



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO NORTE DO TOCANTINS  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE ANIMAL E SAÚDE  
PÚBLICA NOS TRÓPICOS**

**CLÁUDIA DENISE MENDANHA MANGUEIRA**

**FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV-  
AIDS NA REGIÃO NORTE DO TOCANTINS**

Araguaína - TO  
2022

**CLÁUDIA DENISE MENDANHA MANGUEIRA**

**FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV-AIDS NA REGIÃO NORTE DO TOCANTINS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt), da Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT) – Campus Universitário de Araguaína, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helcileia Dias Santos

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Katyane de Sousa Almeida.

Araguaína - TO  
2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins**

---

- M277f Manguiera, Claudia Denise Mendanha.  
Fatores associados a ocorrência de coinfeção Leishmania/HIV-AIDS na região norte do Tocantins. / Claudia Denise Mendanha Manguiera. – Araguaína, TO, 2022.  
75 f.
- Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, 2022.  
Orientadora : Helcileia Dias Santos  
Coorientadora : Katyane de Sousa Almeida
1. Medicina Veterinária. 2. Leishmaniose. 3. HIV/AIDS. 4. Fatores de risco.  
I. Título

**CDD 636.089**

---

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

**Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

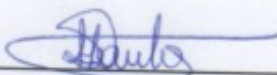
CLÁUDIA DENISE MENDANHA MANGUEIRA

FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV-  
AIDS NA REGIÃO NORTE DO TOCANTINS

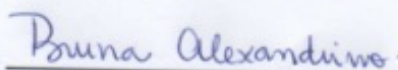
Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos (PPGSaspt) da Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre no curso de Mestrado em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos.

Data da aprovação: 04/05/2022.

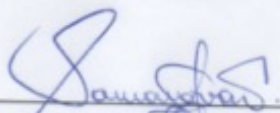
Banca Examinadora



Profª. Drª. Helcileia Dias Santos  
Universidade Federal do Norte do Tocantins



Profª. Drª. Bruna Alexandrino  
Universidade Federal do Norte do Tocantins



Profª. Drª. Samara Rocha Galvão  
Universidade Federal do Norte do Tocantins

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir crescer e aprender constantemente, por sua compreensão e tolerância infinitas e por sempre me dar forças para seguir em frente.

Agradeço à minha família pela compreensão nos momentos de ausência e pelo companheirismo e apoio necessários para a conclusão desta etapa de estudo.

À professora Dr<sup>a</sup> Helcileia, minha orientadora, pela competência, profissionalismo, dedicação e paciência. Obrigada por ter aceitado me conduzir nesta etapa de aprendizado.

À professora Dr<sup>a</sup> Katyane, minha coorientadora, muito obrigada pela disponibilidade, pelos ensinamentos e apoio nos estudos, seu auxílio foi muito importante.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Saúde pública nos Trópicos (PPGSaspt) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ) da Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT) de Araguaína-TO, pelo conhecimento, dedicação, apoio e disponibilidade.

Aos colegas de turma pela amizade e companheirismo sempre presentes ao longo do período em que convivemos.

Ao Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins (HDT-UFNT) de Araguaína, por permitir a realização deste estudo em suas dependências, utilizando o seu banco de dados. Agradecimento especial aos funcionários do arquivo, principalmente à Ivani, por ter se empenhado durante meses para que eu pudesse completar esta pesquisa.

Agradeço aos membros do setor de ensino e pesquisa do HDT-UFNT de Araguaína pela sua presteza e disponibilidade em auxiliar na realização deste estudo.

Ao apoio do Programa Nacional de Cooperação Acadêmica na Amazônia – PROCAD/Amazônia da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES/Brasil.

A todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para o sucesso deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!

## RESUMO

A leishmaniose é uma zoonose endêmica em vários países, dentre eles o Brasil. A sua associação com a infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é considerada doença de alta gravidade, cuja incidência tem aumentado nos últimos anos devido à urbanização dos casos desta enfermidade, associado à interiorização dos casos de infecção pelo HIV. No Brasil, o estado do Tocantins é considerado área endêmica para as formas cutânea e visceral da leishmaniose, o que estimulou o desenvolvimento deste estudo, com o objetivo de compreender os fatores associados à coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS em indivíduos assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no norte do estado. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo utilizando dados obtidos em prontuários de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins no período de 2010 a 2020, complementados por dados obtidos na Secretaria Municipal de Saúde de Araguaína-TO. Os dados foram organizados em um formulário estruturado e as associações foram testadas por meio de análise univariada utilizando o teste qui quadrado de Mantel Hanzel. Variáveis com  $p < 0,10$  foram submetidas à análise multivariada por meio de regressão logística. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para análise das variáveis quantitativas. Foram incluídos no estudo registro de 53 indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, 106 indivíduos com infecção somente por HIV-AIDS e 106 indivíduos com infecção por leishmaniose, totalizando 265 participantes de qualquer gênero, raça/etnia, estado civil, grau de escolaridade e profissão, com faixa etária acima de 15 anos, provenientes de municípios da região norte do Tocantins. A maioria dos casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS foi de indivíduos do sexo masculino (71,7%), entre 15 e 39 anos (60,38%), solteiro (75,47%), pardo (92,45%) e com baixa escolaridade (52,83%). Febre, esplenomegalia, hepatomegalia, emagrecimento e fraqueza foram os sintomas mais frequentes na coinfeção. Os exames laboratoriais mais utilizados foram os testes sorológicos e a principal medicação utilizada no tratamento foi a anfotericina B lipossomal (58,49%), com evolução para cura, na grande maioria dos casos tratados para leishmaniose (88,68%). Ao se comparar os indivíduos com a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS com os HIV positivo, observou-se maior chance de apresentar esplenomegalia (OR: 18,55) e hepatomegalia (OR: 4,58) em coinfectados HIV-AIDS, enquanto na comparação com indivíduos infectados somente por *Leishmania* a variável inapetência se apresentou como fator de risco (OR: 3,80), no entanto a escolaridade baixa (OR: 0,319) e a presença de febre (OR: 0,260) foram associadas como fator de proteção para a coinfeção, quando submetida a análise multivariada. Os resultados deste estudo apontam que as características individuais pouco interferiram nas chances de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS e demonstram que em indivíduos coinfectados características clínicas da leishmaniose podem apresentar-se com frequência significativamente maior. Sugere-se que em áreas endêmicas para leishmaniose visceral e HIV/AIDS o diagnóstico clínico e laboratorial de ambas as doenças seja priorizado, visando minimizar os impactos do reconhecimento tardio da coinfeção.

**Palavras-chave:** *Leishmania infantum*; imunodeficiência; calazar; epidemiologia.

## ABSTRACT

Leishmaniasis is an endemic zoonosis in several countries, amongst them is Brazil, and its association with the infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV) is considered a highly severe disease, whose incidence has been rising in the last few years, due to the urbanization of this disease, associated to the interiorization of HIV infection cases. In Brazil, the state of Tocantins is considered an endemic area for both cutaneous and visceral forms of leishmaniasis, which encouraged the study development with the purpose of understanding the factors related to leishmaniasis/HIV-AIDS coinfection affecting individuals that are assisted by the Brazilian health system in the northern state. A retrospective cross-sectional study has been conducted by collecting data from medical records of individuals treated at the Hospital of Tropical Diseases of the Federal University at North of Tocantins from 2010 to 2020, supplemented by data obtained from Municipal Health Department of Araguaina-TO. Information was obtained using a structured form, and associations were tested through univariate analysis using Mantel-Hanzel chi squared test. Variables presenting  $p < 0,10$  were submitted to multivariate analysis using logistic regression. Mann-Whitney test was used to analyze quantitative variables. Were include 53 records of individuals with leishmaniasis/HIV-AIDS coinfection, 106 subjects with HIV-AIDS infection and 106 subjects with leishmaniasis infection, totalizing 265 participants of any gender, race/ethnicity, marital status, education level and profession, with age group above 15 years-old, from the municipalities of northern region of Tocantins. Most cases of leishmaniasis/HIV-AIDS coinfection comprised males (71,7%), between 15 and 39 years (60,38%), single (75,47%), brown (92,45%) and with poor education (52,83%). Fever, splenomegaly, hepatomegaly, weight loss and weakness were the most common symptoms in coinfection. The most frequently performed laboratory exams were the serological tests and the medication more prescribed was the liposomal amphotericin B (58,49%), evolving for the cure, in the majority of cases treated for leishmaniasis (88,68%). When comparing individuals with leishmaniasis/HIV-AIDS co-infection with HIV positive individuals, there was a greater chance of having splenomegaly (OR: 18.55) and hepatomegaly (OR: 4.58) in HIV-AIDS coinfecting, while in comparison with individuals infected only by *Leishmania*, inappetence was presented as a risk factor (OR: 3,80), however low schooling (OR: 0.319) and the presence of fever (OR: 0.260) were associated as a protective factor for coinfection, when submitted to multivariate analysis. The results obtained by this study showed that individual characteristics little interfered with the chances of leishmaniasis/HIV-AIDS occurrence, and demonstrated that leishmaniasis clinical characteristics are significantly higher in this group. It is suggested that in visceral leishmaniasis and HIV-AIDS endemic areas the clinical and laboratorial diagnostic be prioritized, aiming to minimize the impacts of late recognition of coinfection.

**Keywords:** *Leishmania infantum*; immunodeficiency; Kala-azar; epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Distribuição dos casos de Leishmaniose Cutânea no mundo, 2020.....	18
Figura 2 -	Distribuição de casos de Leishmaniose Visceral no mundo, 2020.	18
Figura 3 -	Casos de Leishmaniose Cutânea por Unidade da Federação, segundo local de infecção, Brasil, 2019.....	19
Figura 4 -	Casos de Leishmaniose Visceral por Unidade da Federação, segundo local de infecção, Brasil, 2019.....	20
Figura 5 -	Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp.....	22
Figura 6 -	Ciclo de vida do flebotomíneo.....	23
Figura 7 -	Carga viral ( $\log_{10}$ cópias/ $\text{mm}^3$ ) de HIV em indivíduos coinfectados com leishmaniose/HIV-AIDS e indivíduos HIV positivos e não coinfectados, Tocantins, 2010-2020.....	58
Figura 8 -	Contagem de células T CD4 ( $\log_{10}$ células/ $\text{mm}^3$ ) em indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, e indivíduos HIV positivos e não coinfectados, Tocantins, 2010-2020.....	58
Quadro 1 -	Tratamento recomendado para Leishmaniose Tegumentar.....	26
Quadro 2 -	Tratamento recomendado para Leishmaniose Visceral Humana.....	28
Quadro 3 -	Tratamento recomendado para coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS.....	34



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características individuais de pacientes com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS assistidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.....	51
Tabela 2 - Frequência de sinais e sintomas entre indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos em Hospital de Referência na Região Norte do Estado do Tocantins, 2010-2020.....	52
Tabela 3 - Frequência de resultados de exames laboratoriais em indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.....	53
Tabela 4 - Medicamentos utilizados para tratamento de leishmaniose em indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.....	54
Tabela 5 - Distribuição de casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins no período de 2010-2020, segundo a evolução.....	54
Tabela 6 - Análise univariada das características epidemiológicas entre os indivíduos do com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados Leishmaniose, atendidos em Hospital de Referência do Norte do Tocantins .....	55
Tabela 7 - Comparação por análise univariada de sinais e sintomas apresentados por indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, com monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados Leishmaniose.....	56
Tabela 8 Resultado das análises multivariada para associações de variáveis entre indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS e com monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados Leishmaniose.....	57
Tabela 9 - Comparação de resultados de exames laboratoriais e evolução clínica entre indivíduos com coinfeção por leishmaniose/HIV-AIDS e indivíduos com leishmaniose, atendidos em Hospital de Referência da região Norte do estado do Tocantins, no período de 2010-2020.....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CAEE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HDT-UFNT	Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFI	Imunofluorescência Indireta
LC	Leishmaniose Cutânea
LCL	Leishmaniose Cutânea Localizada
LM.	Leishmaniose Mucosa
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
NASBA	Amplificação Sequencial de Ácido Nucleico
NK	Natural killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância à Saúde
TGF $\beta$	Fator de necrose tumoral $\beta$
TO	Tocantins
UFNT	Universidade Federal do Norte do Tocantins

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	14
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	14
<b>3 CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA</b>	
<b>3.1 Aspectos históricos da Leishmaniose</b> .....	15
<b>3.2 Leishmanioses</b> .....	17
<b>3.3 Etiologia</b> .....	20
<b>3.4 Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp</b> .....	21
<b>3.5 Vetores</b> .....	22
<b>3.6 Reservatórios</b> .....	23
<b>3.7 Leishmaniose Tegumentar</b> .....	24
<b>3.8 Leishmaniose Visceral</b> .....	26
<b>3.9 Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida- HIV/AIDS</b> .....	28
<b>3.10 Coinfecção Leishmaniose/HIV-AIDS</b> .....	31
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35
<b>4 CAPÍTULO 2 - FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV-AIDS NA REGIÃO NORTE DO TOCANTINS</b>	
<b>4.1 Introdução</b> .....	48
<b>4.2 Metodologia</b> .....	49
4.2.1 Local e período de realização da pesquisa .....	49
4.2.2 Delineamento do estudo .....	49
4.2.3 Coleta de dados .....	50
4.2.4 Análise estatística .....	50
<b>4.3 Resultados</b> .....	51
<b>4.4 Discussão</b> .....	59
<b>4.5 Conclusão</b> .....	64
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	71
<b>ANEXOS</b> .....	73

## 1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são antropozoonoses causadas por um protozoário do gênero *Leishmania*, pertencente à família Trypanosomatidae, que se apresenta sob duas formas em seu ciclo de vida: amastigota e promastigota (AKHOUNDI et al., 2016). É transmitido através da picada da fêmea de dípteros flebotomíneos, podendo levar ao desenvolvimento da enfermidade em sua forma tegumentar ou visceral, dependendo da espécie do protozoário que for inoculado (PAHO, 2019).

A leishmaniose visceral humana (LVH) é considerada endêmica em 12 países das Américas, tendo sido registrados 63.331 casos novos entre 2001 e 2018, sendo que em 2018 a maior parte dos casos (97%) foi registrada no Brasil (WHO, 2020). É a forma mais grave de leishmaniose, caracterizada pelo surgimento de febre de duração prolongada, astenia, perda de peso e esplenomegalia, podendo ser fatal caso não seja tratada (ABONGOMERA et al., 2017). A principal espécie de protozoário envolvida no desenvolvimento da forma visceral no Brasil é a *Leishmania infantum* (BRASIL, 2014; PAHO, 2019).

A leishmaniose tegumentar (LT) é considerada endêmica em 18 países das Américas tendo sido reportados 989.096 casos da doença entre 2001 e 2018, sendo que a maior parte dos casos notificados no ano de 2018 ocorreu no Brasil (WHO, 2020). É caracterizada por lesões papulares cutâneas que podem evoluir para úlceras, ou lesões em região de mucosa que surgem, principalmente, na membrana mucosa do septo nasal (MURBACK et al., 2011). Os parasitos mais comumente envolvidos são a *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e a *Leishmania (Viannia) panamensis* (PAHO, 2019).

No estado do Tocantins tem-se observado um aumento do número de casos de leishmaniose ao longo dos últimos anos, principalmente na sua forma visceral, tendo sido registrada a maior taxa de incidência entre todos os estados brasileiros, de 26,4/100.000 habitantes, entre 2007 e 2014 (DOS REIS et al., 2019). As taxas de incidência mais elevadas podem estar relacionadas a um padrão de expansão para áreas urbanas de médio e grande porte no estado do Tocantins, devido a um fluxo migratório mais intenso de pessoas vindas da região nordeste do Brasil, que vivem em bairros com condições precárias de saneamento, infraestrutura pouco adequada e dificuldades no acesso aos serviços de saúde. Esses fatores associados ao impacto ambiental do desmatamento no estado podem ter contribuído para o aumento do número de casos da enfermidade na região (SILVA, 2016; DOS REIS et al., 2019).

A leishmaniose pode estar associada a outras doenças, dentre elas a infecção por HIV/AIDS (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). A coinfeção entre leishmaniose/HIV-AIDS foi descrita, primeiramente, no início dos anos 1980 e desde então, o número de casos tem aumentado ao longo dos anos, principalmente em países endêmicos para infecção por leishmaniose (OKWOR; UZONNA, 2013; LINDOSO et al., 2014). O HIV é um retrovírus pertencente à família Retroviridae, e possui a capacidade de infectar células com receptores de superfície do tipo CD-4, levando a alterações na resposta imunológica do indivíduo infectado e facilitando o desenvolvimento de outras enfermidades que podem ser infecciosas ou não (BRASIL, 2018a).

