



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPAR  
MEDICINA**

**COINFECÇÃO DE HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**MATHEUS AMANCIO GOMES**

**PARNAÍBA-PI  
OUTUBRO /2021**

MATHEUS AMANCIO GOMES

**COINFECÇÃO DE HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Projeto de pesquisa apresentado à Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito para obtenção de nota do TCC II, de 2021. Sob orientação de Karina Rodrigues dos Santos.

PARNAÍBA-PI  
OUTUBRO /2021

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida/Aids) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e é caracterizada pela acentuada queda do sistema imunitário, comumente através do contato sexual, também por fômites como: agulhas contaminadas com o sangue de uma pessoa infectada, transplante de órgãos, placenta, leite materno e durante o parto. Juntamente com o HIV existem as doenças oportunistas, sendo a Leishmaniose Visceral. Essa infecção tem como vetor o artrópode *Lutzomyia longipalpis*, é causada por protozoários do gênero *Leishmania* e tem como reservatório mais comum os cães. A Leishmaniose Visceral ocorre em 90% do território do país e essa coinfeção costuma gerar ineficientes respostas ao tratamento, recidivas e óbitos prematuros. Dessa forma, se faz necessário um estudo mais acentuado para essa coinfeção e uma maior atenção para evitá-la. **Objetivo:** Objetiva-se com esse trabalho de revisão avaliar diversos artigos da literatura, a coinfeção de HIV e Leishmaniose Visceral, conhecer os principais sinais e sintomas, transmissão, diagnóstico, tratamento dessa coinfeção. **Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, que utiliza de vários conhecimentos descritos na literatura, utilizando textos que abordam o tema do presente trabalho. A pesquisa foi feita através de fontes como a Biblioteca Virtual em Saúde, Google Acadêmico, dentre outras fontes importantes, como livros. Foram utilizados textos nos idiomas português e inglês. Os textos foram lidos e examinados com afinco, sendo escolhidos aqueles considerados relevantes. **Conclusões:** Nota-se que essa coinfeção é endêmica em várias regiões do planeta, com possibilidade de prognósticos desfavoráveis, sendo necessário uma maior atenção para que o diagnóstico seja feito rapidamente e um maior estudo para tratamentos de menor toxicidade e, principalmente, medidas para profilaxia de ambas as infecções.

**Palavras-chave/Descritores:** “HIV”; “Leishmaniose”; “Coinfeção”.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS/AIDS) is caused by the human immunodeficiency virus (HIV) and is characterized by a sharp drop in the immune system, commonly through sexual contact, also by fomites such as: needles contaminated with the blood of a woman. infected person, organ transplant, placenta, breast milk and during childbirth. Along with HIV there are opportunistic diseases, namely Visceral Leishmaniasis. This infection is vectored by the arthropod *Lutzomyia longipalpis*, is caused by protozoa of the genus *Leishmania* and has dogs as the most common reservoir. Visceral Leishmaniasis occurs in 90% of the country's territory and this coinfection usually generates inefficient responses to treatment, recurrences and premature deaths. Thus, it is necessary to further study this coinfection and pay greater attention to avoiding it. **Objective:** The aim of this review work is to evaluate several articles in the literature, the co-infection of HIV and Visceral Leishmaniasis, to know the main signs and symptoms, transmission, diagnosis, treatment of this co-infection. **Methodology:** This study is a literature review, which uses various knowledge described in the literature, using texts that address the theme of this work. The research was done through sources such as the Virtual Health Library, Google Scholar, among other important sources, such as books. Texts in Portuguese and English were used. The texts were carefully read and examined, and those considered relevant were chosen. **Conclusions:** It is noted that this co-infection is endemic in various regions of the planet, with the possibility of unfavorable prognoses, requiring greater attention so that the diagnosis is made quickly and further study for less toxic treatments and, especially, measures for prophylaxis of both infections.

**Keywords/Descriptors:** "HIV"; "Leishmaniasis"; "Coinfection".

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>6</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>7</b>
<b>5. HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL.....</b>	<b>8</b>
<b>5.1. EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>8</b>
<b>5.2. FORMA DE TRANSMISSÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>5.3. QUADRO CLÍNICO .....</b>	<b>12</b>
<b>5.4. COINFECÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>5.5. REPERCUSSÕES.....</b>	<b>16</b>
<b>5.6. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>16</b>
<b>5.7. TRATAMENTO.....</b>	<b>18</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>22</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>23</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida/Aids) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e é caracterizada pela acentuada queda do sistema imunitário. A doença diferencia-se em HIV-1 e HIV-2, sendo o segundo menos patogênico e endêmico apenas no ocidente do continente africano. Ela é mais comumente transmitida através de troca de fluidos corporais, principalmente durante contato sexual. O contágio também pode acontecer através de agulhas contaminadas, transfusão de sangue e transplante de órgãos. Em gestantes, pode ser transmitida através da placenta, durante o parto e amamentação (PARHAM, 2000).

Apesar do declínio na incidência de infecções oportunistas após o advento da terapia antirretroviral (ART) de combinação eficaz, as doenças oportunistas, principalmente as definidoras de AIDS, continuam sendo as principais causas de hospitalização e mortes entre pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essas infecções oportunistas continuam a ser documentadas com regularidade em indivíduos soro positivo em estágio avançado (BUCHACZ et al., 2016).

Segundo Rosenthal et al. (2000) uma das mais frequentes infecções oportunistas entre indivíduos infectados pelo HIV em certas áreas do planeta, como a península Ibérica, é a Leishmaniose. Entretanto, devemos atentar que a leishmaniose visceral não é uma das doenças definidoras de HIV.

A leishmaniose é uma doença que tem como vetor o artrópode *Lutzomyia longipalpis*, é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, e tem como reservatório mais comum (em leishmaniose visceral), nos cães e nos equinos (FERREIRA, 2012).

