aids no Brasil: Atualização, dezembro de 1998. *Boletim Epidemiológico AIDS*, 11(4), 1998.
91. Ministério da Saúde. *Recomendações para tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes*. 1999.
92. Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA*, 278:833-837, 1997.
93. Moran CA, Nelson AM, Tuur SM, Luengu M, Fonseca L, Meyers W. Leprosy in five human immunodeficiency virus-infected patients. *Modern Pathology*, 8:662-664, 1995.
94. MS-CNDS, FNS/CENEPI. *Tratamento da hanseníase - instruções normativas*. 1999.

95. Munyao TM, Bwayo JJ, Owili DM, Ndinya-Achola JO, Kwasa TO, Kreiss JK. Human Immunodeficiency Virus-1 in leprosy patients attending Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*, 71:490-492, 1994.
96. Murphy R. New Antiretroviral Drugs, Part I: Pls. *ACC*, 11:35-37, 1999.
97. Naafs B, Chin-A-Lien RAM, Tank B, van Joost T. Human immunodeficiency virus and leprosy. *Trop Geogr Med*, 46:119-121, 1994.
98. Noordeen SK. Recent developments in leprosy control. *Trop Geogr Med*, 43:S5-S12, 1991.
99. Noordeen SK. Epidemiology and control of leprosy - a review of progress over the last 30 years. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 87:515-517, 1993.
100. Nunn P, Kibuga D, Elliott A, Gathua S. Impact of human immunodeficiency virus on transmission and severity of tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 84(Suppl 1):9-13, 1990.
101. Olivares LM, Pizzariello GEA, Benetucci J, Farina MH, Kien C, Btsh A. Lepromatous leprosy and HIV infection. *Int J Lepr*, 62:295-296, 1994.
102. Opromolla DVA. Terapêutica da Hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 30:345-350, 1997.
103. Orege PA, Fine PEM, Lucas SB, et al. A case control study on human immunodeficiency virus (HIV-1) infection as a risk factor for tuberculosis and leprosy in Western Kenya. *Tuber Lung Dis*, 74:377-381, 1993.
104. Ottenhoff THM. Immunology of leprosy: Lessons from and for leprosy. *Int J Lepr*, 62:108-121, 1994.
105. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 338:853-860, 1998.
106. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*, 328:327-335, 1993.
107. Penna MLF. Tuberculose e Aids. In: Saúde-CNDST/AIDS Md, ed. *A epidemia da aids no Brasil: Situação e tendências*. Brasília: Ministério da Saúde-CNDST/AIDS, 105-106, 1997.
108. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med*, 332:779-784, 1995.
109. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 23:685-693, 1996.
110. PNDST/AIDS. *Co-Infecção TB/HIV/AIDS*. Brasília: Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS, 1994.
111. Ponnighaus JM, Mwanjasi LJ, Fine PEM, et al. Is HIV infection a risk factor for leprosy? *Int J Lepr*, 59:221-228, 1991.
112. Portela MC, Simpson KN. Markers, Cofactors and Staging Systems in the Study of HIV Disease Progression: A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 92:437-457, 1997.
113. Powderly GW, Landay A, M.M L. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. The end of opportunism? *JAMA*, 280:72-77, 1998.
114. Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet*, 348:99-106, 1996.
115. Rastogi N, McFadden J, Ottenhoff THM, van Eden W. First International Conference on the Pathogenesis of Mycobacterial Infections: A Summary. *Clin Infect Dis*, 14:308-312, 1992.
116. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global Epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*, 273:220-226, 1995.
117. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr*, 34:255-273, 1966.
118. Rodrigues LC, Smith PG. Tuberculosis in developing countries and methods for its control. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 84:739-744, 1990.
119. Rodrigues MLO, Silva SA, Neto JCA, Andrade ALSS, Martelli CMT, Zicker F. Protective effect of intradermal BCG against leprosy. *Int J Lepr*, 60:335-339, 1992.
120. Rosen G. *Uma História da Saúde Pública*. São Paulo: Editora UNESP-HUCITEC Abrasco, 1994.
121. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV Infection. In: DeVita J, V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. Third ed. Pennsylvania: J.B.Lippincott Company, 61-76, 1992.
122. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med*, 2:625-629, 1996.
123. Saha K, Chattopadhy D, Dash K, et al. Sexually transmitted diseases in leprosy patients in North and Northeastern India. A futile search for human immunodeficiency virus antibody. *Int J Lepr*, 58:660-665, 1990.
124. Sampaio EP, Caneshi JRT, Nery JAC, et al. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect Immun*, 63:1848-1854, 1995.
125. Sankaran JR. HIV infection and leprosy - an enigma. *J Assoc Physicians India*, 43:557-559, 1995.
126. Sayal SK, Das AL, Gupta CM. Concurrent leprosy and HIV infection: a report of three cases. *Indian J Lepr*, 69:261-265, 1997.
127. Schettini APM, Ribas J, Rebello PFB, Ribas CBR, Schettini MCA. Leprosy and AIDS in the Amazon Basin. *Int J Lepr*, 64:171-173, 1996.