Nos casos de coinfeção, o curso natural da leishmaniose mostrou-se alterado, sendo observado um aumento de 100 a 2320 vezes no risco de desenvolvimento desta doença, principalmente da sua forma visceral (BRASIL, 2015). Além disso, existe um aumento do risco de recidiva de LV nos pacientes com coinfeção por HIV, e redução na eficácia da resposta terapêutica aos medicamentos comumente utilizados para o tratamento dessa enfermidade (ALVAR et al., 2008; COTA et al., 2013).

Nos casos de LT associada a infecção por HIV-AIDS a evolução da leishmaniose ocorre de forma atípica com manifestações clínicas mais graves e pouco comuns. Essa mudança no curso natural da doença pode ser explicada pelo fato de que a infecção pelo HIV causa alterações imunológicas que podem permitir a multiplicação exagerada do parasito (GUIMARÃES et al., 2015). Por outro lado, a infecção pela *Leishmania* spp. também contribui para um aumento na carga viral nos pacientes HIV positivos, levando a uma progressão mais rápida para AIDS e reduzindo a expectativa de vida nesses pacientes (LINDOSO et al., 2014).

As altas taxas de incidência de leishmaniose no estado do Tocantins associadas à expansão dos casos de infecção por HIV nas áreas rurais, mostram a necessidade de compreender os fatores presentes na região norte deste estado que possam estar associados à ocorrência da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, desde as características epidemiológicas, demográficas e socioeconômicas, as possíveis diferenças nas apresentações clínicas, duração e intensidade dos sinais e sintomas, até os métodos diagnósticos e desfecho dos tratamentos utilizados.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Descrever as características epidemiológicas da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS e testar associações entre características individuais, socioeconômicas e clínicas e a ocorrência da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS em indivíduos residentes em municípios da macrorregião norte do estado do Tocantins.

### **2.2 Objetivos específicos**

Descrever as características individuais, clínicas e sociais de indivíduos coinfectados com leishmaniose/HIV-AIDS.

Avaliar possíveis associações entre características individuais e socioeconômicas na coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS em relação a indivíduos monoinfectados HIV-AIDS e infectados somente por *Leishmania*.

Avaliar as chances de ocorrência de sinais clínicos em coinfectados HIV-AIDS em relação a HIV positivos e *Leishmania* positivos.

### 3 CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Aspectos históricos da Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença cujos primeiros relatos datam do século XVIII, quando foram descritos indivíduos que apresentavam enfermidades, que se assemelhavam à forma atualmente denominada leishmaniose cutânea (BENCHIMOL, 2019). Naquela época, era conhecida por vários nomes regionais relacionados à natureza de seu curso ou a sua distribuição geográfica, como ferida de um ano, Botão de Mila, Botão de Creta, Botão de Aleppo – na Síria, e o Botão de Briska – na Argélia (JOGAS JR., 2017). O primeiro registro dessas lesões ulceradas cutâneas data de 1756, quando Alexandre Russell, na Síria, descreveu essas manifestações. Era considerada uma patologia cutânea de curso clínico benigno, que apresentava cura espontânea em até um ano. Porém, somente a partir de 1844, as lesões cutâneas passaram a ser vistas como um importante problema que acometia soldados que participavam de batalhas nas conquistas europeias no sul da Argélia (STEVERDING, 2017).

Os primeiros registros de casos de LV, também conhecida como calazar, foram descritos na província de Assam na Índia, em 1882 (JOGAS JR., 2017). Nesse período essa afecção era denominada por *black fever*, e a maioria dos estudiosos a considerava uma variante grave do paludismo (malária), devido às duas doenças apresentarem sintomas crônicos e serem encontradas nas mesmas áreas endêmicas. O calazar afetava nativos e europeus residentes na Índia. As pessoas acometidas apresentavam sintomas graves e alto índice de letalidade, o que levou ao interesse pelo estudo localmente na Índia e na Europa (JOGAS JR., 2017).

No final do século XIX e início do século XX houve uma grande evolução no conhecimento do mundo médico e da pesquisa, por meio das descobertas de Louis Pasteur com a sua doutrina microbiana e o estabelecimento da correlação entre doenças infectocontagiosas e seus microrganismos patogênicos, por Robert Koch (BONNET et al., 2020). De grande importância também foi a elaboração do conceito de vetor e hospedeiro intermediário, desenvolvido em trabalhos realizados por Patrick Mason e Ronald Ross. Além disso, a comprovação da participação de insetos nos mecanismos de transmissão das doenças prevalentes em regiões tropicais, por Walter Reed, contribuiu para o melhor conhecimento dessas afecções (MASCARINI, 2003).

Já as primeiras descrições do protozoário causador da LV e LC foram feitas no século XX, no ano de 1903. Os médicos ingleses William Leishman e Charles Donovan descreveram o microrganismo causador da leishmaniose visceral, em artigos diferentes publicados no British

Medical Journal, nesse mesmo ano (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003; LAINSON, 2010). Alguns meses depois, essa descoberta foi confirmada pelos pesquisadores Laveran e Mesnil, que propuseram nomear o parasito de *Leishmania-Donovani*. Nesse mesmo ano, o médico americano James Homer Wrigth descreveu um parasito encontrado em uma lesão cutânea de botão do Oriente, o tendo nomeado de *Helcosoma tropicum* ou *Welcosoma tropicum* (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003; JOGAS JR., 2017).

A partir de 1904, foram publicados artigos em que se evidenciava uma relação morfológica próxima entre os microrganismos causadores da leishmaniose visceral e cutânea (STRELKOVA; BARANOVA; KUHL, 2020). Em 1906, o pesquisador alemão Max Luhe propôs renomear o parasito causador da leishmaniose cutânea para *Leishmania tropica*, criando, assim, o grupo das doenças chamadas leishmanioses (JOGAS JR., 2017).

A partir desses conhecimentos, estudiosos da época constataram que havia casos de leishmaniose visceral, conhecida como calazar, e de leishmaniose tegumentar, conhecida como botão do oriente, em vários países e regiões diferentes pelo mundo, o que estimulou o interesse pelo estudo dessas doenças (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003).

No Brasil, o primeiro relato do parasito causador da leishmaniose data de 1909 quando Adolpho Lindenberg, Antonio Carini e Ulysses Paranhos relataram a presença de “corpúsculos de Leishman-Donovan” em lesões cutâneas e mucosas, que se assemelhavam ao botão do oriente na cidade de Bauru em São Paulo (LAINSON, 2010). A partir dessas publicações, as pesquisas sobre leishmanioses adquiriram grande importância nas agendas de vários pesquisadores na América do Sul, possibilitando o diagnóstico dessa doença em diferentes regiões do continente.

No início da década de 1910, muitos pesquisadores suspeitavam da existência de um protozoário diferente na América do Sul, uma vez que eram observadas lesões mucosas com características e evolução clínica diversas daquelas presentes no botão do Oriente (JOGAS JR., 2017). Em 1911, o pesquisador brasileiro Gaspar de Oliveira Vianna estabeleceu uma correlação entre as lesões mucosas com um protozoário do gênero *Leishmania*, denominando-o de *Leishmania braziliensis*.

Os casos de LV, por sua vez, foram realmente confirmados no território brasileiro, pela primeira vez em 1934 por Penna, quando realizava investigação de febre amarela através da análise de fragmentos hepáticos originados de viscerotomias de 41 casos, em que foram encontrados os parasitos causadores da leishmaniose (LAINSON, 2010; SILVEIRA et al., 2016).

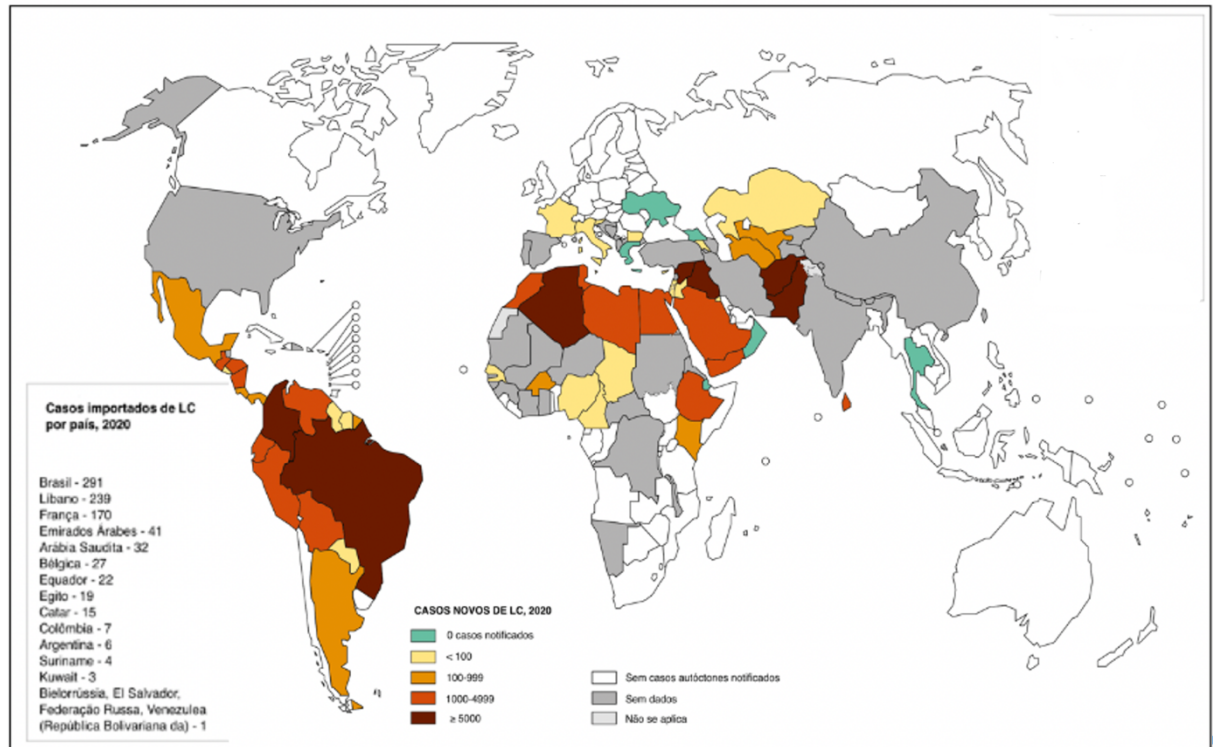


A partir das evidências observadas, os pesquisadores da época, tanto no Brasil quanto em outros países, intensificaram as investigações a respeito dessa enfermidade. Dentre os pesquisadores brasileiros destacou-se o médico sanitário Evandro Chagas que, juntamente com sua equipe de colaboradores, iniciou sua pesquisa sobre a LV no estado do Pará (MASCARINI, 2003). Através de suas pesquisas concluiu que essa enfermidade se apresentava de forma esporádica, sendo o parasito transmitido através da picada de um inseto habitante do peridomicílio, *Phlebotomus longipalpis* (conhecido atualmente como *Lutzomyia longipalpis*) (BENCHIMOL et al., 2019). O protozoário causador da infecção originava-se de uma fonte animal silvestre associada ao ciclo do parasito e do inseto transmissor; e também descreveu o parasito responsável pela LV, o tendo nomeado como *Leishmania chagasi*, posteriormente denominado *Leishmania infantum chagasi* (SILVEIRA et al., 2016). Ao longo dos anos subsequentes as pesquisas se intensificaram, mas, somente na década de 1960 foi possível iniciar a identificação mais precisa dos diferentes protozoários causadores da leishmaniose na América do Sul, impulsionado pelo desenvolvimento de métodos laboratoriais mais precisos.

### **3.2 Leishmanioses**

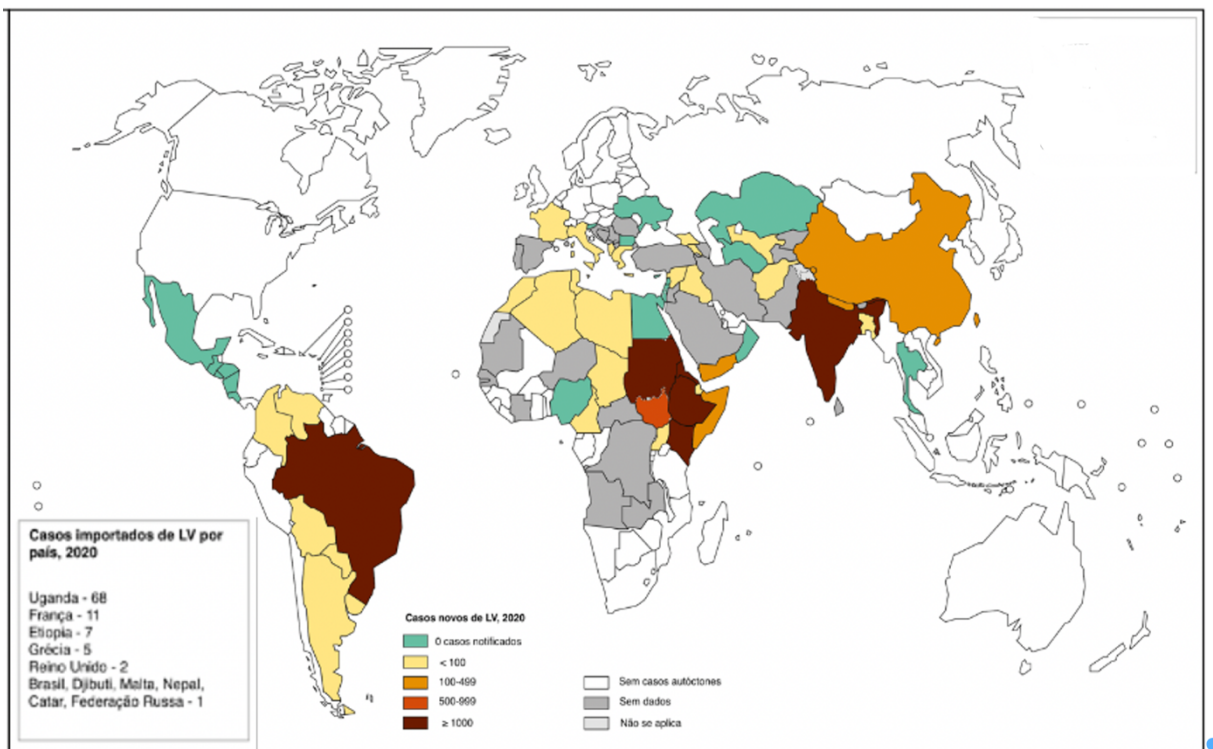
A leishmaniose é uma doença endêmica em expansão em 97 países, sendo considerada um problema de saúde de grande importância nas regiões tropicais e subtropicais, conforme observa-se nas Figuras 1 e 2. Estima-se a incidência de 1 a 2 milhões de casos por ano da doença, com a leishmaniose cutânea sendo a apresentação mais comum (LAKHAL-NAOUAR et al., 2019; WHO, 2020). A LV é a sua forma mais grave, podendo ser encontrada em 76 países, sendo fatal em até 95% dos casos se não tratada (SINGH et al., 2018; OPAS, 2021).

Figura 1 - Distribuição de casos de leishmaniose cutânea no mundo, 2020.



Fonte: adaptado de WHO, 2021.

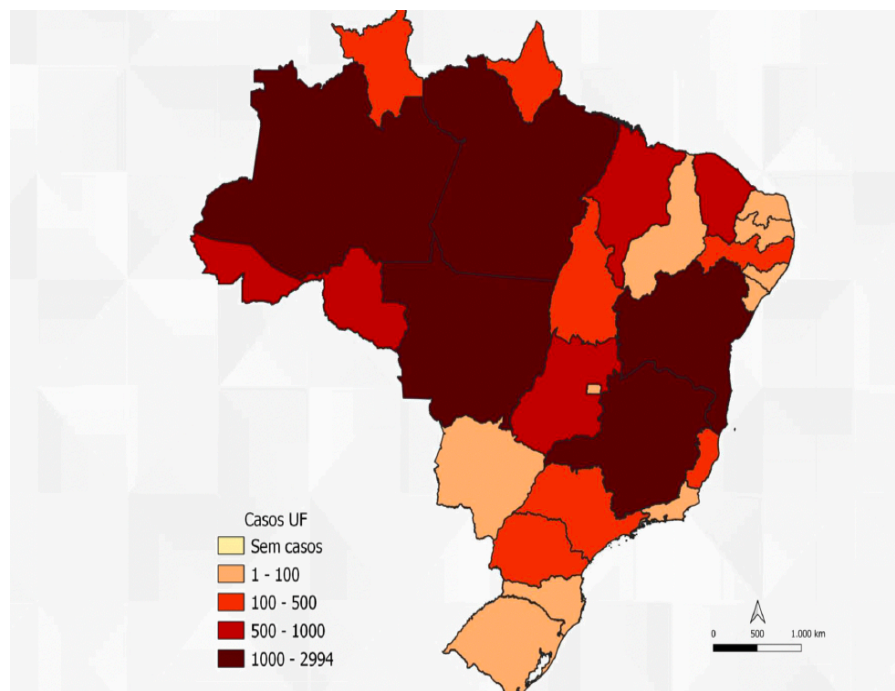
Figura 2 - Distribuição de casos de leishmaniose visceral no mundo, 2020.