Segundo Lemos et al. (2019), é uma doença com prevalência significativa em três dos cinco continentes, sendo predominante em áreas rurais com clima semiárido. Santos et al. (2014) afirmam que aproximadamente 90% dos casos verificados no Continente Americano, de *Leishmania* na forma visceral, ocorreram no Brasil, estando presente em praticamente todo o território, principalmente na região Norte e Nordeste. A coinfeção Leishmaniose visceral-HIV está emergindo em várias regiões do mundo devido à superposição geográfica das duas infecções como resultado da urbanização das

leishmanioses e da interiorização da infecção por HIV. Essa coinfeção costuma gerar ineficientes respostas ao tratamento, recidivas e óbitos prematuros (SILVA, 2018).

Dessa forma, percebe-se que a coinfeção HIV-Leishmaniose traz impactos negativos, tanto sociais, quanto à saúde, sendo necessário um olhar atento a tais repercussões, seus fatores de risco e a forma de evitá-las, motivo pelo qual o presente trabalho foi elaborado.

## 2. JUSTIFICATIVA

Segundo Lemos et al. (2019), devido ao elevado crescimento populacional, promovendo um aumento da expansão territorial, em estados como o Piauí, favorece o deslocamento da população para áreas silvestres, favorecendo o maior contato dos seres humanos com os vetores da doença. Assim, as moradias precárias em conjunto com animais domésticos, silvestres e vegetação, aumentam ainda mais a probabilidade de infecção das pessoas por leishmaniose.

Pereira et al. (2019) afirmam que a infecção por HIV segue apresentando crescimento de indivíduos infectados no Brasil e no mundo, com uma prevalência em 2015 a 2019 de aproximadamente 40 mil novos casos no Brasil. Dessa forma, percebe-se que tanto AIDS quanto Leishmaniose são doenças com elevado número de casos no Brasil, principalmente na região Nordeste.

Dessa forma, o presente estudo trará uma explanação de artigos de literatura sobre associação de indivíduos imunocomprometidos por HIV, e a sua relação com o protozoário *Leishmania*.

### 3. OBJETIVOS

#### **Objetivo geral:**

Objetiva-se com essa revisão explicar diversos artigos da literatura e compreender os riscos e as consequências da coinfeção entre o protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e o vírus causador do HIV.

#### **Objetivo específicos:**

- Conhecer os principais sinais e sintomas de leishmaniose visceral em indivíduos com HIV soropositivo.
- Analisar as principais consequências desse tema à saúde do indivíduo soropositivo.
- Avaliar formas de evitar essa coinfeção citada.
- Conhecer a forma de transmissão e diagnóstico das duas doenças citadas.

### 4. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, que visa aprofundar os conhecimentos da coinfeção de HIV e Leishmaniose, assim como suas repercussões.

Na pesquisa, foram utilizados vários conhecimentos já descritos na literatura. Essa revisão teve como referencial teórico artigos científicos e outros textos de cunho científico que abordaram o tema do presente trabalho.

A seleção de artigos foi realizada através da fonte de pesquisa Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, dentre outras fontes importantes, como livros sobre a temática abordada. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos, dissertações, teses e periódicos com um limite de tempo de 10 anos (2011 a 2021) no idioma português e inglês. Para isso, foram utilizados como descritores: “HIV”, “Leishmaniose” e “Coinfeção”.



Para inclusão do material bibliográfico, foi realizada uma leitura dos resumos dos artigos coletados, para avaliar os que tinham correlação com o tema proposto por essa revisão, excluindo aqueles que não relataram a coinfeção e dissertam apenas sobre uma das doenças do presente trabalho, entretanto, foi utilizado alguns artigos, livros e periódicos que abordam apenas um dos temas para assuntos relevantes, como tratamento e transmissão das infecções citadas.

O material escolhido foi examinado metodicamente, aspirando organizar os dados incluídos nos artigos relacionados aos tópicos da revisão de literatura: sinais e sintomas de leishmaniose visceral, formas de transmissão e diagnóstico das duas doenças citadas, avaliar prevenção desta parasitose, a coinfeção e suas consequências.

## **5. HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL**

### **5.1. EPIDEMIOLOGIA**

A leishmaniose é uma das doenças que mais afeta a população carente, sendo associada à sistema imunológico deficiente, péssimas condições de habitação e mudança ambiental (WHO, 2016a). Segundo Silva et al. (2018) estimativas feitas pela OMS relata que a cada ano ocorrem aproximadamente 90 mil casos de Leishmaniose Visceral (LV), sendo que mais de 90%, fica concentrada em 7 países: Sudão, Sudão do Sul, Etiópia, Quênia, Brasil, Somália e Índia (WHO, 2018). Já na América Latina, segundo Alvar et al. (2012) o Brasil é responsável por 96% dos casos.

No Brasil, a notificação de casos de LV é obrigatória e de acordo com Maia-Elkhoury et al. (2007) ainda há subnotificações dos casos no Brasil, assim a incidência dos casos passaram de 1,7 casos por 100.000 habitantes, para 2,9 casos/100.000 habitantes. Já a taxa de mortalidade aumentou de 6,9% para 8,0%.

A Leishmaniose Visceral atinge 21 Estados, e as cinco regiões do Brasil (BRASIL, 2016a). Essa doença afetava, na década de 1990, principalmente a região Nordeste, que é responsável por aproximadamente 90% dos casos notificados (BRASIL, 2016a), entretanto, em 2012 com a expansão da doença, passou a apresentar 43% dos casos ocorridos.