128. Schluger NW. Issues in the treatment of active tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*, 28:130-135, 1999.
129. Scollard DM. Time and change: new dimensions in the immunopathologic spectrum of leprosy. *Ann Soc Belg Méd Trop*, 73(Suppl 1):5-11, 1993.
130. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr*, 62:559-567, 1994.
131. Searle ES. Knowledge, attitudes, and behaviour of health professionals in relation to AIDS. *Lancet*, 1:26-28, 1987.
132. Sekar B, Jayasheela M, Chattopadhy D, et al. Prevalence of HIV infection and high-risk characteristics among leprosy patients or South-India; a case-control study. *Int J Lepr*, 62:527-531, 1994.
133. Selwyn P, Hartel D, Lewis V, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 320:545-550, 1989.
134. Sepkowitz KA. Effect of prophylaxis on the clinical manifestations of AIDS-related opportunistic infections. *Clin Infect Dis*, 26:806-810, 1998.
135. Serme AK. Infection by the human immunodeficiency virus and leprosy. *Med Trop (Mars)*, 52:245-250, 1992.
136. SES-GO. Hanseníase: Altas taxas de prevalência em Goiás. *Informe Epidemiológico SES-GO*, 1:32-34, 1998.
137. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis*, 22:683-704, 1996.
138. Silva N, Filho SS, Araújo F, et al. Leprosy and AIDS: Report of a fatal case and literature review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 1:95-101, 1997.
139. Single-lesion Multicentre Trial G. Efficacy of single dose multidrug therapy for the treatment of single-lesion paucibacillary leprosy. *Indian J Lepr*, 69:121-129, 1997.
140. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 324:289-294, 1991.
141. Smith PG, Morrow RH, Chin J. Epidemiological study designs appropriate for investigating interactions between HIV infection and tropical diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 82:753-757, 1988.
142. Sontag S. *A doença como metáfora*. Rio de Janeiro: Edições Graal, 1984.

143. Stefani MMA, Vieira RBB, Pereira GAS, Teixeira Jr J, Ferro MO. Entendendo como o HIV infecta células humanas: quimiocinas e seus receptores. *Rev Patol Trop*, 27:01-10, 1998.
144. Stefani MMA, Martelli CMT, Morais Neto OL, Martelli P, Costa MB, Andrade ALSS. Assessment of Anti-PGL-1 as a prognostic marker of leprosy reaction. *Int J Lepr*, 66:356-364, 1998.
145. Sterne JAC, Turner AC, Fine PEM, et al. Testing for antibody to human immunodeficiency virus type 1 in a population in which Mycobacterial diseases are endemic. *J Infect Dis*, 172:543-546, 1995.
146. Strickland NH. The influence of immunosuppression and immunodeficiency on infections with leprosy and tuberculosis. *Int J Lepr*, 53:86-100, 1985.
147. Thappa DM, Garg BR, Rao MV, Gharami R. Impact of HIV infection on leprosy. *Indian J Lepr*, 68:255-256, 1996.
148. Turk JL, Rees RJW. AIDS and Leprosy. *Lepr Rev*, 59:193-194, 1988.
149. Van den Broek J, Chum HJ, Swai R, O'Brien R. Association between leprosy and HIV infection in Tanzania. *Int J Lepr*, 65:203-210, 1997.
150. Van den Broek J, Mfinanga S, Moshiri C, O'Brien R, Mugomela A. Survival of HIV-positive and HIV-negative leprosy patients in Mwanza, Tanzania. *Int J Lepr*, 66:53-56, 1998.
151. Vitória MAA. Conceitos e Recomendações Básicas para Melhorar a Adesão ao Tratamento Anti-Retroviral. *Boletim Epidemiológico AIDS*, 11:15-19, 1998.
152. Von Ballestrem WG, Alvarenga A, Namiki M. Leprosy in HIV-positive and syphilitic young Paraguayan man. *Acta Leprol*, 8:103-104, 1992.
153. Vreeburg AEM. Clinical observations on leprosy patients with HIV-1 infection in Zambia. *Lepr Rev*, 63:134-140, 1992.
154. Waddell RD, von Reyn CF, Baboo KS, Mwinga A, Chintu C, Zumla A. The effect of BCG immunization and human immunodeficiency virus infection on dual skin test reactions to purified protein derivative and Mycobacterium avium sensitivity among adults in Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 3:255-260, 1999.
155. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, 373:117-122, 1995.
156. WHO. Elimination of leprosy as a public health problem (update). *Wkly Epidemiol Rec*, 40:308-312, 1998.
157. WHO. WHO Expert Committee on Leprosy (seventh report). Geneva: World Health Organization, 1998.
158. Williams A, Friedland GH. Adherence, Compliance and HAART. *ACC*, 9:51-58, 1997.
159. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 15:1-12, 1992.
160. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science*, 254:277-279, 1991.
161. Zuger A, Miles SH. Physicians, AIDS and occupational risk. Historic traditions and ethical obligations. *JAMA*, 258:1924-1928, 1987.