Fonte: adaptado de WHO, 2021.

Na região das Américas, a leishmaniose é endêmica em 18 países, com 97% dos casos sendo registrados no Brasil no ano de 2019. Os registros de leishmaniose cutânea ocorrem principalmente em municípios dos estados do Amazonas, Pará, Mato Grosso, Bahia e Minas Gerais (Figura 3), enquanto a LV foi mais relatada em cidades do Ceará (Fortaleza), Maranhão (São Luís), Mato Grosso do Sul (Campo Grande), Minas Gerais (Belo Horizonte), Piauí (Teresina), Pará (Marabá e Parauapebas) e Tocantins (Araguaína), como pode ser observado nas Figuras 3 e 4 (OPAS, 2020; BRASIL, 2021a).

Figura 3 - Casos de Leishmaniose Cutânea por Unidade da Federação, segundo local de infecção, Brasil, 2019.



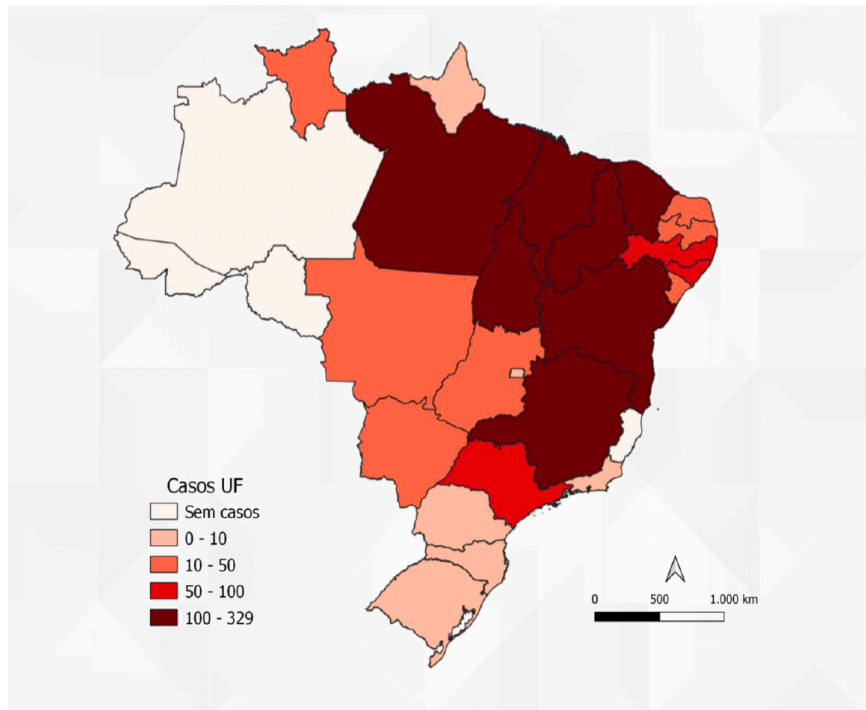
Fonte: adaptado de BRASIL, 2021b.

Inicialmente a doença apresentava um padrão de transmissão predominantemente em áreas rurais e silvestres, porém a sua incidência vem aumentando em regiões urbanas e periurbanas de cidades de médio porte desde as décadas de 1980 e 1990 (SILVEIRA et al., 2016; JOGAS JR., 2017; SILVA et al., 2017).

Esta mudança está relacionada a ocorrência de um processo migratório entre as diferentes regiões do país, à urbanização desordenada das periferias das cidades com redes precárias de saneamento, ao desmatamento de áreas florestais permitindo que o inseto vetor alcançasse o ambiente peridoméstico, ao aumento da população de cães domésticos (suscetíveis à infecção pelo parasito), além do avanço nos métodos de detecção e tratamento da leishmaniose

(SILVEIRA et al., 2016). Sendo, estas alterações, consideradas fatores de risco para a ocorrência das leishmanioses na sua forma tegumentar e visceral.

Figura 4 - Casos de Leishmaniose Visceral por Unidade da Federação, segundo local de infecção, Brasil, 2019.



Fonte: adaptado de BRASIL, 2021c.

### 3.3 Etiologia

O parasito causador das leishmanioses é um protozoário pertencente à família Tripanosomatidae, sendo conhecidas, aproximadamente, 22 espécies do gênero *Leishmania* que são patogênicas para o ser humano. As espécies são agrupadas em dois subgêneros: *Leishmania* e *Viannia* (PAHO, 2019). Aquelas pertencentes ao subgênero *Viannia*, tem o seu desenvolvimento no intestino posterior do inseto vetor. Já as espécies pertencentes ao subgênero *Leishmania* não apresentam desenvolvimento no intestino posterior do inseto flebotomíneo (LAINSON, 2010).

Os parasitos do gênero *Leishmania* são digenéticos, isto é, apresentam duas formas evolutivas em seu ciclo de vida: amastigotas intracelulares, com forma ovoide, imóveis e sem flagelo livre, com diâmetro de 2 a 5  $\mu\text{m}$ , sendo responsáveis pela patologia da leishmaniose, e as formas promastigotas, que são células alongadas, com flagelo e móveis, com comprimento entre 20 e 30  $\mu\text{m}$ , sendo encontradas no intestino do vetor (PAHO, 2019).

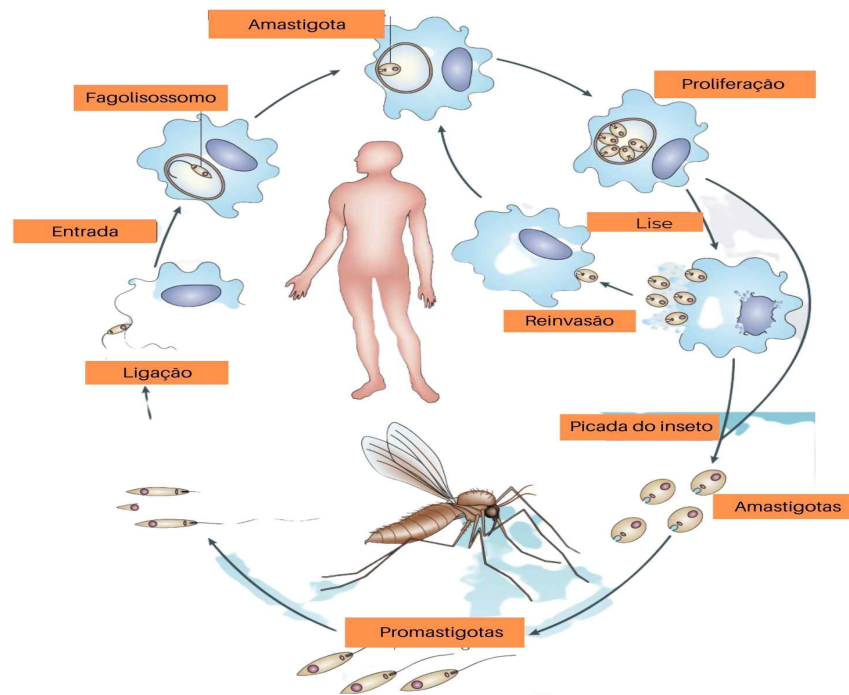
As principais espécies de protozoários encontradas na região das Américas são: *Leishmania (Leishmania) infantum*, *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (LAINSON, 2010; PAHO, 2019).

Dentre estas, as principais espécies causadoras de LT encontradas no Brasil são: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. (GUIMARÃES et al., 2015; BRASIL, 2017); e a principal espécie de parasito causadora da LV é *Leishmania (Leishmania) infantum* (MENON et al., 2016).

### **3.4 Ciclo de vida da *Leishmania* spp.**

O ciclo de vida da *Leishmania* spp. se inicia quando uma fêmea do inseto flebotomíneo, infectada com a forma promastigota, pica um hospedeiro vertebrado ao se alimentar. Ocorre a inoculação dos parasitos, que alcançam o interior de macrófagos e outras células do sistema reticuloendotelial. No interior dessas células, os promastigotas se transformam em amastigotas, que se multiplicam intensamente por meio de divisão binária, levando à lise da célula. Essas formas amastigotas são liberadas e infectam novas células. O inseto vetor, ao se alimentar do sangue dos reservatórios animais infectados com o parasito, ingere os macrófagos contendo as formas amastigotas, que serão liberadas em seu trato digestivo. Ocorre a diferenciação em forma promastigota procíclica e reprodução por divisão binária, seguido por diferenciação em formas promastigotas metacíclicas, que são as formas infectantes, inoculadas pelo vetor, como observa-se na Figura 5 (BRASIL, 2006; SINGH et al., 2018; PAHO, 2019). Os reservatórios do parasito podem ser mamíferos silvestres ou domésticos capazes de garantir a manutenção e circulação das diversas espécies de *Leishmania* spp. na natureza (PAHO, 2019).

Figura 5 - Ciclo de vida da *Leishmania* spp.



Fonte: Adaptado de CHAPPUIS et al., 2007.

### 3.5 Vetores

Os vetores dos parasitos do gênero *Leishmania* pertencem ao filo Arthropoda, classe Insecta, ordem Diptera e família Psychodidae (AKHOUNDI et al., 2016). Esses insetos são classificados em seis gêneros, sendo o gênero *Lutzomyia* o mais comum na região das Américas, e o gênero *Phlebotomus* mais frequente na Europa, Ásia e África. No Brasil, as espécies mais frequentemente associadas à transmissão da leishmaniose visceral são *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* podendo ser encontradas em quase todo o território (BRASIL, 2006). As principais espécies de flebotomíneos vetores da leishmaniose tegumentar são *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia umbralis*, *Lutzomyia ubiquitalis*, *Lutzomyia wellcomei*, *Lutzomyia ayrozai* e *Lutzomyia migonei* (*Migonemia migonei*) (SHARMA; SINGH, 2008; GUIMARÃES et al, 2015). Este último também tem sido associado à transmissão da *Leishmania infantum* na América do Sul (GUIMARÃES et al, 2015; MARIALVA et al, 2020).

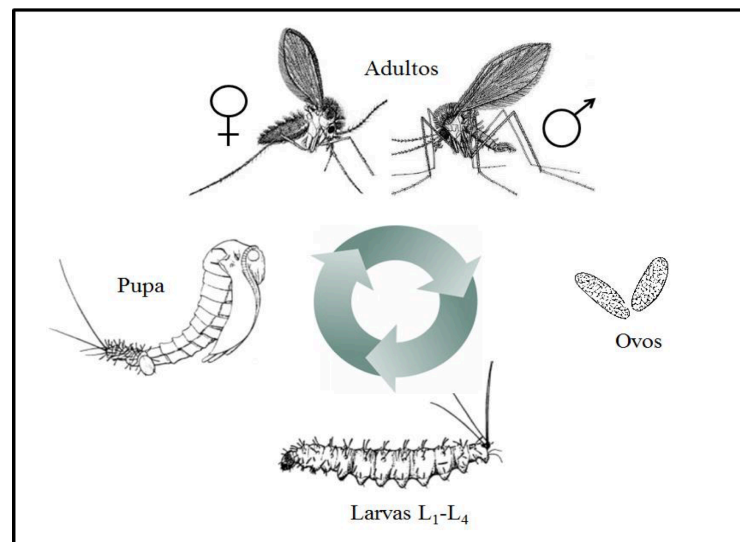
Os flebotomíneos são insetos que na fase adulta medem menos de 5 mm de comprimento. Seu corpo é claro e coberto por pelos longos e finos. Movimenta-se por voos em pequenos saltos pousando com as asas entreabertas, em forma de “V” (PAHO, 2019). Estes insetos adaptam-se com muita facilidade a diferentes ambientes. Na fase de larva necessitam de local úmido, de baixa luminosidade e rico em matéria orgânica para o seu desenvolvimento.



Alimentam-se de carboidratos, e a fêmea necessita de proteínas encontradas no sangue para nutrir seus ovos em desenvolvimento. São mais ativos no período crepuscular e noturno, podendo ser encontrados no intra e peridomicílio (BRASIL, 2006).

O ciclo de vida dos flebotomíneos pode durar até 90 dias. Eles se desenvolvem a partir do ovo passando por quatro estágios larvais, se transformando em pupa e depois alcançando a forma adulta, como ilustrado na Figura 6. As larvas são formas imaturas, de aspecto vermiforme, com grande mobilidade. Habitam o ambiente terrestre e se fixam a um substrato antes de se transformarem em pupas, período que pode durar de 15 a 70 dias (SHARMA; SINGH, 2008; SANTOS et al, 2019). Após a metamorfose surgem as formas adultas que se alimentam da seiva de plantas, e somente a fêmea necessita alimentar-se de sangue para maturação de seus ovários antes da oviposição. Os criadouros de flebotomíneos podem ser encontrados em locais úmidos e em detritos com matéria orgânica em decomposição, não sendo necessária a água para o seu desenvolvimento (SOARES; TURCO, 2003).

Figura 6: Ciclo de vida do flebotomíneo



Fonte: FORTES, 2013.

### 3.6 Reservatórios

Os reservatórios da *Leishmania* spp. são animais vertebrados que garantem a circulação e a manutenção das diferentes espécies do parasito na natureza. Isso permite que os vetores se infectem ao se alimentarem do sangue desses animais, assegurando a persistência do ciclo de transmissão (PAHO, 2019). Os reservatórios silvestres já identificados são algumas espécies de raposas, roedores e marsupiais. Na área urbana, o cão é a fonte de infecção mais importante

para os vetores da leishmaniose visceral (GONTIJO; MELO, 2004). Os felinos também podem ser infectados pelas mesmas espécies de parasitos que infectam o cão e o homem, uma vez que, a fêmea do flebotomíneo pode realizar o repasto sanguíneo em diferentes espécies animais (CAMPRIGHER et al., 2019). Além desse fato, os felinos podem estabelecer um elo entre os ambientes doméstico e silvestre por se deslocarem entre áreas urbanas e rurais, expondo-se ao contato com o vetor, havendo a possibilidade de o gato doméstico ser considerado um reservatório do parasito com papel importante no ciclo de transmissão da *Leishmania* spp (NEGREIROS FILHO, 2017).

### 3.7 Leishmaniose Tegumentar

A LT é uma doença infecciosa não contagiosa, causada por diferentes espécies dermatópicas de protozoários do gênero *Leishmania*, podendo apresentar-se nas formas cutânea, mucosa, disseminada e difusa. Constitui um problema de saúde pública nos quatro continentes, sendo encontrada em 97 países (BRASIL, 2017; BADIRZADEH et al., 2020).

A lesão da LC inicia-se como uma mácula no local da picada do inseto vetor. Essa mácula evolui para uma pápula e, posteriormente, para um nódulo indolor que aumenta de tamanho e forma uma úlcera. A lesão ulcerada é arredondada, endurecida, com bordas regulares e fundo limpo, granulomatoso (PAHO, 2019). Essa lesão pode se curar de maneira espontânea, ou pode se cronicar a depender do agente etiológico e da resposta imunológica do indivíduo.

Na forma cutânea disseminada, após o desenvolvimento das lesões primárias ulceradas granulomatosas, surgem múltiplas lesões papulares nas diferentes partes do corpo. A forma cutânea difusa é uma forma anérgica da doença, que se caracteriza por apresentar placas ou pápulas em um segmento do corpo, que evoluem para nódulos podendo acometer várias partes do organismo (COSTA et al., 2009).

A leishmaniose mucosa ou mucocutânea geralmente ocorre após disseminação hematogênica ou linfática de uma lesão cutânea prévia. É caracterizada por lesões infiltrativas que atingem, principalmente, a membrana mucosa do septo nasal, surgindo por volta de 2 anos após a cura da lesão de pele. Essas lesões podem evoluir e causar deformidades e mutilações (SUNYOTO et al., 2018).