Segundo Silva et al. (2018), condições como saneamento deficiente e condições de vida insatisfatória facilitam os casos de LV na zona urbana. É sabido que nas áreas com maior densidade de vegetação, há um ambiente mais propício para a manutenção do ciclo dos vetores desta enfermidade, e associado a presença de hospedeiros como cães e animais silvestres, somados a baixas condições socioeconômicas da população e aliados a desnutrição, tornam-se características facilitadoras para propagação da Leishmaniose (SILVA, 2018).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um grande problema de saúde pública em todo o mundo, de acordo com o UNAIDS (2021), há cerca de 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV e 2,0 milhões de novas infecções são relatadas por ano. O HIV está presente em praticamente todos os países e territórios, no entanto, o principal fardo da doença está na África Subsaariana, seguida pelo Sudeste Asiático, Américas, Europa, Pacífico Ocidental e área do Mediterrâneo Oriental (UNAIDS, 2021).

Tem ocorrido um número crescente de casos de coinfeção HIV- *Leishmania*, que se espalhou por todo o mundo (LINDOSO, 2016). Na América Latina, mais precisamente no Brasil, a incidência dessa coinfeção HIV e Leishmaniose aumentou de 0,7% em 2001 para 8,5% em 2012 (LINDOSO et al., 2014).

Segundo Silva (2018) o primeiro caso de coinfeção dessas duas doenças ocorreu na região do Mediterrâneo, na Europa em 1985, sendo considerada epidêmica nessa região (LINDOSO et al., 2016). Conforme o Opas (2017) o Brasil é o local de maior número de casos registrados na América Latina, em 2015 de 257 casos ocorridos na América Latina, 244 foram notificados pelo Brasil. Ademais, de acordo com Avar et al. (2008) o risco de coinfeção de pacientes HIV soropositivo com leishmaniose, aumentou entre 100 e 2320 vezes em regiões endêmicas, pois facilitou a chance de recidiva de LV e diminuiu a perspectiva de uma resposta ao tratamento. A coinfeção dessas duas doenças está ligada a uma maior falha terapêutica, recaídas e mortalidade (CIPRIANO et al., 2017).

O estudo de Sousa-Gomes et al. (2017) confirma que a situação epidemiológica da coinfeção de Leishmaniose Visceral e AIDS evidenciada no Brasil é preocupante, pois parte significativa das duas doenças na América Latina está concentrada no Brasil, o crescente número de casos de coinfeção é um desafio para o sistema de saúde,

principalmente no que se refere ao impacto na letalidade de pacientes com Leishmaniose Visceral.

Considerando que a associação entre Leishmaniose Visceral e AIDS vem crescendo e sendo relatada em todo o mundo, inclusive no Brasil, este estudo contribui para o conhecimento da magnitude e importância do conhecimento desta coinfeção entre Leishmaniose Visceral e AIDS no país.

## 5.2. FORMA DE TRANSMISSÃO

O parasito causador da doença Leishmaniose Visceral, tem como vetor o artrópode *Lutzomyia longipalpis*, é causada por protozoários do gênero *Leishmania* e tem como reservatório mais comum os cães e homem é apenas um hospedeiro acidental (HENN, 2016; FERREIRA, 2012).

O homem adquire esta parasitose principalmente quando invade os ambientes silvestres, uma vez que o ciclo desta parasitose ocorre em animais silvestres e insetos vetores nessas regiões, e segundo alguns pesquisadores não afetam a saúde desses animais (FERREIRA, 2012).

O parasita em questão tem afinidade maior por órgãos e tecidos com grande quantidade de macrófagos, justificando assim a apresentação clínica do paciente. O *Leishmania donovani* é a principal espécie responsável pela Leishmaniose Visceral, e o principal foco da discussão deste trabalho, pois pacientes HIV soro positivos o quadro clínico causado pela associação destas duas doenças, pode ser mais grave, podendo levar a morte do paciente (HENN, 2016).

A *Leishmania* spp. em seu ciclo de vida parasita flebotomíneos, que são os insetos vetores, e neste sobrevivem na forma de promastigota, que é alongada e possui um único flagelo anterior a esta forma e são altamente proliferativos (FERREIRA, 2012).

Após a transmissão para um mamífero, eles são fagocitados por células neutrófilas, células dendríticas e macrófagos. Disparados pela temperatura do tecido de mamíferos e o meio ácido dentro dos fagossomos, eles passam por uma conversão de estágio reversível em amastigotas aflagelados e ovóides que proliferam dentro das

células hospedeiras em taxas de crescimento moderadas a mínimas (GRÜNEBAST et al., 2021)

Por fim, a célula hospedeira do macrófago é destruída e os amastigotas livres são fagocitados por outras células apresentadoras de antígenos, continuando sua persistência intracelular. A destruição das células do hospedeiro e a liberação concomitante do antígeno do parasita desencadeia as patologias imunológicas características das espécies infectantes de *Leishmania*, lesões cutâneas ou patologia generalizada de órgãos viscerais. A última forma tem um resultado letal se não for tratada de forma eficiente (GRÜNEBAST et al., 2021).

Insetos da família dos flebotomíneos são os vetores dessa doença, e no Brasil, o principal é o *Lutzomyia longipalpis*. Esses insetos têm disposição em regiões intertropicais do planeta e seus hospedeiros principais e mais relevantes são canídeos e humanos (HENN, 2016), sendo estes, o cachorro o principal reservatório do parasita. Dessa forma, os cães têm destaque devido sua facilidade para transmitir para nós humanos, pois permanecem sem apresentar sintomas por muito tempo e também devido sua facilidade de contato com humanos maior que outros canídeos (DANTAS -TORRES, 2007).

Outro ponto importante é a vulnerabilidade do ciclo de transmissão da Leishmaniose Visceral em relação às intervenções de controle disponíveis atualmente, o que permite afirmar com uma boa margem de certeza que o número de pessoas infectadas por *L. infantum* no Brasil, e em outros países endêmicos da América Latina, não vai diminuir nos próximos anos (SOUSA-GOMES et al., 2017).

Nesse sentido, as intervenções destinadas a reduzir a incidência e a detecção precoce da infecção pelo HIV, bem como o início do tratamento antirretroviral específico, são fundamentais para reduzir a incidência da coinfeção na sua forma sintomática. Apesar de ser possível argumentar que o aumento da incidência de coinfeção se deve ao melhor acesso ao teste sorológico para HIV em pacientes com Leishmaniose Visceral, seria improvável atribuir o fenômeno total ao sucesso dessa estratégia. Já a relação das bases de dados identificou a existência de uma parcela relevante de pacientes com Leishmaniose Visceral que não realizaram teste sorológico para detecção da infecção pelo HIV (SOUSA-GOMES et al., 2017).

Sobre o Vírus da Imunodeficiência Humana, segundo Harrison (2015) o HIV é um retrovírus, isso significa que ele é um vírus de RNA, necessitando que seu RNA seja revertido para DNA para que assim ele possa infectar as células humanas. Há no mundo 2 tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2, sendo o HIV-1 o responsável pela maioria das infecções. O vírus tem tropismo por células que expressam a molécula CD4, sendo essas células integrantes do sistema de defesa.

É possível transmitir o HIV através de contato de secreções infectadas com mucosas, lesões ou vias endovenosas. As principais formas de contato são através do sexo desprotegido, principalmente sexo anal, pois a mucosa do ânus é mais frágil e vascularizada. Também pode-se transmitir através de contato com sangue ou tecidos infectados, como por exemplo transfusão sanguínea de um sangue infectado, compartilhamento de equipamentos para uso de drogas injetáveis ou transplante de um órgão que contenha o vírus. Pode ocorrer esse contato também em acidentes ocupacionais, no qual um profissional, geralmente da área da saúde, entra em contato com o sangue de um paciente soropositivo por uma lesão ou mucosa. Outra forma de contágio é a via direta, no qual a gestante passa o vírus para seu bebê através da vascularização da placenta (BRASIL, 2015).

### **5.3. QUADRO CLÍNICO**

Após uma infecção, a probabilidade de o paciente desenvolver Leishmaniose Visceral vai depender da condição da resposta do sistema imune do paciente contra a parasitose. (HENN, 2007) É sabido que nem todas as pessoas imunocompetente desenvolve a doença, sendo a vulnerabilidade um fator múltiplo, mostrando assim uma grande capacidade do sistema em controlar a multiplicação do parasita e persistir sem sintomas (BERTHIER et al., 2016).

A apresentação clínica da Leishmaniose Visceral em pacientes infectados pelo HIV é equivalente à observada em indivíduos não coinfetados. As formas típicas incluem febre, inicialmente intermitente, seguida por um padrão contínuo e de longa duração, hepatoesplenomegalia não dolorosa devido ao envolvimento do sistema reticuloendotelial; pancitopenia, principalmente devido a parasitos que invadem

diretamente a medula óssea, causando sinais e sintomas relacionados a cada citopenia e levando a anemia, hemorragias e infecções concomitantes (JÚNIOR et al., 2016).

A perda de peso e a anorexia podem ser diagnosticadas erroneamente com outras infecções oportunistas ou a própria síndrome debilitante da AIDS. Entretanto, Sousa-Gomes et al. (2017) já relata uma diferença na sintomatologia dos pacientes coinfecados para os que não possuem a coinfeção e Lindoso et al. (2016) expõe sobre manifestações atípicas do trato gastrointestinal e respiratório, em pacientes com baixa contagem de CD4. Dessa forma, sendo necessário que o profissional suspeite de Leishmaniose Visceral com manifestações atípicas, independente do aparecimento de sintomas como a esplenomegalia, que é um sintoma clássico de apresentação de Leishmaniose Visceral. Costa (2020) também corrobora com essa afirmação, de que a Leishmaniose Visceral necessita sempre de um bom diagnóstico, para diferenciá-la de outra doença, atentando sempre para a clínica atípica, frequente em pacientes imunocomprometidos, mostrando que aproximadamente 80% dos pacientes tiveram a forma atípica da doença, necessitando assim sempre criar uma suspeição de Leishmaniose Visceral.

Júnior et al. (2016) também informa que há acometimentos em pele, sangue periférico, fluido peritoneal, pulmões, sangue periférico intestino, dentre outros órgãos e glândulas.

Já a sintomatologia de HIV é algo mais complexo devido sua falta de especificidade, tendo início pela infecção aguda, que de acordo com Brasil (2015) ocorre aproximadamente 4 semanas após o contato com o agente da infecção. Essa fase aguda se caracteriza pelo momento entre a transmissão e o aparecimento de anticorpos anti-HIV. Já Harrison (2015) estima que isso leve em torno de 3 a 12 semanas. Nesse momento de conversão para a positividade do soro, comumente aparece o que chamamos de Síndrome Retroviral Aguda (SRA).

Essa síndrome costuma aparecer em uma grande parcela dos infectados, podendo ser de 60% a 90% dos pacientes que apresentam SRA, e corresponde a sinais e sintomas frequentes em diversas infecções virais que atingem o organismo, como febre, mialgia, cefaleia, faringite, dor ocular, rash cutâneo, astenia, letargia, anorexia, linfadenopatias, dentre outros. Esse momento da infecção costuma ter resolução

espontânea para os sinais e sintomas, que costumam parar após 3 a 4 semanas e é um dos momentos de maior multiplicação viral no organismo. (GOLDMAN, 2016)

Devido a não especificidade do quadro clínico, o diagnóstico de Síndrome Retroviral Aguda é confundida com uma virose comum e muitas vezes não é objetificada. Devido ao fato de ainda estar na janela imunológica, testes rápidos e sorológicos negativam com frequência, sendo necessário para diagnóstico a busca por RNA viral (HARRISON, 2015). Dessa forma, se faz necessário uma busca ativa sobre uma possível infecção por HIV em pacientes com vida sexual ativa que apresentem sintomas virais inespecíficos.