O diagnóstico da leishmaniose tegumentar é realizado através de métodos diretos e indiretos associados aos aspectos clínicos e epidemiológicos. Os métodos diretos permitem a detecção do parasito em amostras coletadas do indivíduo infectado, e os métodos indiretos são baseados na detecção de anticorpos anti-leishmania no organismo (GONZÁLEZ et al., 2018).



Dentre os métodos diretos, podem ser utilizados a cultura, pesquisa direta do parasito, análise histopatológica e a reação em cadeia da polimerase (PCR) (GALLUZZI et al., 2018; ABADÍAS-GRANADO et al., 2021). Os métodos indiretos compreendem os testes sorológicos como a imunofluorescência indireta e o ensaio de imunoabsorbância ligado à enzima (ELISA), e a avaliação da resposta imune celular através do teste de hipersensibilidade tardia na pele – Teste de Montenegro (DE ASSIS et al., 2010).

O tratamento da leishmaniose tegumentar depende da forma clínica apresentada, das características pessoais do indivíduo acometido, da presença de contraindicações e da confirmação do diagnóstico por critérios clínico-laboratoriais ou clínico-epidemiológicos (ARONSON et al., 2016; BRASIL, 2017).

Os medicamentos utilizados para o tratamento das formas tegumentares são o antimônio pentavalente (antimoniato de meglumina e estibogluconato de sódio), a anfotericina B na forma desoxicolato e lipossomal, o isetionato de pentamidina, a miltefosina e a pentoxifilina (Quadro 1). No Brasil não é disponibilizado o estibogluconato de sódio (FARAJZADEH et al., 2016; AFLATOONIAN et al., 2019). A miltefosina foi incorporada pelo SUS, no Brasil, no ano de 2018, como opção de tratamento para leishmaniose tegumentar na sua forma cutânea. Trata-se de medicação de uso oral, facilitando a assistência e o tratamento seguro, e ampliando a adesão ao uso correto da medicação (BRASIL, 2020a).

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados para avaliação da resposta à medicação utilizada, e para detectar possíveis recidivas. Os indivíduos são acompanhados durante 12 meses através de exames laboratoriais e avaliação clínica para confirmar a regressão das lesões (BRASIL, 2017).

Quadro 1 - Tratamento recomendado para Leishmaniose Tegumentar.

Leishmaniose Tegumentar	Medicações	
	Primeira escolha	Segunda escolha
<b>LCL</b> ( <i>L.braziliensis</i> )	- Antimonial pentavalente* - Anfotericina B lipossomal**	- Anfotericina B desoxicolato** - Isetionato de pentamidina
<b>LCL</b> ( <i>L.guyanensis</i> )	- Isetionato de pentamidina*** - Anfotericina B lipossomal	- Antimonial pentavalente - Anfotericina B desoxicolato
<b>LC Disseminada</b>	- Antimonial pentavalente - Anfotericina B lipossomal	- Anfotericina B desoxicolato
<b>LC Difusa</b>	- Isetionato de pentamidina	- Antimonial pentavalente - Anfotericina b desoxicolato
<b>LM</b>	- Antimonial pentavalente + Pentoxifilina	- Anfotericina B desoxicolato - Isetionato de pentamidina

Fonte: adaptado de BRASIL, 2017. \*Não é recomendado com primeira escolha em pacientes com insuficiência renal, cardíaca ou hepática; > 50 anos e gestantes. \*\*Contraindicado em indivíduos com insuficiência renal ou hipersensibilidade aos componentes.\*\*\*Contraindicado na gestação e aleitamento, indivíduos com insuficiência renal ou hepática, diabetes mellitus, doenças cardíacas e hipersensibilidade aos componentes. LCL: leishmaniose cutânea localizada. LC: leishmaniose cutânea. LM: leishmaniose mucosa.

### 3.8 Leishmaniose Visceral

A LV é a forma clínica mais grave das leishmanioses, apresentando-se como uma doença sistêmica de evolução crônica, que pode levar ao óbito caso não tratada adequadamente (TIMILSINA et al., 2016; DOS REIS et al., 2019; PAHO, 2019). É mais frequentemente observada em indivíduos do sexo masculino, menores de 15 anos de idade, pardos e com baixo nível de escolaridade (DINIZ, DE SOUZA, DO CARMO, 2018).

Os parasitos inoculados através da picada do inseto vetor alcançam o interior dos macrófagos, onde se multiplicam e terminam atingindo órgãos e tecidos hematopoiéticos, infectando células locais e causando os sinais e sintomas característicos da leishmaniose visceral (SILVA et al., 2015).

Os indivíduos infectados podem apresentar sinais e sintomas leves, moderados ou graves, a depender de seu estado nutricional e imunológico. Os sintomas mais comuns são febre intermitente, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatias, palidez mucocutânea, anorexia e perda de peso (BRASIL, 2006). Com a evolução do quadro podem surgir sintomas

gastrintestinais, respiratórios e fenômenos hemorrágicos. Em casos avançados, pode estar presente a icterícia, edema e alterações neurológicas (PAHO, 2019).

O diagnóstico da LV deve ser realizado o mais precoce possível, para início imediato do tratamento, com o objetivo de evitar complicações mais graves e reduzir a mortalidade da doença (ARONSON et al., 2016). É de grande importância a coleta de dados clínicos e epidemiológicos através de anamnese e exame físico realizados de maneira adequada, para direcionar a solicitação de exames diagnósticos que possam confirmar a infecção (PASTORINO et al., 2002). Os testes utilizados no diagnóstico da leishmaniose visceral podem ser indiretos ou diretos. Dentre os testes indiretos pode-se utilizar a pesquisa do antígeno rK39 por teste imunocromatográfico, imunofluorescência indireta ou ELISA (DIRO et al., 2015; BSRAT et al., 2018). Os exames diretos compreendem a pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea, baço ou linfonodos, e a cultura e PCR (BHARADWAJ et al, 2021).

Para o tratamento dos indivíduos com diagnóstico de LV, podem ser utilizados o antimônio pentavalente e a anfotericina B em suas formas desoxicolato ou lipossomal (ARONSON et al., 2016), como observa-se no Quadro 2. A medicação a ser utilizada será definida levando-se em consideração a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades, a toxicidade da droga a ser utilizada e a sua interação com outros fármacos que estiverem sendo utilizados pelo indivíduo (BRASIL, 2006).

O seguimento dos pacientes deve ser realizado durante os 6 meses subsequentes ao término da medicação. Os critérios de cura são clínicos, observando-se o desaparecimento dos sintomas e a normalização dos exames laboratoriais que se apresentavam alterados (BRASIL, 2011; ARONSON et al., 2016; PAHO, 2019).

Quadro 2 - Tratamento recomendado para Leishmaniose Visceral.

Medicações	Recomendações
<b>Antimonial Pentavalente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode ser usado em ambiente ambulatorial</li> <li>- Contraindicado para indivíduos com insuficiência renal, hepática ou cardíaca; &gt; 50 anos, gestação, associado a medicação que aumente o intervalo QT, hipersensibilidade aos componentes</li> </ul>
<b>Anfotericina B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opção para gestantes</li> <li>- Para indivíduos com contra-indicação ao antimonial pentavalente</li> <li>- Para quadros de maior gravidade</li> <li>- Anfotericina B desoxicolato – contraindicado na insuficiência renal e hipersensibilidade aos componentes.</li> <li>- Anfotericina B lipossomal – contraindicado na hipersensibilidade aos componentes</li> </ul>

Fonte: adaptado de BRASIL, 2011.

### 3.9 Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – HIV/AIDS

Na década de 1980 foram reconhecidos os primeiros casos de infecção HIV/AIDS a partir da observação de um número aumentado de casos de sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento imunológico em indivíduos adultos nos Estados Unidos (FEE; BROWN, 2006). Em 1983 os pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos Estados Unidos, conseguiram isolar o vírus HIV-1, e em 1986 foi identificado o vírus HIV-2 (BRASIL, 2018a).

Acredita-se que o HIV tenha se originado no continente africano, pois apresenta estrutura genômica semelhante aos retrovírus de uma grande família encontrada na África subsaariana. Além disso o vírus responsável pelo desenvolvimento da imunodeficiência símia encontrado em uma subespécie de chimpanzés, é 98% similar ao HIV-1, o que sugere uma origem em comum (CASTRO-NALLAR et al., 2012; OLABODE et al., 2019).

A infecção pelo HIV é um problema de saúde pública mundial, atingindo 37,7 milhões de indivíduos no ano de 2020 (WHO, 2020). De acordo com a OMS, 1,5 milhões de pessoas

adquiriram o vírus HIV nesse mesmo ano, e 680.000 morreram em decorrência de complicações causadas pela infecção. No Brasil, no ano de 2019, foram notificados 41.919 casos de infecção pelo HIV, e 37.308 casos de AIDS. Na região Norte foram notificados 4.948 casos de infecção por HIV em 2019, e 4.799 casos de AIDS. No estado do Tocantins foram 278 casos notificados de HIV no ano de 2019 e 168 casos de AIDS (BRASIL, 2020b).

O HIV é um vírus da família Retroviridae e subfamília Lentivirinae, citopático e não-oncogênico (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Assim como os outros lentivírus, o HIV apresenta um período de tempo longo entre a infecção inicial e o desenvolvimento da doença por ele causada, podendo levar meses ou até anos (DURAND; CIMARELLI, 2011).

O HIV é classificado em dois tipos diferentes, HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o tipo mais prevalente, sendo dividido em grupos M (main/major), N (new, New ou non-M/non-O), O (outlier) e P. O grupo M é o mais frequente na população infectada, sendo dividido em nove subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K). Os grupos N e O são responsáveis por uma minoria de casos de infecção por HIV-1, sendo encontrados no continente africano. O grupo P é diferente dos outros grupos, e está relacionado ao vírus da imunodeficiência em chimpanzés (ROSA; SILVA; HORA, 2016). O HIV-2 é encontrado, principalmente, no continente africano. É dividido em oito grupos diferentes (A-H), sendo os grupos A e B os mais prevalentes (CECCARELLI et al., 2021).

A transmissão do vírus HIV ocorre através de contato sexual desprotegido, exposição a sangue ou secreções infectadas por meio de materiais perfurocortantes ou transfusões, e transmissão perinatal. O risco de transmissão pode aumentar quando há uma viremia alta, outras infecções sexualmente transmissíveis associadas ou a presença de imunodeficiência (CAMPBELL-YESUFU; GANDHI, 2011). Portanto, múltiplos parceiros sexuais e o compartilhamento de agulhas ou seringas entre usuários de drogas injetáveis são considerados fatores de risco para a infecção pelo HIV (PINTO NETO, 2020).

A infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases clínicas a partir da exposição inicial: aguda, latência e AIDS. Na fase aguda, que ocorre nas primeiras semanas da infecção pelo HIV, o vírus se replica intensamente no interior de linfócitos T-CD4, levando à depleção rápida dessas células (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Nessa fase, as principais manifestações clínicas observadas são semelhantes às de outras infecções virais. Podem estar presentes febre, cefaleia, astenia, letargia, mialgia e linfadenopatias. Também podem ocorrer sintomas digestivos como diarreia, náuseas, vômitos, emagrecimento e úlceras orais (BRASIL, 2018b).

Após a fase aguda inicial, o indivíduo, geralmente entra na fase de latência em que o exame físico pode ser normal, com presença apenas de linfadenopatia persistente (LOPES et al., 2019). Caso não seja instituído tratamento adequado, a infecção progride e o indivíduo infectado começa a apresentar sintomas mais exacerbados. Na fase sintomática são mais frequentes a febre baixa, fadiga, perda de peso, sudorese noturna, diarreia crônica, alterações neurológicas, infecções bacterianas e lesões orais (PINTO NETO et al., 2021).

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é caracterizada quando surgem neoplasias e infecções oportunistas em indivíduos portadores do vírus HIV (NIH, 2021). Estas últimas são causadas por diferentes microrganismos que levam ao desenvolvimento de infecções de caráter mais grave. Dentre as neoplasias, as mais comuns são o sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino (HÜBEL, 2017).

Para diagnóstico da infecção por HIV podem ser utilizados diferentes testes baseados na detecção de anticorpos ou de antígenos, além de testes em que é realizada a pesquisa de material genético do vírus (BRASIL, 2018b; SAAG, 2021). As técnicas baseadas na detecção de anticorpos e/ou antígenos do HIV, são de menor custo, de fácil realização e apresentam bons resultados. Dentre estes destacam-se os testes imunocromatográficos, conhecidos como testes rápidos, muito utilizados, pois são de fácil execução, não requerem mão-de-obra especializada e reduzem o tempo de espera pelo diagnóstico (HURT et al., 2017). Os testes ELISA também são amplamente utilizados com exame inicial. Para confirmação diagnóstica, é recomendada a realização de exames de maior especificidade como a imunofluorescência indireta, western-blot e radioimunoprecipitação (BRASIL, 2018b).

Os testes moleculares são utilizados, principalmente, para quantificação da carga viral. Esta tem papel importante na avaliação da eficácia da terapia antirretroviral e para avaliação do risco de progressão da doença durante o acompanhamento do indivíduo infectado pelo HIV (SAAG, 2021). Pode ser utilizada a transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), amplificação do DNA (ácido desoxirribonucleico) em cadeia ramificada (branched-DNA) e a amplificação sequencial de ácidos nucleicos (NASBA) (PAREKH et al., 2019).

O tratamento deverá ser iniciado assim que for confirmada a infecção pelo HIV para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida do indivíduo infectado e prevenir a transmissão para outras pessoas (PINTO NETO et al., 2021). São utilizadas seis classes de medicações: os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos; os inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos; os inibidores da integrase; os inibidores de protease; os inibidores de entrada CCR5 e inibidores de fusão (FENG et al., 2019). A terapia antirretroviral é realizada por meio

de associação de duas ou mais drogas, o que leva a uma redução mais acentuada da replicação viral e, conseqüentemente, um aumento na quantidade de linfócitos T-CD4 (BRASIL, 2018a).

### 3.10 Coinfecção Leishmaniose/HIV-AIDS

O primeiro caso de coinfecção leishmaniose/HIV-AIDS foi relatado em 1985 no sul da Europa, e em 1990 no Brasil. Desde então o número de casos de coinfecção vem aumentando em vários países, o que pode estar relacionado a vários fatores (GOMES et al., 2011). No Brasil, acredita-se que o aumento do número dessa coinfecção esteja relacionado à urbanização dos casos de leishmaniose associada ao aumento do número de casos de indivíduos HIV positivos nas áreas rurais, havendo uma sobreposição das duas infecções (OKWOR; UZONNA, 2013; LINDOSO et al., 2014).

No Brasil, em 2001, os indivíduos com coinfecção leishmaniose/HIV-AIDS correspondiam a 0,7% dos casos de leishmaniose na sua forma visceral (LINDOSO et al., 2014; CUNHA et al., 2020). Em 2019, eles correspondiam a 11,1% do total de casos de leishmaniose visceral, observando-se uma maior frequência na região nordeste (BRASIL, 2021b).

Esta coinfecção pode levar ao agravamento da evolução tanto da leishmaniose, quanto da infecção por HIV, uma vez que os dois patógenos são encontrados no interior das mesmas células do hospedeiro (macrófagos e células dendríticas) interagindo de maneira sinérgica reforçando o efeito patogênico entre elas (ALVAR et al., 2008; FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Os dois patógenos promovem alterações de funções destas células, principalmente o processamento do antígeno e seus mecanismos de apresentação. Além de promoverem a modulação de várias moléculas de superfície, alterando o seu desempenho (OKWOR; UZONNA, 2013).

O vírus HIV atua modificando a resposta fisiológica das células dendríticas e dos macrófagos, interferindo no processo de fagocitose e levando a produção de moléculas imunomoduladoras como a prostaglandina E2, cicloxigenase 2 e o fator de crescimento tumoral beta (TGF- $\beta$ ). Estas alterações permitem o aumento da replicação dos parasitos da leishmaniose no interior destas células (OKWOR; UZONNA, 2013; LINDOSO et al., 2014). A *Leishmania* spp., por sua vez, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias que facilitam o aumento da replicação do vírus HIV. Além disso, ambos os patógenos enfraquecem a resposta imune celular, pois agem reduzindo a quantidade de células CD4 e *natural killers* (NK) (OLIVIER et al., 2003).

Os indivíduos com a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS também apresentam títulos menores de anticorpos antileishmania devido ao comprometimento da resposta imune causada pelo vírus HIV, que age destruindo células-T e macrófagos, causando incapacidade de resposta adequada do sistema imunológico do hospedeiro (VAN GRIENSVEN et al., 2014). Estes pacientes podem apresentar sinais e sintomas atípicos de leishmaniose e possuem taxas mais altas de recidiva, principalmente na LV (OLIVIER et al., 2003; OKWOR; UZONNA, 2013).

O diagnóstico clínico da leishmaniose em indivíduos portadores do vírus HIV, pode ser dificultado pela presença de outras infecções oportunistas que apresentam os mesmos sinais e sintomas. Em grande parte dos casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS as manifestações clínicas características de leishmaniose podem não estar presentes (ALVAR et al., 2008). Na forma visceral, o indivíduo acometido pela coinfeção pode apresentar febre, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez cutânea, perda de peso, linfadenopatia, pancitopenia, sintomas gastrointestinais, icterícia, edema e transtornos hemorrágicos (BRASIL, 2015). As apresentações atípicas ocorrem naqueles indivíduos com acentuada imunossupressão, podendo desenvolver comprometimento pleural, gastrointestinal, de pele e de cavidade oral, havendo a possibilidade de serem encontradas formas amastigotas nesses tecidos, o que pode levar a um risco maior de recidivas e, conseqüentemente, de evolução para o óbito (VAN GRIENSVEN et al., 2014; PAHO, 2019).

Na forma tegumentar, nos pacientes com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, podem surgir diferentes espectros de apresentação como lesões cutâneas e/ou mucosas de formas variadas, desde pápulas até úlceras, podendo ser únicas ou múltiplas, com apresentação em áreas não expostas, como na região genital (BRASIL, 2015). É possível ocorrer a forma cutânea difusa ou a forma cutânea disseminada com comprometimento de mucosa, sendo possível encontrar as formas viscerotrópicas do parasito nas lesões tegumentares (BRASIL, 2015).

Para o diagnóstico laboratorial das leishmanioses, podem ser utilizados diferentes métodos laboratoriais, porém sempre devem ser observadas as manifestações clínicas e características epidemiológicas, objetivando-se um diagnóstico mais preciso (CAVALCANTI et al., 2012). Em pacientes com a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS pode haver redução da sensibilidade dos métodos laboratoriais tradicionalmente utilizados, portanto, caso o exame seja negativo é de grande importância que sejam observados os sinais e sintomas apresentados, e realizada a avaliação do ponto de vista epidemiológico (BRASIL, 2014; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Com relação ao diagnóstico da leishmaniose visceral, recomenda-se a realização de pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea, podendo ser realizada também em



material de biópsia de órgãos do sistema fagocítico-imunitário (fígado, baço, linfonodo) (CAVALCANTI et al., 2012). Os testes sorológicos apresentam sensibilidade reduzida, uma vez que na coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS a resposta imune humoral está comprometida pela ação do HIV, o que pode levar a altas taxas de testes falso negativos (ALVAR et al., 2008; BRASIL, 2014; VAN GRIENSVEN et al., 2014). Para pesquisa de anticorpos antileishmania podem ser empregadas as técnicas de reação de imunofluorescência indireta, o teste imunocromatográfico, ELISA e o teste de aglutinação direta (GUEDES et al., 2021).

Os testes diagnósticos moleculares utilizando a técnica da PCR em material de aspirado de medula óssea ou sangue periférico, tem uma sensibilidade comparável a pesquisa direta do parasito por microscopia, sendo de utilidade também para o monitoramento após o tratamento e identificação de possíveis recidivas (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

No diagnóstico laboratorial de leishmaniose tegumentar é recomendado realizar a cultura em meio específico ou a pesquisa direta do parasito em material da lesão obtido por meio de escarificação, biópsia, punção aspirativa de lesões cutâneas, mucosas ou de linfonodos, uma vez que o teste de reação intradérmica de Montenegro geralmente será negativo nos pacientes com coinfeção Leishmaniose/HIV-AIDS (BRASIL, 2015).

O tratamento das leishmanioses em pacientes com a coinfeção HIV-AIDS, deve ser iniciado o mais precocemente possível com o objetivo de reduzir a morbidade e os desfechos letais que podem ser causados pela enfermidade (LINDOSO et al., 2014). A medicação de primeira escolha para o tratamento de pacientes com a coinfeção Leishmaniose/HIV-AIDS é a anfotericina B, na sua forma lipossomal em casos de leishmaniose visceral, e na sua forma desoxicolato para o tratamento de leishmaniose tegumentar (Quadro 3). Podem ser utilizadas outras drogas alternativas, como o antimonial pentavalente, a anfotericina B nas suas formas de dispersão coloidal e complexo lipídico, e o isetionato de pentamidina. (GOMES et al., 2011).

Quadro 3 - Tratamento recomendado para coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS

	<b>Medicação</b>	
<b>Leishmaniose Tegumentar + HIV</b>	<b>Primeira escolha</b>	- Anfotericina B desoxicolato
	<b>Alternativas</b>	- Antimonial Pentavalente - Anfotericina B lipossomal - Isetionato de pentamidina
<b>Leishmaniose Visceral + HIV</b>	<b>Primeira escolha</b>	- Anfotericina B lipossomal
	<b>Alternativas</b>	- Anfotericina B desoxicolato - Antimonial Pentavalente - Anfotericina B de dispersão coloidal/ complexo lipídico

Fonte: adaptado de BRASIL, 2015.

Após o tratamento é realizado o acompanhamento dos pacientes por tempo prolongado, observando a regressão dos sinais e sintomas da leishmaniose para comprovar a resposta terapêutica. Porém, pacientes com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS podem apresentar resposta inadequada às medicações utilizadas além de taxas elevadas de recidivas da infecção (LINDOSO et al., 2014; BRASIL, 2015). As recidivas são mais frequentes em indivíduos com a coinfeção leishmaniose visceral/HIV-AIDS, e podem estar relacionadas à contagem de células CD4 menor que 100 células/ml na ocasião do diagnóstico de leishmaniose; recuperação insatisfatória da contagem de células CD4 após o tratamento; antecedente de leishmaniose visceral; e não realização da profilaxia secundária (COTA; DE SOUSA; RABELLO, 2011).

Como medida de tentativa de redução das taxas de recidiva nessa população, é recomendada a realização de profilaxia secundária para todos os pacientes com contagem de células CD4 menor que 350 células/ml na ocasião do diagnóstico de leishmaniose visceral (VAN GRIENSVEN et al., 2014; ABONGOMERA et al., 2017). As medicações a serem utilizadas são as mesmas recomendadas para o tratamento, porém aplicadas a cada 2 semanas. Para escolha do esquema a ser utilizado, considera-se a tolerabilidade de cada indivíduo, a toxicidade da medicação e possível interação com outras medicações que estão sendo utilizadas pelo paciente (BRASIL, 2015).

## REFERÊNCIAS

- ABADIÁS-GRANADO, I. et al. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, Barcelona, v. 112, n. 7, p. 601–618, july-august, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.05.011>>. Acesso em 16 de nov. de 2020.
- ABONGOMERA, C. et al. The Risk and Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients in Ethiopia: A Retrospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**. Chicago, v. 65, n. 10, p. 1703–1710, nov., 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/cid/cix607>>. Acesso em: 18 de set. de 2020.
- AFLATOONIAN, M. R. et al. Associated-risk determinants for anthroponotic cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate: A cohort study in Iran. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Francisco, v. 13, n. 6, p. 1–18, jun., 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007423>>. Acesso em: 17 de set.2020.
- AKHOUNDI, M. et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. San Francisco, v. 10, n. 3, p. 1–29, março de 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004349>>. Acesso em: 26 de jul. de 2020.
- ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. et al. Sobre a orígem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós colombianas. **História, Ciências, Saúde--Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 852–882, set./dez., 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702003000300004>>. Acesso em: 27 de jul.2020.
- ALVAR, J. et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 21, n. 2, p. 334–359, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1128/CRM.00061-07>>. Acesso em: 14 de set. de 2020.
- ARONSON, N. et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 63, n. 12, p. 1539-1557, dez., 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciw742>>. Acesso em: 20 de jul. de 2020.
- BADIRZADEH, A. et al. Antileishmanial activity of *Urtica dioica* extract against zoonotic cutaneous leishmaniasis. **PLoS Neglected tropical diseases**, San Francisco, v. 14, n. 1, p. e0007843, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007843>>. Acesso em: 20 de jul. de 2020.

BENCHIMOL, J. L. et al. Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi, Ciências Humanas**, Belém, v. 14, n. 2, p. 611–626, maio-ago. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1981.81222019000200017>>. Acesso em: 15 de ago. de 2020.

BHARADWAJ, M. et al. Diagnosing point-of-care diagnostics for neglected tropical diseases. **PLoS Neglected tropical diseases**, San Francisco, v. 15, n. 6, p. e0009405, jun. de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009405>>. Acesso em: 12 de dez. de 2021.

BONNET, M. et al. Bacterial culture through selective and non-selective conditions: the evolution of culture media in clinical microbiology. **New Microbes and New Infections**, Oxford, v. 34, p. 100622, março de 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100622>>. Acesso em: 22 de nov. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: 2006. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf)>. Acesso em: 15 de ago. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1 ed., 5 reimpr. Brasília, 2014. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral\\_1edicao.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf)>. Acesso em: 15 de ago. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1 ed. Brasília, 2015. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_diagnostico\\_leishmania\\_hiv.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf)>. Acesso em: 18 de ago. de 2020.

BRASIL.Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: 2017.

Disponível

em:<[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf)>. Acesso em: 15 de ago. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, 2018<sup>a</sup>. Disponível em:<<https://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 15 de nov. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde.Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. Brasília, 4<sup>a</sup> ed., 2018b. Disponível em<<https://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 18 de nov. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância em 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<sup>a</sup>. Disponível em:<<https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf>>. Acesso em 10 de dez. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim epidemiológico: HIV/Aids**. Número especial. Brasília, dez. de 2020b. Disponível em:<<https://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2020>>. Acesso em 05 de set. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Boletim epidemiológico. Doenças tropicais negligenciadas**. Número especial. Brasília, março de 2021. Disponível em:<[https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim\\_especial\\_doencas\\_negligenciadas.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf)>. Acesso em: 10 de nov.de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **LT-Gráficos e Mapas**. Nov. de 2021b. Disponível em:<<https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/17/lt-graficos-e-mapas.pdf>>. Acesso em: 18/01/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **LV-Gráficos e Mapas**. Nov. de 2021c. Disponível em:<<https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/16/lv-graficos-e-mapas.pdf>>. Acesso em: 18/01/2022.

BSRAT, A. et al. Serological investigation of visceral Leishmania infection in human and its associated risk factors in Welkait District, Western Tigray, Ethiopia. **Parasite Epidemiology and Control**, Oxford, v. 3, n. 1, p. 13–20, fev. de 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.parepi.2017.10.004>>. Acesso em: 25 de nov. de 2020.

CAMPBELL-YESUFU, O. T.; GANDHI, R. T. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 52, n. 6, p. 780–787, março de 2011. Disponível em:<<https://doi.org/10.1093/cid/ciq248>>. Acesso em 10 de nov. de 2021.

CAMPRIGHER, V. M. et al. Ocorrência de anticorpos anti-Leishmania spp. em felinos em área endêmica do estado de São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 71, n. 2, p. 439–446, mar/abr. 2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/1678-4162-10291>>. Acesso em: 11 de nov. de 2021.

CASTRO-NALLAR, E. et al. The evolution of HIV: Inferences using phylogenetics. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, Washington, v. 62, n. 2, p. 777–792, fev. 2012. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.ympev.2011.11.019>>. Acesso em: 11 de nov de 2021.

CAVALCANTI, A. T. de A. et al. Diagnosticando co-infecção leishmaniose visceral e HIV/AIDS: Uma série de casos em Pernambuco, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 43–47, fev. de 2012. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0036-46652012000100008>>. Acesso em: 17 de dez. de 2020.

CECCARELLI, G. et al. Human immunodeficiency virus type 2: The neglected threat. **Pathogens**, San Francisco, v. 10, n. 11, p. 1–13, out. 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.3390/pathogens10111377>>. Acesso em: 16 de dez. de 2021.

CHAPPUIS, F. et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 5, p. 873-882 nov. de 2007. Disponível em:<<https://doi.org/10.1038/nrmicro1748>>. Acesso em 18 de jan. de 2022.

COSTA, J.M.L. et al. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 79, supl. 3, p. 70-83, set. de 2009. Disponível em:<<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9731>. Acesso em: 10 de ago. de 2021.

COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; RABELLO, A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: A systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 6, p. e1153, junho de 2011. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001153>. Acesso em: 15 de set. de 2020.

COTA, G. F. et al. Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparison. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 5, p. e2195, maio de 2013. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002195>>. Acesso em: 06 de set. de 2020.

CUNHA, M. A. et al. Frequency of Leishmania spp. infection among HIV-infected patients living in an urban area in Brazil: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, Oxford, v. 20, n. 1, nov de 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05622-2>. acesso em: 05 de dez. de 2021.

DE ASSIS, J. et al. Estudo comparativo dos métodos diagnósticos para leishmaniose visceral em cães oriundos de Ilha Solteira, SP. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 17–25, jan-mar. de 2010. Disponível em:<<https://doi.org/10.4322/rbpv.01901004>. Acesso em: 17 de set. de 2020.

DINIZ, L. F.B., DE SOUZA, C. D. F., DO CARMO, R. F. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in the urban centres of the lower-middle São francisco Valley, Brazilian semiarid region. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 51, n.4, p. 461-466, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0074-2018>. Acesso em: 15 de set. de 2020.

DIRO, E. et al. Impact of the Use of a Rapid Diagnostic Test for Visceral Leishmaniasis on Clinical Practice in Ethiopia: A Retrospective Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 9, n. 5, p. e0003738, maio de 2015. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003738>. Acesso em: 18 de dez. de 2020.

DOS REIS, L. L. et al. Visceral leishmaniasis and its relationship with climate and environmental factors in the state of Tocantins, Brazil, from 2007 to 2014. **Cadernos de Saude Publica**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 1, p. e00047018, jan. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311x00047018>>. Acesso em: 14 de dez. de 2020.

DURAND, S.; CIMARELLI, A. The Inside out of Lentiviral Vectors. **Viruses**, Basel, v. 3, n. 2, p. 132–159, fev. de 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/v3020132>>. Acesso em: 16 de dez. de 2020.

ESCOBAR, P.; YARDLEY, V.; CROFT, S. L. Activities of hexadecylphosphocholine (miltefosine), ambisome, and sodium stibogluconate (pentostam) against *Leishmania donovani* in immunodeficient scid mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 6, p. 1872–1875, jun. de 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1128/AAC.45.6.1872-1875.2001>>. Acesso em: 30 de nov. de 2020.

FARAJZADEH, S. et al. Topical terbinafine in the treatment of cutaneous leishmaniasis: triple blind randomized clinical trial. **Journal of Parasitic Diseases**, Mahangar, v. 40, n. 4, p. 1159–1164, dez. de 2016. Disponível em: <<http://doi.org/10.1007/s12639-014-0641-1>>. Acesso em: 16 de dez. de 2020.

FEE, E.; BROWN, T. M. Michael S. Gottlieb and the Identification of AIDS. **American Journal of Public Health**, Washington, D.C., v. 96, n. 6, p. 982–983, jun. de 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.088435>>. Acesso em: 17 de dez. de 2020.

FENG, Q. et al. Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **The BMJ**, v. 366, 114179, London, jul. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.14179>>. Acesso em: 28 de nov de 2021.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A.E.G. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química nova**, São Paulo, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-4041201000800023>>. Acesso em: 01 de dez. de 2020.

FORTES, K. P. Purificação e caracterização parcial de uma serino-protease tipo tripsina isolada do intestino de larvas de *Lutzomyia longipalpis* (Diptera, Psychodidae). **Dissertação** (Mestrado em Parasitologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p.17, 2013.



FREIRE, M. L. et al. Performance of serological tests available in Brazil for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 13, n. 7, p. e0007484, jul. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007484>>. Acesso em: 15 de nov. de 2020.

GALLUZZI, L. et al. Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, London, v. 11, n. 1, p. 1–13, maio de 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13071-018-2859-8>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

GOMES, M.L.; et al. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 20, n. 4, p. 519–526, dez. de 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742011000400011>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 338–349, set. de 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>>. Acesso em: 10 de set. de 2020.