Após o momento da Síndrome Retroviral Aguda o paciente passa para a fase denominada de latência, que, sem o tratamento adequado, durará em média 10 anos, culminando no óbito do indivíduo. Essa fase é caracterizada por comumente não apresentar sintomas, entretanto, com sorologias positivas e replicação viral, sendo chamada de latente pela não apresentação de sintomas (HARRISON, 2015).

Em alguns pacientes, todavia, costumam apresentar aumento generalizado de linfonodos, a Linfadenopatia Generalizada Progressiva (GOLDMAN, 2016). Ainda durante a fase de latência ocorre a progressão da imunodeficiência. Conforme essa imunodeficiência vai progredindo, infecções que geralmente não ocorreriam em pessoas imunocompetentes começam a surgir com um maior grau de gravidade (HARRISON, 2015).

Algumas apresentações clínicas costumam aumentar a suspeição de infecção por HIV, por serem bem características de pacientes imunodeprimidos, como episódios crônicos de diarreia, candidíase orofaríngea (atentar para o local da orofaringe e não confundir com candidíase oral) e febre persistente e recidivante (GOLDMAN, 2016).

## 5.4. COINFECCÃO

Os pacientes coinfectados podem apresentar diversas manifestações clínicas e pode-se também observar os parasitos em locais do corpo como o trato gastrointestinal, pele, mucosas, pleura, pericárdio e linfonodos (JÚNIOR et al., 2016). Em relação à coinfeccção, Júnior et al. (2016) ainda afirma que essas manifestações clínicas não típicas se devem à baixa contagem de CD4, sendo confundidas com outras doenças oportunistas, aumentando ainda mais a dificuldade de diagnóstico.

Segundo o estudo de Sousa-Gomes et al. (2017) a análise das manifestações clínicas da Leishmaniose Visceral revelou maior frequência de fraqueza, perda de peso, tosse, processo infeccioso e fenômenos hemorrágicos entre os coinfectados do que entre os não coinfectados. Já a esplenomegalia, hepatomegalia e icterícia foram mais frequentes nos casos não coinfectados. As diferenças encontradas entre os dois grupos foram pequenas, porém significativas. Embora não representasse a maior proporção entre os pacientes coinfectados, a esplenomegalia neste grupo ainda estava elevada (79,7%).

A esplenomegalia foi descrita como a única manifestação clínica de LV com diferença estatisticamente significativa entre indivíduos HIV positivos e negativos, enquanto os resultados para outras características clínicas típicas de LV foram semelhantes nos grupos e que a menor frequência de esplenomegalia entre os pacientes coinfectados com AIDS se deve a uma falha na resposta dos macrófagos, visto que o aumento do baço em LV está relacionado à proliferação de macrófagos (SOUSA-GOMES et al., 2017).

Para os coinfectados, a proporção de recaídas foi duas vezes maior do que para os não coinfectados. A tendência à recidiva é uma das características mais observadas nos estudos de coinfeccção de Leishmaniose Visceral com HIV (SOUSA-GOMES et al., 2017).

Lachaud et al. (2009) demonstrou em seu estudo se o episódio secundário de Leishmaniose Visceral é atribuível a uma recidiva ou uma reinfeccção e também testou se o tratamento de Anfotericina B Lipossomal de longo prazo resultou em parasitOs



resistentes. Este estudo revelou que tanto a reinfeção quanto as recidivas podem ser a causa de um episódio secundário de Leishmaniose Visceral em pacientes com infecção pelo HIV-1 e/ou AIDS, sendo as recidivas mais frequentes. É importante ressaltar que, neste estudo, todos os pacientes, apesar da TARV, tinham contagens de células CD4<sup>+</sup> <200 células / mm<sup>3</sup>, um forte fator preditivo de recorrência. Dessa forma, concluiu que quando o fracasso do tratamento para Leishmaniose Visceral ocorria, se devia a outros fatores diferentes do surgimento de parasitos resistentes, como por exemplo o baixo nível das células CD4.

## **5.5. REPERCUSSÕES**

Em vários casos, a contagem escassa de células CD4, juntamente com outras manifestações coexistentes, apresentam relação com uma maior chance de prognóstico desfavorável (JÚNIOR et al., 2016).

Segundo Sousa-Gomes et al. (2017) a letalidade foi de 25% nos casos coinfectados, três vezes maior do que nos indivíduos não coinfectados, sendo que levantamentos do seu estudo mostrou que vários autores relataram uma maior taxa de letalidade entre pacientes coinfectados com Leishmaniose Visceral e HIV e a causa de morte dos pacientes coinfectados sendo outras condições associadas à AIDS, como doenças oportunistas e complicações terapêuticas. No entanto, em seu estudo também destaca a possibilidade da contribuição da Leishmaniose Visceral para a morte, seja por imunossupressão independente do HIV ou por estimulação da replicação do HIV.

## **5.6. DIAGNÓSTICO**

Segundo Júnior et al. (2016) o diagnóstico de Leishmaniose Visceral ainda é bastante desafiador, visto que a coinfeção diminui a sensibilidade dos testes sorológicos, pois mesmo o paciente podendo apresentar uma carga parasitária maior, aspirados medulares podem conter poucos parasitos.

O estudo feito por Cota (2013) informou a baixa precisão dos testes sorológicos para confirmação de Leishmaniose Visceral em pacientes soro positivo, sendo preferencial para rotina de investigação o uso de testes de aglutinação direta.