GONZÁLEZ, K. et al. Histopathological characteristics of cutaneous lesions caused by *Leishmania Viannia panamensis* in Panama. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 60, n.1, e8, fev. de 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860008>>. Acesso em: 18 de dez. de 2020.

GUEDES, D. L. et al. Asymptomatic leishmania infection in hiv-positive outpatients on antiretroviral therapy in Pernambuco, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 15, n. 1, e0009067, jan. de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009067>>. Acesso em: 16 de nov. de 2021.

GUIMARÃES, L. H. et al. Case report: A potential role for mononuclear phagocytes in cutaneous ulcer development in human immunodeficiency virus-leishmania braziliensis coinfection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 93, n. 6, p. 1219–1223, dez. de 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0475>>. Acesso em: 17 de dez. de 2020.

HÜBEL, K. HIV-Associated Malignancies. **Oncology Research and Treatment**, v. 40, n. 3, p. 80–81, fev. de 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000456716>>. Acesso em: 12 de set. de 2020.

HURT, C. B. et al. Selecting an HIV Test. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 44, n. 12, p. 739–746, dez. de 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000719>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

JOGAS JÚNIOR, D. G. Trópicos, ciência e leishmanioses: uma análise sobre circulação de saberes e assimetrias. **História, Ciências e Saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 1051–1070, out. 2017. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702017000500011>>. Acesso em 16 de ago. de 2020.

LAINSON, R. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 1, n. 2, p. 13–32, jun. de 2010. Disponível em:<<https://doi.org/10.5123/S2176-62232010000200002>>. Acesso em: 15 de set. de 2020.

LAKHAL-NAOUAR, I. et al. Transcutaneous immunization using SLA or rLACK skews the immune response towards a Th1 profile but fails to protect BALB/c mice against a Leishmania major challenge. **Vaccine**, Kidlington, v. 37, n. 3, p. 516–523, jan. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.052>>. Acesso em: 20 de nov. de 2021.

LINDOSO, J. A. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 9, e3136, set. de 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003136>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

LOPES, A. O. L. et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes infectados por HIV. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 296-299, dez. de 2019. Disponível em:<https://doi.org/10.21877/2448-3877.201900721>>, Acesso em: 18 de dez. de 2020.

MARIALVA, E.F. et al. Morphological aspects of immature stages of *Migonemyia migonei* (Diptera:Psychodidae, Phlebotominae), an important vector of leishmaniosis in South America, described by scanning electron microscopy. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, n. 11, p. e0242163, nov. de 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242163>>. Acesso em: 15 de dez. de 2021.

MASCARINI, L. M. Uma abordagem histórica da trajetória da parasitologia. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 809–814, out. de 2003. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S1413-81232003000300015>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

MENON, S. S. et al. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: A literature review. **Tropical Medicine and Health**, v. 44, n. 1, p. 1–9, abril de 2016. Disponível em: <<http://doi.org/10.1186/s41182-016-0011-z>>. Acesso em: 18 de dez. de 2020.

MURBACK, N. D. N. et al. Leishmaniose tegumentar americana: Estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 55–63, fev. de 2011. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000100007>>. Acesso em: 14 de nov. de 2020.

NEGREIROS FILHO, O. **Leishmaniose visceral como problema de saúde pública no serviço de hemoterapia na região norte do estado do Tocantins**. 2017. 65f. Dissertação (Mestrado em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos) - Curso de pós-graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, 2017. Disponível em:<<https://repositorio.uft.edu.br/bitstream/11612/860/1/Osmar%20Negreiros%20Filho%20-%20Dissertação.pdf>> Acesso em: 30 de maio de 2022.

NIH. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine association of the Infectious Diseases Society of America**. 2021. Disponível em:<<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/>>. Acessado em: 20 de nov. de 2021.

OKWOR, I.; UZONNA, J. E. The immunology of Leishmania/HIV co-infection. **Immunologic Research**, London, v. 56, n. 1, p. 163–171, maio de 2013. Disponível em:<<https://doi.org/10.1007/s12026-013-8389-8>>. Acesso em: 20 de out. de 2020.

OLABODE, A. S. et al. Evidence for a recombinant origin of HIV-1 Group M from genomic variation. **Virus Evolution**, v. 5, n. 1, p. vey039, jan. de 2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1093/ve/vey039>>. Acesso em: dez. de 2021.

OLIVIER, M. et al. The pathogenesis of Leishmania/HIV co-infection: Cellular and immunological mechanisms. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 97, supl. 1, p. 79-98, jul. de 2003. Disponível em:<<https://doi.org/10.1179/000349803225002561>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

PAHO. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Manual of procedures for leishmaniasis surveillance and control in the Americas**. Washington, D.C.:PAHO; 2019. Disponível em:<<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51838>>. Acesso em: 18 de ago. de 2020.

PAREKH, B. S. et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 1, 2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1128/CMR.00064-18>>. Acesso em: 10 de jun. de 2021.

PASTORINO, A. C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 120–127, mar-abril de 2002. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000200010>>. Acesso em: 15 de nov. de 2020.

PINTO NETO, L. F. da S. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. spe1, e2020588, março de 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100013.esp1>>. Acesso em: 15 de dez. de 2021.

ROSA, M. C. da; SILVA, N. M. O. da; HORA, V. P. da. Patogênese do HIV - características do vírus e transmissão materno-infantil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 301–306, jan. de 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.21877/2448-3877.201500203>>. Acesso em: 10 de dez. de 2021.

SAAG, M. S. HIV Infection - Screening, Diagnosis, and Treatment. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 384, n. 22, p. 2131–2143, jun. de 2021. Disponível em:<<https://www.binasss.sa.cr/junio/43.pdf>>. Acesso em: 08 de jun. de 2021.

SANTOS, A. T.; et al. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral humana. **Revista Saúde dos vales**, Teófilo Otoni, v. 1, n. 1, p. 19-37, 2019. Disponível em<[https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2019/patologia\\_e\\_patogenese\\_da\\_leishmaniose\\_viscer\\_al\\_humana\\_323.pdf](https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2019/patologia_e_patogenese_da_leishmaniose_viscer_al_humana_323.pdf)>. Acesso em: 10 de nov. de 2020.

SHARMA, U.; SINGH, S. Insect vectors of Leishmania: distribution, physiology and their control. **Journal of Vector Borne Diseases**, New Delhi, v. 45, n. 4, p. 255–272, dez. de 2008. Disponível em:<<https://www.mrcindia.org/journal/issues/454255.pdf>>. Acesso em: 10 de ago. de 2021.

SILVA, K. B. M. et al. Análise espacial da leishmaniose visceral no município de Palmas, Tocantins, Brasil. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, Uberlândia, v. 13, n. 25, p. 18-29, set. de 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.14393/Hygeia132502>>. Acesso em: 17 de nov. de 2020.

SILVA, R. A. Urbanização pela migração em Araguaína-TO. **Caminhos da Geografia**, v. 17, n. 59, p. 228-243, set. de 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.14393/RCG175913>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

SILVEIRA, F. T. et al. Revendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 7, n. esp, p. 15–22, dez. de 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.5123/s2176-62232016000500003>>. Acesso em: 10 de jun. de 2020.

SINGH, N. et al. Host heme oxygenase-1: Friend or foe in tackling pathogens?. **IUBMB Life**, New Jersey, v. 70, n. 9, p. 869–880, set. de 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/iub.1868>>. Acesso em: 10 de jun. de 2020.

SOARES, R. P. P.; TURCO, S. J. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae): A Review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 3, p. 301–330, set. de 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0001-37652003000300005>>. Acesso em: 20 de nov. de 2021.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites & Vectors**, London, v. 10, n. 82, p. 1–10, feb. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

STRELKOVA, M. V.; BARANOVA, A. M.; KUHL, K.; History of the E.I. Martsinovskiy Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine: research on malaria and leishmaniasis. **História, Ciências, Saúde**. Manginhos, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4 p. 1097–1124, out. de 2020. Disponível em: <<https://di.org/10.1590/S0104-59702020000500005>>. Acesso em: 10 de agos. de 2020.

SUNYOTO, T. et al. Uncharted territory of the epidemiological burden of cutaneous leishmaniasis in sub-Saharan Africa - A systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 10, p. e0006914, out. de 2018. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006914>>. Acesso em: 20 de set. de 2020.

TIMILSINA, S. et al. Serological Assessment for *Leishmania donovani* infection in blood donors of Sunsari District, Dharan, Nepal. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, New Delhi, v. 32, n. 1, p. 95–99, março de 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12288-015-0505-6>>. Acesso em: 10 de jun. de 2021.

VAN GRIENSVEN, J. et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 4, p. 286–299, abr. de 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556>>. Acesso em: 10 de jun. de 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake. **Global HIV, Hepatitis and STI Programmes**, n. November, p. 40, 2020. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d\\_12](https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d_12)>. Acesso em: 20 de out. de 2021.

## 4 CAPÍTULO 2 - FATORES ASSOCIADOS A OCORRÊNCIA DE COINFECÇÃO LEISHMANIA/HIV-AIDS NA REGIÃO NORTE DO TOCANTINS

### RESUMO

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada, endêmica no Brasil e no estado do Tocantins. Associada à infecção pelo HIV-AIDS, pode ter a sua apresentação e evolução modificadas. Objetivando conhecer as características socioeconômicas e os fatores associados à ocorrência da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS no norte do estado do Tocantins, foi realizado um estudo transversal por meio de análise de prontuários de indivíduos adultos, positivos para a coinfeção Leishmania-HIV-AIDS atendidos em hospital de referência da região no período de 2010 a 2020. Os dados extraídos dos prontuários foram comparados com controles formados por dois grupos, um constituído por indivíduos com a monoinfecção HIV-AIDS e outro com indivíduos somente com Leishmaniose Visceral. As associações foram testadas por meio de análise univariada utilizando qui-quadrado de Mantel Hanzel, seguida de análise multivariada por meio de regressão logística. Observou-se uma maior frequência de coinfeção em indivíduos do sexo masculino (71,7%), com idade entre 15 e 39 anos (60,38%), solteiros (75,47%), pardos (92,45%) e com baixa escolaridade (52,83%). Os sintomas mais frequentes nos coinfectados foram febre, esplenomegalia, hepatomegalia, emagrecimento e fraqueza. Os exames mais utilizados no diagnóstico de coinfectados foram os testes sorológicos e a maioria dos indivíduos evoluiu para a cura da leishmaniose (88,68%), com uso da anfotericina B lipossomal em 58,49% dos casos. Comparando-se o grupo coinfeção com o grupo HIV-AIDS, observou-se um maior risco de esplenomegalia (OR: 18,55) e hepatomegalia (OR: 4,58) na coinfeção. Comparando os indivíduos com coinfeção e aqueles com leishmaniose, a baixa escolaridade (OR: 0,31) e a febre (OR: 0,26) foram associados como fator de proteção e a chance de inapetência foi maior em coinfectados (OR: 3,81). A coinfeção Leishmania HIV-AIDS aumenta a chance de apresentar os sintomas da leishmaniose, e o conhecimento das características individuais apresentadas pelos sujeitos com a coinfeção, pode auxiliar na suspeição deste diagnóstico, tornando mais rápido o início do tratamento, reduzindo desfechos desfavoráveis, e permitindo o desenvolvimento de políticas de saúde públicas mais eficazes.

**Palavras-chave:** Leishmaniose. Imunodeficiência. Fatores de risco. Coinfeção.

## ABSTRACT

Leishmaniasis is an endemic tropical neglected disease in Brazil and in the state of Tocantins. It's presentation and evolution may be changed if associated with HIV-AIDS infection. Aiming to know the socioeconomic characteristics and factors related to leishmaniasis/HIV-AIDS coinfection occurrence in the north region of Tocantins, a retrospective cross-sectional study was conducted, through analysis of records from adult subjects, positive for leishmaniasis/HIV-AIDS coinfection, attended at a regional referral hospital, from 2010 to 2020. Data obtained from registries were compared to controls from two groups, one formed by subjects with HIV-AIDS mono-infection, and the other with individuals positive for visceral leishmaniasis. The associations were tested with univariate analysis, using Mantel-Hanzel chi-squared, followed by multivariate analysis using logistic regression. A higher frequency of coinfection was observed in male gender (71,7%), aged 15 to 39 years (60,38%), single (75,47%), brown skin (92,45%), with lower level of education (52,83%). The more frequent symptoms presented by the coinfecteds were fever, splenomegaly, hepatomegaly, weight loss and weakness. The tests most used to diagnose the coinfecteds were serological exams, and the great majority of subjects evolved to the cure of leishmaniasis (88,68%), using liposomal amphotericin B in 58,49% of cases. The coinfecteds group there was a greater risk of splenomegaly (OR18,55), hepatomegaly (OR: 4,58) than the HIV-AIDS group. Comparing individuals with co-infection and those with leishmaniasis, low schooling (OR: 0.31) and fever (OR: 0.26) were associated as a protective factor and the chance of inappetence was higher in coinfecteds. Leishmaniasis/HIV-AIDS coinfection increases the chance of presenting leishmaniasis symptoms, and knowing the individual characteristics presented by the subjects with coinfection, might help in the diagnose, making it faster to begin appropriate treatment, reducing unfavorable outcomes, and allowing the development of more effective public health policies.

**Keywords:** Leishmaniasis. Immunodeficiency. Risk factors. Coinfection.

## 4.1 Introdução

A infecção pelo HIV e a leishmaniose são agravos de grande importância em termos de saúde pública mundial. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), em 2020, 37,7 milhões de pessoas no mundo eram portadoras do vírus HIV, tendo havido 680.000 mortes relacionadas à AIDS nesse mesmo ano (UNAIDS, 2021). No Brasil, foram notificados 29.917 casos de infecção pelo vírus HIV em 2020, com registro de 10.417 óbitos por AIDS (BRASIL, 2020). O vírus HIV ocasiona quadro de imunossupressão nos indivíduos infectados, podendo facilitar o desenvolvimento de outras enfermidades como a leishmaniose.

A leishmaniose visceral (LV) tem avançado para regiões urbanas, alcançando bairros afastados das grandes cidades, sendo considerada uma prioridade entre as doenças tropicais negligenciadas (SILVA et al., 2019). No período de 2010 a 2020 foram notificados no Brasil 38.634 casos, e 2830 destes ocorreram no estado do Tocantins (BRASIL, 2022).

Nos últimos anos, observa-se um aumento no número de casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS nas diversas regiões do globo. No Brasil, em 2019, os casos dessa coinfeção corresponderam a 11,1% do total de casos de leishmaniose notificados (BRASIL, 2021). Acredita-se que o aumento no número de casos de coinfeção deva-se à expansão da infecção pelo HIV-AIDS para as regiões rurais, associado ao aumento no número de casos de leishmaniose na zona urbana devido aos movimentos de migração para as cidades (LINDOSO et al., 2018; CUNHA et al., 2020).

Sabe-se que a infecção por leishmaniose acelera a evolução para a AIDS em indivíduos portadores do vírus HIV, assim como a imunossupressão causada pelo HIV permite uma replicação exacerbada do parasito causador da leishmaniose (OLIVIER et al., 2003; OKWOR; UZONNA, 2013). As duas condições associadas podem levar ao desenvolvimento de quadros atípicos da leishmaniose, postergando o diagnóstico e instituição do tratamento desta afecção, aumentando o risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis (HENN et al., 2018; NIH, 2021).

Com relação aos fatores de risco que podem contribuir para a infecção por *Leishmania*, destacam-se a presença de vetores em áreas urbanas associado a densidade de população dos reservatórios animais, além da precária infraestrutura de saneamento básico (SILVA et al., 2021). Por outro lado, a infecção pelo HIV está relacionada a práticas sexuais com exposição a múltiplos parceiros, presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis e exposição a materiais perfuro cortantes infectados (PINTO NETO et al., 2020). Ainda não estão bem definidos quais são os fatores de risco que podem estar associados à ocorrência da coinfeção



leishmaniose/HIV-AIDS. A raça, estado civil e carga viral já foram apontados como fatores de risco para a coinfeção (GUEDES et al., 2021).

Assim, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de conhecer os possíveis fatores de risco que possam estar associados à ocorrência da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, gerando resultados que possam ser utilizados para auxiliar no desenvolvimento de políticas públicas para reduzir o número de casos da coinfeção.