Entretanto, segundo Henn (2016) os testes rápidos por imunocromatografia têm sido bastante usados em locais onde a Leishmaniose Visceral apresenta-se endêmica, pois são mais facilmente acessíveis, sem necessidade de um grande conhecimento para utilizá-lo, de menor custo e com resultado rápido, em questão de minutos.

O anti-rk39 é o teste mais comumente utilizado no país (BRASIL, 2011), contudo, possui limitações de não diferenciar uma infecção antiga de uma atual, pois o teste pode apresentar-se positivo mesmo após anos. Isso faz com que se torne mais difícil o diagnóstico de uma infecção recidivante, podendo também se confundir, em áreas endêmicas, com outras doenças que tenham semelhança com a Leishmaniose Visceral (SUNDAR 2015).

O diagnóstico do HIV é simples e rápido de ser feito, sendo sua realização através de um teste rápido. Se o teste for positivo, deve-se realizar outro teste rápido para confirmação desse diagnóstico, na discordância do segundo com o primeiro, realizar novamente 2 testes para confirmar ou descartar o resultado positivo. Quando houver uma nova discordância entre os 2 testes rápidos, deve ser realizado um teste de imunoensaio, que se der negativo, descartará a infecção. Entretanto, se o imunoensaio for positivo, deverá se feito um outro teste, dessa vez molecular, que se positivo confirmará a positividade do paciente para AIDS, contudo, se for negativo, não descarta a infecção, sendo necessário mais um exame, que são os testes sorológicos confirmatórios (*Western blot* é o mais conhecido), que dependendo do resultado, confirmará ou descartará a infecção pelo HIV (BRASIL, 2015).

Dessa forma, podemos perceber que o diagnóstico de ambas as infecções deve ser feito rapidamente, pois apenas assim podemos iniciar o tratamento o mais rapidamente possível, tomando os devidos cuidados, iniciando a terapêutica correta e ações adequadas. Em caso de pacientes com apenas HIV positivo, se faz necessário o início da TARV, juntamente com a profilaxia e diagnóstico rápido de uma manifestação oportunista de Leishmaniose Visceral, para que assim possa ter o tratamento adequado, com início o mais precocemente possível e facilitando assim um bom prognóstico (BRASIL, 2015).

## 5.7. TRATAMENTO

O tratamento convencional para Leishmaniose Visceral é um tratamento de difícil adesão, pois além de possuir menos opções, são medicamentos de alto custo, com grande toxicidade. (SANTOS, 2021). Os fármacos que temos acesso são: antimoniato de N-metilglucamina, estibogluconato de sódio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B lipossomal, paramomicina e, o único medicamento via oral para o tratamento de Leishmaniose Visceral eficazmente comprovado, miltefosina. Entretanto, no Brasil a miltefosina é utilizada apenas para o tratamento de Leishmaniose Tegumentar (BRASIL, 2016; BRASIL, 2020).

A medicação mais usada para o tratamento de Leishmaniose Visceral no país e em todo o globo são os antimoniais pentavalentes, sendo a opção de primeira linha (SANTOS, 2021). O SUS disponibiliza o antimoniato de N-metilglucamina como exemplo dessa classe para o tratamento de primeira linha no Brasil, sendo utilizada a Anfotericina B lipossomal para o tratamento de segunda linha. Essa escolha é feita através do reconhecimento de alguns fatores que possam indicar suscetibilidade e aumento da chance de mortalidade, como idade, comorbidades, imunodepressão, gravidez, dentre outras coisas. (NASCIMENTO, 2020b).

Santos (2021) afirma que a apresentação disponível do antimoniato de N-metilglucamina é em ampola de 405 mg/5 ml, sendo a dose recomendada de 20mg/kg/dia, endovenosamente de forma lenta, podendo também ser intramuscular, durante 20 a 40 dias. Os eventos adversos mais comuns dessa medicação são náuseas, vômitos, febre, epigastralgia, mialgia, artralgia, inapetência e pirose.

Contudo, o tratamento de Leishmaniose Visceral requer um sistema imune competente, pois apenas o tratamento farmacológico não elimina por completo o parasita, facilitando assim possíveis recidivas em pacientes imunocomprometidos. Dessa forma, o paciente imunodeprimido é acompanhado por muito mais tempo, durante anos, para busca ativa de recidiva, em comparação ao paciente imunocompetente que precisa fazer um seguimento de 3, 6 e 12 meses após o término do tratamento, e precisa estar sem sinais da doença para ser considerado curado. Atentar também que eosinofilia durante esse segmento é um bom sinal de prognóstico (COSTA, 2020)

Pacientes com imunossupressão grave, apresentando doenças oportunistas e usando TARV altamente eficaz podem ter problemas de interação medicamentosa, a interação medicamentosa é generalizada durante o tratamento de infecções oportunistas e AIDS. A toxicidade adicional no tratamento para a coinfeção Leishmania e HIV deve ser evitada e os efeitos colaterais mínimos devem ser procurados. A coinfeção está associada a altas falhas iniciais, recaídas, toxicidade por drogas e mortalidade (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Lindoso et al. (2016) afirma que a melhor droga utilizada para tratar Leishmaniose Visceral em paciente soropositivo é a anfotericina lipossomal, entretanto, há uma dificuldade em se determinar um consenso quanto a dosagem em diferentes regiões no planeta. No Brasil é recomendado uma dose total de 20 a 4 mg/kg, mas isso baseado em estudos observacionais realizados na América Latina. MAHAJAN et al. (2015) relata ótimos resultados com o tratamento combinado de Anfotericina Lipossomal (30 mg/kg) e miltefosina (100 mg/dia, por 14 dias).