## 4.2 Metodologia

### 4.2.1 Local e período de realização da pesquisa

O estudo foi realizado através da análise de registros de casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS confirmados, em municípios da macrorregião norte do estado do Tocantins. O Tocantins localiza-se na região norte do Brasil e faz parte da Amazônia Legal Brasileira. O estado é subdividido em 2 macrorregiões de saúde, sendo a macrorregião norte composta por 64 municípios, que têm o Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins (HDT-UFNT) como referência para atendimento dos casos leishmaniose (TOCANTINS, 2022).

### 4.2.2 Delineamento do estudo

Desenvolveu-se um estudo transversal onde foram coletados e analisados dados de prontuários de pacientes atendidos no HDT-UFNT-Araguaína, com diagnóstico de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, assim como daqueles monoinfectados HIV-AIDS e de indivíduos somente com a infecção por leishmaniose, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020. Para complementação de dados, foram utilizados registros de casos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Araguaína.

Foram excluídos do estudo os registros de prontuários do HDT-UFNT que não apresentaram confirmação do diagnóstico de HIV/AIDS, de infecção por *Leishmania* ou de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS com notificação no SINAN. Também foram excluídos os sujeitos que haviam realizado tratamento para leishmaniose ou coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, em período anterior a janeiro de 2010, e menores de 15 anos.

#### 4.2.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio de uma ficha de investigação contendo variáveis referentes a características socioeconômicas: gênero, faixa etária, raça/etnia, grau de escolaridade, município de residência, profissão/ocupação; e variáveis relacionadas às características clínicas dos casos: presença de outras comorbidades, sintomas e sinais clínicos apresentados, presença de cicatrizes e/ou lesões de pele ou mucosas na admissão, forma clínica da leishmaniose, presença de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico de HIV-AIDS, contagem de CD4 na admissão, carga viral (HIV) na admissão, métodos laboratoriais para diagnóstico da leishmaniose, medicamentos utilizados para o tratamento da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, classificação epidemiológica da leishmaniose e evolução do caso.

O estudo foi desenvolvido após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Norte do Tocantins (CAEE 45089621.0.0000.8102, parecer número 4.677.327).

#### 4.2.4 Análise estatística

Os dados coletados foram utilizados para construção de um banco de dados no programa Epi Info™ 7 e posteriormente tratados e analisados. Foi realizada a análise descritiva dos casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS por meio de frequência, com intervalo de confiança de 95%. As variáveis foram categorizadas e organizadas por blocos para testar as associações, inicialmente por análise univariada e teste Qui-quadrado de Mantel-Hanzel, para obtenção de *odds ratio*. As variáveis que apresentaram  $p < 0,010$  foram incluídas em um modelo final de regressão logística pelo método *forward stepwise*, utilizando o programa SPSS 28.0.1. As variáveis quantitativas foram transformadas para  $\log_{10}$ , testadas quanto a normalidade, e submetidas ao teste de Mann-Whitney por não apresentarem distribuição normal. Foram consideradas significativas as associações que apresentaram  $p < 0,05$  (PETRIE, SABIN, 2007).

### 4.3 Resultados

Foram incluídos no estudo 53 pacientes coinfectados com leishmaniose/HIV-AIDS, 106 pacientes monoinfectados HIV-AIDS, e 106 pacientes monoinfectados leishmaniose, residentes em municípios da macrorregião de saúde norte do estado do Tocantins. Dentre os indivíduos que apresentavam a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, 33 eram oriundos da cidade de Araguaína-TO (62,26%) e 20 de municípios vizinhos (37,74%); dos 106 indivíduos portadores de HIV-AIDS, 47 eram moradores do município de Araguaína (44,34%) e 59 eram moradores de municípios vizinhos (55,66%); e dos monoinfectados leishmaniose, 42 eram residentes de Araguaína (39,62%) e 64 eram moradores de localidades vizinhas (60,38%).

A maioria dos indivíduos com a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS era do gênero masculino (71,70%), na faixa etária entre 15 e 39 anos (60,38%), solteiro (75,47%), pardo (92,45%), com baixa escolaridade (52,83%) e exercendo profissões que não são relacionadas ao ambiente rural (66,04%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características individuais de pacientes com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS assistidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL		IC*
	N (53)	%	
<b>Gênero</b>			
Masculino	38	71,77%	57,65 – 83,21%
Feminino	15	28,30%	16,79 – 42,35%
<b>Faixa etária</b>			
15 – 39 anos	32	60,38%	46,00 – 73,55%
40 – 60 anos	16	30,19%	18,34 – 44,34%
>60 anos	5	9,43%	3,13 – 20,66%
<b>Estado Civil</b>			
Solteiro	40	75,47%	61,72 – 86,24%
Casado	13	24,53%	13,76 – 38,28%
<b>Cor/Raça/Etnia</b>			
Pardo	49	92,45%	81,79 – 97,91%
Branco	4	7,55%	2,09 – 18,21%
<b>Grau de Escolaridade</b>			
Baixa escolaridade	28	52,83%	38,64 – 66,70%
Alta escolaridade	21	39,62%	26,45 – 54,00%
Não informado	4	7,55%	2,09 – 18,21%

continua

continuação

Tabela 1 – Características individuais de pacientes com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS assistidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL		IC*
	N (53)	%	
<b>Ocupação</b>			
Profissões rurais	9	16,98%	8,07 – 29,80%
Profissões urbanas	35	66,04%	51,73 – 78,48%
Não informado	9	16,98%	8,07 – 29,80%

\*Intervalo de Confiança de 95%. Fonte: elaborada pelo autor (2022).

Os sinais e sintomas apresentados pelos indivíduos com a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS estão apresentados na Tabela 2, onde observa-se que a febre (75,47%), esplenomegalia (73,58%) e hepatomegalia (60,38%) foram os sinais mais frequentes. Sintomas como cefaleia, tonturas e crises convulsivas além de icterícia e fenômenos hemorrágicos estiveram presentes, com frequência muito baixa, portanto foram representados agrupados em outros sintomas.

Tabela 2 - Frequência de sinais e sintomas entre indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos em Hospital de Referência na Região Norte do Estado do Tocantins, 2010-2020.

SINAIS E SINTOMAS	N TOTAL (53)		IC*
	N	%	
Febre	40	75,47%	61,72 – 86,24%
Esplenomegalia	39	73,58%	59,67 – 84,72%
Hepatomegalia	32	60,38%	46,00 – 73,55%
Emagrecimento	20	37,74%	24,79 – 52,11%
Fraqueza/Astenia	17	32,08%	19,92 – 46,32%
Tosse	12	22,64%	12,28 – 36,21%
Palidez	11	20,75%	10,84 – 34,11%
Diarreia	10	18,87%	9,44 – 31,97%
Dor abdominal	6	11,32%	4,27 – 23,03%
Inapetência	6	11,32%	4,27 – 23,03%
Vômitos	5	9,43%	3,13 – 20,66%
Quadro infeccioso	2	3,77%	0,46 – 12,98%
Outros	11	20,75%	10,84 – 34,11%

\*Intervalo de confiança de 95%. Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Dentre os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico de leishmaniose em coinfectados, a RIFI (reação de imunofluorescência indireta) foi realizada em 30 indivíduos (56,60%), e foi positiva em 25 casos (83,33%). O teste rápido para leishmaniose apresentou-se positivo em 29 dos 34 exames realizados (85,29%). O exame parasitológico foi realizado somente em 16,98% (n=9) dos indivíduos, e mostrou-se positivo em 100% dos casos. O exame histopatológico foi realizado em 1 caso, e apresentou-se negativo (Tabela 3).

Dentre as medicações recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento de leishmaniose, no grupo da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS a anfotericina B lipossomal foi utilizada em 58,49% dos indivíduos, seguida pela anfotericina B (20,75%). Uma pequena quantidade de indivíduos (11,32%) necessitou utilizar mais de uma medicação para completar o tratamento, por apresentar persistência dos sintomas ou efeitos colaterais com a medicação inicial (Tabela 4).

Tabela 3 - Frequência de resultados de exames laboratoriais em indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.

EXAMES	N TOTAL (53)		IC*
	N	%	
<b>IFI</b>			
Positivo	25	47,17%	33,30 – 61,36%
Negativo	2	3,77%	0,46 – 12,98%
Indeterminado	3	5,66%	1,18 – 15,66%
Não Realizado	23	43,40%	29,84 – 57,72%
<b>Teste Rápido</b>			
Positivo	29	54,72%	40,45 – 68,44%
Negativo	5	9,43%	3,13 – 20,66%
Não Realizado	19	35,85%	23,14 – 50,20%
<b>Parasitológico</b>			
Positivo	9	16,98%	8,07 – 29,80%
Não Realizado	44	83,02%	70,20 – 91,93%
<b>Histopatológico</b>			
Negativo	1	1,89%	0,05 – 10,07%
Não Realizado	52	98,11%	89,93 – 99,95%

\*Intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaborada pelo autor (2022).

Tabela 4 – Medicções utilizadas para tratamento da leishmaniose em indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos em Hospital de Referência de Araguaína, Tocantins, 2010-2020.

MEDICAÇÃO USADA NO TRATAMENTO	N TOTAL (53)		IC*
	N	%	
Anfotericina B liposomal	31	58,49%	44,13 – 71,86%
Anfotericina B	11	20,75%	10,84 – 34,11%
Anfotericina B + Anfotericina B	4	7,55%	2,09 – 18,21%
Anfotericina B + Antimonial	2	3,77%	0,46 – 12,98%
Antimonial Pentavalente	1	1,89%	0,05 – 10,07%
Não Informado	4	7,55%	2,09 – 18,21%

\*Intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaborada pelo autor (2022).

A maioria dos casos de coinfeção apresentou evolução favorável para a cura da leishmaniose (88,68%), tendo sido observada uma frequência de 1,89% (n=1) de abandono de tratamento e 5,66% (n=3) de óbito por leishmaniose (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição de casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS atendidos no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins no período de 2010-2020, segundo a evolução.

EVOLUÇÃO DO CASO	N TOTAL (53)		IC*
	N	%	
Cura da leishmaniose	47	88,68%	76,97 – 95,73%
Óbito por leishmaniose/HIV	3	5,66%	1,18 – 15,66%
Abandono	1	1,89%	0,05 – 10,07%
Outros	2	3,77%	0,46 – 12,98%

\*Intervalo de confiança de 95. Fonte: elaborada pelo autor (2022).

A análise das associações de características epidemiológicas entre o grupo de coinfectados leishmaniose/HIV-AIDS e os grupos monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados leishmaniose, está exposta na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise univariada das características epidemiológicas entre os indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados leishmaniose atendidos em hospital de referência no Norte do Tocantins.

VARIÁVEL	LV/ HIV-AIDS	HIV-AIDS	OR	IC*	P	LV	OR	IC*	P
<b>Gênero</b>									
Masculino	38(71,7%)	70 (66,0%)	1,30	0,63 – 2,68	0,471	70 (66,0 %)	1,30	0,63 – 2,68	0,472
Feminino	15 (28,3%)	36 (34%)				36 (34%)			
<b>Faixa Etária</b>									
15-39	32 (60,4%)	64 (60,4%)	0,50	0,13 – 1,85	0,294	66 (62,2%)	1,74	0,59 – 5,12	0,308
40-60	16 (30,2%)	37 (34,9%)	0,432	0,11 – 1,70	0,227	22 (20,8%)	2,62	0,80 – 8,53	0,107
>60	5 (9,4%)	5 (4,7%)	1			18 (17%)	1		
<b>Estado Civil</b>									
Solteiro	40 (75,5%)	82 (77,4%)	0,90	0,42 – 1,95	0,791	34 (32,1%)	2,62	1,18 – 5,83	0,017
Casado	13 (24,5%)	24 (22,6%)	1			29 (27,4%)	1	1,33 – 6,93	
Não informado	-	-				43 (40,6%)	-		
<b>Cor/Raça</b>									
Pardo	49 (92,4%)	100 (94,3%)	0,74	0,19	0,732	102 (96,2%)	0,48	0,12 – 2,00	0,442
Branco	4 (7,6%)	6 (5,7%)				4 (3,8%)			
<b>Escolaridade (144)</b>									
Baixa	28 (57,14%)	57 (60,0%)	0,89	0,44 – 1,79	0,742	71 (71,0%)	0,54	0,27 – 1,11	0,093
Alta	21 (42,89%)	38 (40,0%)				29 (29,0%)			
<b>Ocupação (133)</b>									
Prof. Rurais	9 (20,45%)	31 (34,83%)	0,48	0,21 – 1,13	0,090	15 (27,8%)	0,67	0,26 – 1,72	0,404
Outras	35 (79,55%)	58 (65,17%)				39 (72,2%)			

LV – Leishmaniose visceral. OR: *odds ratio*. \*Intervalo de confiança de 95%. P<0,05(estaticamente significativo). Para as variáveis escolaridade e ocupação, a análise foi baseada em um n=144 e n=133, respectivamente. Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Nenhuma diferença significativa foi encontrada em relação a gênero, faixa etária, estado civil, cor/raça/etnia, grau de escolaridade e profissão, na comparação entre coinfectados e indivíduos HIV positivos. No entanto, ao se comparar os coinfectados e os indivíduos com leishmaniose, foi observada associação em relação ao estado civil, porém esta variável não permaneceu significativa na análise multivariada.

Comparando-se os sinais e sintomas entre indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS e os monoinfectados HIV-AIDS, observou-se na análise univariada maiores chances de febre (OR: 2,10), palidez (OR: 4,37), esplenomegalia (OR: 21,82) e hepatomegalia (OR: 21,55) em indivíduos coinfectados com HIV-AIDS (Tabela 7). Na análise ajustada por regressão logística para coinfeção e monoinfecção por HIV-AIDS, somente permaneceram como significativas a esplenomegalia e hepatomegalia (Tabela 8).

Quando comparado coinfectados leishmaniose/HIV-AIDS com monoinfectados leishmaniose, foi observada também maior chance de ocorrência de esplenomegalia (OR: 2,30) e hepatomegalia (OR: 1,98) no grupo da coinfeção e a chance de ocorrer fraqueza foi significativamente menor em coinfectados (OR: 0,29). No entanto na análise por regressão logística, somente a inapetência permaneceu como fator de risco para coinfeção (OR: 3,81) e as variáveis escolaridade baixa e febre permaneceram como fator de proteção na coinfeção (Tabela 8).

Tabela 7 – Comparação por análise univariada de sinais e sintomas apresentados por indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, com monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados Leishmaniose.

Variável	LV/ HIV-AIDS	HIV-AIDS	OR	IC*	P	LV	OR	IC*	P
<b>Febre</b>									
Sim	40 (75,5%)	63 (59,4%)	2,10	1,00 – 4,38	0,047	96 (90,6%)	0,32	0,13 – 0,79	0,109
Não	13 (24,5%)	43 (40,6%)				10 (9,4%)			
<b>Emagrecimento</b>									
Sim	20 (37,7%)	54 (50,9%)	0,58	0,29 – 1,14	0,117	54 (50,9%)	0,58	0,29 – 1,14	0,117
Não	33 (62,3%)	52 (49,1%)				52 (49,1%)			
<b>Fraqueza</b>									
Sim	17 (32,1%)	35 (33,0%)	0,96	0,47 – 1,94	0,905	65 (61,3%)	0,29	0,15 – 0,59	0,001
Não	36 (67,9%)	71 (64%)				41 (38,7%)			
<b>Palidez</b>									
Sim	11 (20,8%)	6 (5,7%)	4,36	1,51 – 12,57	0,004	32 (30,2%)	0,61	0,27 – 1,32	0,208
Não	42 (79,2%)	100(94,3%)				74 (69,8%)			
<b>Tosse</b>									
Sim	12 (22,6%)	36 (34%)	0,57	0,27 – 1,21	0,144	21 (19,8%)	1,18	0,53 – 2,64	0,679
Não	41 (77,4%)	70 (66%)				85 (80,2%)			
<b>Diarreia</b>									
Sim	10 (18,9%)	30 (28,3%)	0,59	0,26 – 1,32	0,198	10 (9,4%)	2,23	0,86 – 5,76	0,092
Não	43 (81,1%)	76 (71,7%)				96 (90,6%)			
<b>Esplenomegalia</b>									
Sim	39 (73,6%)	12 (11,3%)	21,82	9,26 – 51,40	<0,01	58 (54,7%)	2,30	1,12 – 4,73	0,022
Não	14 (26,4%)	94 (88,7%)				48 (45,3%)			
<b>Hepatomegalia</b>									
Sim	32 (60,4%)	7 (6,6%)	21,55	8,39 – 55,37	<0,01	46 (43,4%)	1,98	1,01 – 3,89	0,044
Não	21 (32,6%)	99 (93,4%)				60 (56,6%)			

Continua



Continuação

Tabela 7 – Comparação por análise univariada de sinais e sintomas apresentados por indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, com monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados Leishmaniose.