Segundo Sousa-Gomes et al. (2017). Por fim, a melhoria do tratamento específico para Leishmaniose Visceral para coinfectados pelo HIV merece atenção especial devido ao mau prognóstico relacionado à toxicidade dos medicamentos atualmente disponíveis, principalmente o antimoniato de meglumina e o desoxicolato de anfotericina B. Apesar do acesso de pacientes coinfectados à anfotericina B lipossomal ser universal e gratuita no Brasil e de esse medicamento representar um avanço significativo na redução da toxicidade, há falta de eficácia em longo prazo, visto a ocorrência de recidivas, que precisam ser devidamente endereçados. A terapia combinada e a profilaxia secundária otimizada devem ser consideradas; além disso, ensaios clínicos cuidadosamente planejados e estudos observacionais devem ser priorizados em um futuro próximo.

Percebemos que o tratamento com antimoniais, mais usado em infecção única por Leishmaniose Visceral, não é o mais utilizado, pois eles possuem dificuldades quando se trata de coinfeção de HIV e Leishmaniose Visceral, pois demonstram uma menor eficácia nessa comunidade, juntamente com uma maior chance de toxicidade e aumento do risco de vida (LINDOSO et al., 2016). Deve-se também iniciar a terapia antirretroviral, caso o paciente ainda não esteja fazendo uso, pois com CD4 diminuídos, há chances de recaídas para Leishmaniose Visceral (JÚNIOR et al., 2016).

Segundo Lindoso et al. (2016) em relação à resposta ao tratamento, observamos um aumento na recidiva e letalidade em pacientes coinfectados com Leishmaniose Visceral e HIV, apesar de terem as mesmas manifestações clínicas que aquelas que ocorrem apenas em Leishmaniose Visceral. O diagnóstico com base na sorologia ou teste cutâneo falhou, com a sensibilidade sendo inferior a 50% para Leishmaniose Visceral devido à imunossupressão, já métodos parasitológicos têm apresentado alta positividade.

Os estudos sobre o tratamento da coinfeção Leishmaniose Visceral e HIV são escassos e a terapia deve seguir as diretrizes estabelecidas para indivíduos imunocompetentes, com base na epidemiologia e nas espécies de *Leishmania* envolvidas. A terapia sistêmica é indicada para o tratamento da coinfeção Leishmaniose Visceral e HIV. Além disso, o manejo da Leishmaniose Visceral pode ser um desafio para os médicos que lidam com a imunossupressão grave do HIV, porque há riscos maiores de falha do tratamento e disseminação de *Leishmania*. (LINDOSO, et al., 2009).

O uso de TARV, mostrou melhora significativa na sobrevida de pacientes coinfectados com *Leishmania* e HIV, entretanto, a redução das recidivas com o uso de TARV ainda merece mais estudos. Além disso, o benefício da TARV não impactará a população com dificuldades de acesso ao sistema de saúde, ou seja, as pessoas empobrecidas que vivem na periferia das grandes cidades que desconhecem sua sorologia para o HIV (SOUSA-GOMES et al., 2017). Ainda segundo SOUSA-GOMES et al., (2017) os pacientes coinfectados com Leishmaniose Visceral não foram relatados no banco de dados de AIDS. Então, tal subnotificação poderia ser explicada, pelo menos em parte, pela detecção tardia da infecção pelo HIV, considerando que a maioria dos pacientes coinfectados com LV / HIV sintomáticos têm contagens de células CD4 mais baixas no início dos sintomas de LV.

É possível inferir de acordo com o estudo de Sousa-Gomes et al. (2017) que a melhoria do tratamento específico para LV para coinfectados pelo HIV merece atenção especial devido ao mau prognóstico relacionado à toxicidade dos medicamentos atualmente disponíveis, principalmente o antimoniato de meglumina e o desoxicolato de anfotericina B, pois apesar do acesso de pacientes coinfectados à anfotericina B

lipossomal ser universal e gratuita no Brasil e de esse medicamento representar um avanço significativo na redução da toxicidade, há falta de eficácia em longo prazo, visto a ocorrência de recidivas, que precisam ser devidamente endereçados. A terapia combinada e a profilaxia secundária otimizada devem ser consideradas; além disso, ensaios clínicos cuidadosamente planejados e estudos observacionais devem ser priorizados em um futuro próximo.

Além de todo esse tratamento, é de suma importância fazer uma profilaxia para a Leishmaniose Visceral, visando assim evitar o contágio do reservatório, que é o cão doméstico e a proliferação do vetor, que é o *Lutzomyia longipalpis*. Essa profilaxia atua utilizando uma tríade, que seria a eliminação de cães com sorologia positiva, evitando assim com que os vetores tenham acesso ao parasita, tentar combater o inseto vetor em sua forma adulta e principalmente diagnosticar e tratar pessoas que tenham adquirido a infecção (MARZOCHI et al., 2014).

O tratamento antirretroviral (TARV) deve ser iniciado independentemente da quantidade de CD4 apresentado pelo paciente e deve ser utilizado durante toda a vida do paciente. A medicação se concentra comumente em 3 fármacos que impedem a replicação do vírus, sendo eles os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos, a Lamivudina e o Tenofovir, respectivamente, juntamente com um inibidor de integrase, o Dolutegravir (BRASIL, 2015).

É notável, a partir desses dados, que Leishmaniose Visceral é uma doença da qual se faz necessário uma maior atenção e controle, pois em associação com pacientes portadores de HIV, se torna uma comorbidade de grandes repercussões no país, podendo levar ao óbito.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste presente estudo, percebemos que o HIV e a Leishmaniose Visceral são grandes problemas de saúde, principalmente em países emergentes, sendo endêmicas em várias regiões do planeta e não se restringindo mais a determinado grupo ou áreas rurais, com isso, facilitando a ocorrência de sua coinfeção. Essa coinfeção ocorrendo ao mesmo tempo muitas vezes possuem prognóstico desfavorável, podendo levar a morte.

Nota-se, também, que essa infecção conjunta ocorre mais em populações de baixo nível socioeconômico, provavelmente por um menor grau de instrução e conhecimento, dificultando assim a profilaxia das doenças e também devido aos locais de moradia periférica, facilitando a proliferação dos vetores de Leishmaniose Visceral.

Devido a esses fatores, juntamente com o tratamento ser mais dificultado, pois tanto a coinfeção pelo HIV diminui a eficiência do sistema imune, quanto a dificuldade de utilizar os medicamentos para o tratamento de Leishmaniose Visceral devido ao seu alto índice de efeitos adversos e toxicidade, essa questão merece mais estudos e atenção nessa área. Esses estudos deveriam visar à descoberta de novos tratamentos e, principalmente, atentar para a sua profilaxia, pois é a forma mais fácil e menos dispendiosa de evitar problemas devido à coinfeção de HIV e Leishmaniose Visceral. Além disso, deveriam melhorar o rastreio e a suspeita dessa coinfeção para que o diagnóstico seja o mais precoce possível, juntamente com o tratamento.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, V. T. et al. Detecção de formas amastigotas em exame parasitológico de esfregaço obtido a partir de suabe conjuntival de cães com leishmaniose visceral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, p. 1465-1470, 2012.
2. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: Recomendações clínicas para redução da letalidade**. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2011<sup>a</sup>
3. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e Ministério da Saúde. Nota técnica conjunta nº001/2016: **Registro do produto de uso veterinário denominado Milteforan 2% Solução Oral para cães**. MAPA/MS, Brasília, 17 de agosto de 2016.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. Nota Informativa nº 13/2020- **Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde**. Ministério da Saúde, Brasília, 01 de julho de 2020.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/Aids**. Brasília – 2013 (atualizado em 2015).



6. BUCHACZ, Kate et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. **The Journal of infectious diseases**, v. 214, n. 6, p. 862-872, 2016.
7. COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Leishmaniasis Visceral. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales**. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 capítulo 5. Pg. 495.
8. COSTA, E.B.A. **A leishmaniose visceral Humana e o desafio da intersetorialidade no município de Araguaína-Tocantins**. Dissertação de Mestrado em Estudos de Cultura e Território - Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, 2020.
9. COTA, Gláucia Fernandes et al. **Abordagem clínica da leishmaniose visceral entre adultos infectados pelo HIV: acurácia diagnóstica, fatores prognósticos e eficácia terapêutica**. 2013. Tese de Doutorado.
10. DOS SANTOS, Jamile Prado et al. LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE BOM JESUS, PIAUÍ, BRASIL. **Acta Veterinária Brasília**, v. 8, n. 4, p. 236-241, 2014.
11. Estatísticas. UNAIDS, 2021. Disponível em: <<https://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em 30, setembro, 2021.
12. FERREIRA, M.U. **Parasitologia Contemporânea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
13. GOLDMAN, L.; Schafer, Al. **Goldman's Cecil Medicine**. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

14. GRÜNEBAST, Janne et al. Life Cycle Stage-Specific Accessibility of *Leishmania donovani* Chromatin at Transcription Start Regions. **Msystems**, v. 6, n. 4, p. e00628-21, 2021.
15. HENN, Guilherme Alves de Lima. **Caracterização da leishmaniose visceral em pacientes coinfetados por HIV e fatores associados a óbito e recidiva**. 2016.
16. LACHAUD, Laurence et al. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfected with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 2, p. e16-e22, 2009.
17. LEITE DE SOUSA-GOMES, Marcia; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough?. PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 9, p. e0005772, 2017.
18. LEMOS, M. H. S. et al. Epidemiologia das leishmanioses no estado do Piauí. **BJSCR**, v. 25, p. 53-57, 2019.
19. LINDOSO, Jose Angelo et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 9, p. e3136, 2014.
20. LINDOSO, José Angelo Lauletta et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. **Hiv/aids (Auckland, NZ)**, v. 8, p. 147, 2016.
21. LONGO, DL et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
22. MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira et al. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 931-937, 2007.

23. MARZOCHI, M. C. A. et al. **A questão do controle das Leishmanioses no Brasil.** In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (Org.) Leishmanioses do continente americano. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, 511 p. ISBN 978-85-7541-568-9.
24. NASCIMENTO, A. F. S. C.; SANTOS, D. O. **Tratamento das leishmanioses: do abandono à resistência - um desafio que permanece.** In: MENEGUETTI, D. U. O.; OLIVEIRA, J.; CAMARGO, L. M. A. Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários. Rio Branco: Stricto Sensu, 2020b. Capítulo 19. Páginas 340348.
25. PARHAM P. **O sistema imune.** Porto Alegre, RS: Artmed, 3<sup>a</sup> edição, 2000.
26. PEREIRA, Gerson Fernando Mendes et al. HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. 2019.
27. RABELLO, A.; ORSINI, M.; DISCH, J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 97, n. sup1, p. 17-28, 2003.
28. ROSENTHAL, Eric et al. HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 4, p. 1093-1095, 2000.
29. SILVA, Luciana da Rocha Mota da. **Distribuição espacial da coinfeção leishmaniose visceral-HIV em Teresina/PI, 2006 a 2015.** 2018.
30. SINGH, O. P.; SUNDAR, S. **Developments in Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in the Elimination Era.** Journal of Parasitology Research, Cairo, ID 239469, 10 p., dez. 2015

31. LEITE DE SOUSA-GOMES, Marcia; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough?. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 9, p. e0005772, 2017.
32. VAN GRIENSVEN, J. et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 4, p. 286-299, 2014.
33. WHO. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Informe de Leishmanioses**. n. 6, 2018