Variável	LV/ HIV-AIDS	HIV-AIDS	OR	IC*	P	LV	OR	IC*	P
<b>Fenômenos Hemorrágicos</b>									
Sim	1 (1,9%)	2(1,9%)	1,0	0,09 – 11,28	1,0	----	----	----	----
Não	52 (98,1%)	104(98,1%)				----			
<b>Icterícia</b>									
Sim	1 (1,9%)	----	----	----	----	11 (10,4%)	0,17	0,02 – 1,32	0,062
Não	52 (98,1%)	----				95 (89,6%)			
<b>Vômitos</b>									
Sim	5 (9,4%)	13 (12,3%)	0,75	0,25 – 2,21	0,597	9 (8,5%)	1,12	0,35 – 3,53	1,0
Não	48 (90,6%)	93 (87,7%)				97 (91,5%)			
<b>Inapetência</b>									
Sim	6 (11,3%)	21 (19,8%)	0,52	0,19 – 1,37	0,180	24 (22,6%)	0,43	0,16 – 1,14	0,086
Não	47 (88,7%)	85 (80,2%)				82 (77,4%)			
<b>Dor Abdominal</b>									
Sim	6 (11,3%)	12 (11,3%)	1,0	0,35 – 2,83	1,0	10 (9,4%)	1,22	0,42 – 3,57	0,710
Não	47 (88,7%)	94 (88,7%)				96 (90,6%)			

OR: *odds ratio*. P<0,05 (estatisticamente significativo) \*Intervalo de confiança 95%. Fonte: elaborado pelo autor.

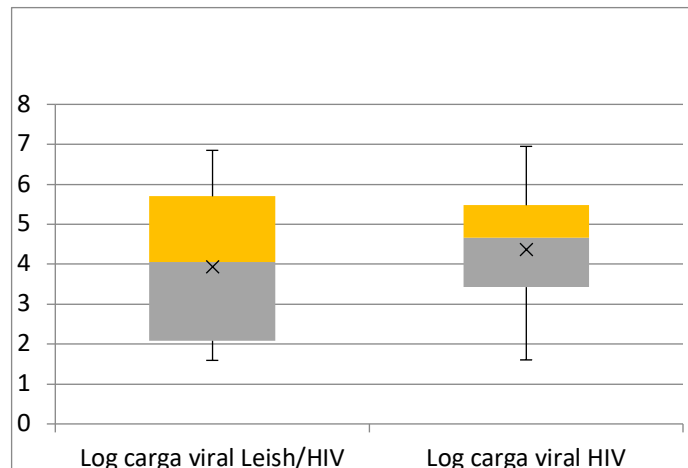
Tabela 8 – Resultado das análises multivariada para associações de variáveis entre indivíduos com coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS e com monoinfectados HIV-AIDS e monoinfectados Leishmaniose.

Variável	HIV-AIDS			LV		
	<i>Odds ratio</i> ajustada	IC*	P	<i>Odds ratio</i> ajustada	IC*	P
Escolaridade baixa	-	-	-	0,33	0,13-0,76	0,010
Febre	-	-	-	0,24	0,08-0,83	0,023
Inapetência	-	-	-	3,81	1,30-11,17	0,015
Esplenomegalia	18,55	5,16-66,72	<0,001	-	-	-
Hepatomegalia	4,58	1,10-19,09	0,037	-	-	-

\*Intervalo de Confiança de 95%. -Variáveis sem significância estatística (não permaneceram na equação)

A distribuição de carga viral no grupo de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS e no grupo somente HIV-AIDS está apresentada na figura 7, no entanto o teste de Mann-Whitney mostrou que não houve diferença na carga viral entre os dois grupos (U=1410,5; p= 0,290). O valor médio de carga viral no grupo coinfectado foi 738.310,6 ( $\pm$ 234.740,7) cópias/mm<sup>3</sup>, e no grupo somente HIV foi 363.684,9 ( $\pm$ 132.900,2) cópias/mm<sup>3</sup>.

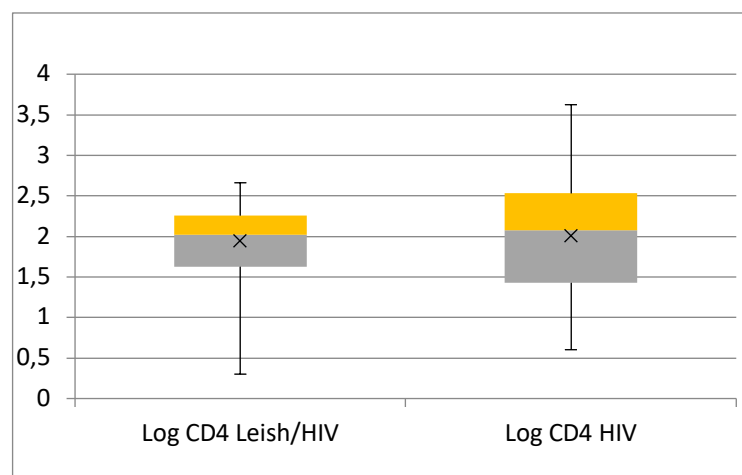
Figura 7 - Carga viral ( $\log_{10}$  cópias/ $\text{mm}^3$ ) de HIV em indivíduos coinfectados com leishmaniose/HIV-AIDS e indivíduos HIV positivos e não coinfectados, Tocantins, 2010-2020.



Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Na contagem de células T CD4 na admissão do caso, também não houve diferença significativa entre o grupo coinfectado e o grupo HIV-AIDS ( $U=1580,5$ ;  $p=0,513$ ) (Figura 8). A média entre o grupo coinfectados foi de  $127 (\pm 14,7)$  células/ $\text{mm}^3$ , e no grupo HIV-AIDS foi de  $290,46 (\pm 63,7)$  células/ $\text{mm}^3$ .

Figura 8 - Contagem de células T CD4 ( $\log_{10}$  células/ $\text{mm}^3$ ) em indivíduos com infecção leishmaniose/HIV-AIDS, e indivíduos HIV positivos e não coinfectados, Tocantins, 2010-2020.



Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Na avaliação da evolução dos casos entre indivíduos coinfectados com leishmaniose/HIV-AIDS e indivíduos HIV-AIDS, verificou-se que 3 óbitos (5%) ocorreram

entre coinfectados, e 9 (11,8%) entre indivíduos HIV-AIDS, não havendo diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,164$ ).

Ao serem analisados os resultados dos exames realizados para diagnóstico de leishmaniose e a evolução dos casos, não foi observada diferença significativa ( $P > 0,05$ ) entre os coinfectados leishmaniose/HIV-AIDS e aqueles somente com leishmaniose (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação de resultados de exames laboratoriais e evolução clínica entre indivíduos com coinfeção por leishmaniose/HIV-AIDS e indivíduos com leishmaniose atendidos em Hospital de Referência da região Norte do estado do Tocantins.

Variável	LV/HIV-AIDS	LV	P
<b>Resultado da IFI</b>			
Positivo	25 (47,17%)	58 (54,72%)	0,586
Negativo	2 (3,77%)	2 (1,89%)	
Indeterminado	3 (5,66%)	9 (8,49%)	
Não Realizado	23 (43,40%)	37 (34,91%)	
<b>Resultado do Teste Rápido</b>			
Positivo	29 (54,72%)	70 (66,04%)	0,133
Negativo	5 (9,43%)	3 (2,83%)	
Não Realizado	19 (35,85%)	33 (31,13%)	
<b>Evolução do caso</b>			
Cura	47 (88,68%)	101 (95,28%)	0,208
Transferência	0 (0,0%)	1 (0,94%)	
Abandono	1 (1,89%)	0 (0,0%)	
Óbito por Leishmaniose	3 (5,66%)	1 (0,94%)	
Outros	2 (3,77%)	3 (2,83%)	

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

#### 4.4 Discussão

Neste estudo observou-se uma maior frequência de casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS em indivíduos do sexo masculino, sendo este um achado frequente em estudos realizados no Brasil (SOUSA-GOMES et al., 2011; CARVALHO et al., 2013) de avaliações epidemiológicas descritos por Carvalho et al. (2013) e Guedes et al. (2021). Tanto a infecção por HIV-AIDS quanto a infecção por LV apresentam predominância no sexo masculino (GOMES et al., 2011), uma vez que há uma maior exposição masculina às doenças infectocontagiosas (SILVA et al., 2021), além da maior propensão a entrar em contato com o

vetor da LV devido às atividades laborais por eles exercidas (SOUZA et al., 2020), podendo estas serem justificativas para os resultados encontrados neste estudo.

Em relação à idade, houve uma maior frequência da coinfeção em indivíduos jovens (15 a 39 anos), o que também foi demonstrado no estudo de Viana et al. (2017), indicando a importância da investigação da infecção por HIV em indivíduos que apresentam LV nesta faixa etária, considerando que no Brasil, apesar da maior frequência de LV ser observada em crianças (LINDOSO et al., 2016), na última década, tem aumentado o número de casos em adultos jovens, faixa etária também mais propensa a infecção por HIV (BRASIL, 2022).

A maioria dos indivíduos com a coinfeção eram solteiros, o que pode estar relacionado a um maior número de parcerias sexuais, o que aumentaria a chance de exposição a infecção pelo vírus HIV (FERREIRA, SOUZA, RODRIGUES JR., 2015), associado a tendência de urbanização da LV observada em vários países, dentre eles o Brasil (SILVA et al., 2021).

A maioria dos indivíduos acometidos pela coinfeção se autodeclararam pardos seguindo o mesmo padrão encontrado para os casos de coinfeção estudados por Gomes et al., 2011. Na região Norte do Brasil, a maior parte da população é constituída por pardos, característica decorrente do processo de colonização e miscigenação sofrido ao longo dos anos (IBGE, 2012).

A maior frequência da coinfeção foi observada em indivíduos com até 9 anos de estudo (52,83%), que foi caracterizada como baixa escolaridade, semelhante ao que é observado em outras regiões do Brasil (COSTA et al., 2021), corroborando com evidências de que, no Brasil, as populações tradicionalmente marginalizadas e que vivem em áreas periurbanas com infraestrutura precária, com dificuldades de acesso a serviços de saúde estão mais propensas a desenvolver a infecção por leishmaniose e por HIV (BARBOSA et al., 2013).

Ao se analisar a variável profissão/ocupação, foi possível constatar que a coinfeção esteve mais frequente entre indivíduos que exerciam profissões não ligadas a ambiente rural (66,04%), contrariando o que foi observado em outros estudos que evidenciaram uma maior número de indivíduos com profissões rurais afetados pela coinfeção, o que é justificado pelo fato de haver uma maior exposição ao vetor da LV nessas regiões (LUZ et al., 2018), porém, o resultado encontrado neste estudo pode ser justificado pela urbanização da LV observada na região na última década, devido a adaptação do vetor a ambientes urbanos (SILVA et al., 2017).

Os sinais e sintomas mais frequentes nos coinfectados foram febre, esplenomegalia e hepatomegalia, sinais estes que compõem a tríade clássica de apresentação da leishmaniose

(HURISSA et al., 2010; DINIZ, SOUZA, CARMO, 2018) e são geralmente observados com elevada frequência em indivíduos coinfectados, possivelmente devido a imunossupressão causada pelo HIV, que favorece a exacerbação da leishmaniose (LINDOSO et al., 2014; HENN et al., 2018).

O critério para confirmação de LV/HIV-AIDS mais utilizado nos indivíduos do presente estudo, foi o laboratorial por meio da RIFI e o teste rápido (imunocromatográfico), uma vez que são exames sorológicos de rotina disponíveis nos serviços públicos no Brasil (BRASIL, 2015). Apesar de os testes sorológicos na coinfeção apresentarem baixa sensibilidade (FREIRE et al., 2019), neste estudo foi observada uma frequência alta de resultados positivos dentre os indivíduos que realizaram o teste rápido (85,29%) e a RIFI (83,33%).

O exame parasitológico de aspirado de medula óssea é a técnica diagnóstica mais sensível em pacientes com a coinfeção (LINDOSO et al., 2014), porém, verificou-se que este método de diagnóstico foi pouco utilizado (9 casos), mas apresentou resultado positivo em 100% dos indivíduos analisados. A limitação destes exames deve-se, provavelmente, a maior dificuldade da sua realização, uma vez que é um procedimento invasivo, necessitando de ambiente hospitalar para a sua execução.

Com relação ao tratamento utilizado, a maioria dos indivíduos com a coinfeção utilizou a anfotericina B na forma lipossomal, sendo a medicação de primeira escolha para tratamento da coinfeção (HORRILLO et al., 2019). O Ministério da Saúde do Brasil e a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, por meio de seus manuais, também recomendam, o seu uso como medicação de primeira escolha para tratamento da coinfeção LV/HIV-AIDS (BRASIL, 2015; ARONSON et al., 2016). O uso da Anfotericina B na sua forma desoxicolato, assim como do antimonial pentavalente, foi reservado para indivíduos que apresentavam contraindicações ou efeitos colaterais com o uso da medicação de primeira escolha, como orientado pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2015).

A evolução clínica predominante dos casos de coinfeção foi a cura da leishmaniose, sendo observada em 88,68% dos indivíduos tratados, corroborando com o observado em outras regiões do Brasil (COSTA et al., 2021; SILVA et al., 2021). Este fato evidencia que o diagnóstico realizado em tempo hábil associado à instituição de terapêutica adequada, pode reduzir a morbidade e letalidade dessa doença. A letalidade encontrada foi de 5,66%, ligeiramente acima daquela preconizada pelo Ministério da Saúde que deve ser inferior a 5% (BRASIL, 2014), porém abaixo da letalidade geral observada no país (BRASIL, 2021),

demonstrando que as medidas de controle da coinfeção utilizadas na região são eficazes, porém podem ser melhor executadas para reduzir o número de óbitos causados por essa afecção.

Aplicando a análise univariada foi observado maior chance de ocorrência de coinfeção entre os indivíduos solteiros quando comparados coinfectados com monoinfectados para *Leishmania*. Este resultado está em concordância com o observado por Luz et al. (2018), no entanto Guedes et al. (2021) verificaram em estudo realizado na região nordeste do Brasil, que indivíduos casados tiveram 5,12 vezes mais chance de ocorrência de coinfeção e Carvalho et al. (2013) não observaram diferença em relação ao estado civil, coincidindo com o observado neste estudo, quando realizada análise multivariada. A condição solitária é uma das particularidades do indivíduo com AIDS e poderia justificar a maior frequência destes no grupo coinfectado, porém sem caracterizar-se como um determinante social da doença.

A faixa etária de 15 a 39 anos é apontada como fator de risco para ocorrência de coinfeção leishmaniose/HIV/-AIDS (GOMES et al., 2011; BARBOSA et al., 2013; FERREIRA, SOUSA, RODRIGUES JR., 2015), no entanto, neste estudo, embora esta tenha sido a faixa etária com maior frequência de casos, nenhuma diferença foi encontrada em relação aos indivíduos monoinfectados, concordando com o observado em outras regiões do Brasil (COSTA et al., 2014; GUEDES et al., 2021). Da mesma forma, a baixa escolaridade já foi considerada como fator de risco para a coinfeção (GUEDES et al., 2018), porém, neste estudo foi observada como fator de proteção quando comparado ao grupo com leishmaniose, o que ocorreu devido à baixa escolaridade ser considerada fator de risco para a monoinfeção leishmaniose (PIEROTE et al., 2022), portanto apresentando-se com maior frequência neste grupo.

Embora a maior frequência de coinfeção no sexo masculino se constitua em um padrão observado no Brasil (HENN et al., 2018), a chance de ocorrência foi a mesma para ambos os sexos, corroborando com o que foi observado por outros estudos que avaliaram risco em coinfectados (GUEDES et al., 2018; CHAROENSAKULCHAI et al., 2020).

Nesse estudo, ao se realizar a análise multivariada, observa-se que indivíduos coinfectados tiveram 18,55 vezes mais chances de ocorrência de esplenomegalia e 4,58 vezes mais chances de ocorrência de hepatomegalia, que aqueles infectados somente por HIV/AIDS, enquanto na comparação dos coinfectados com indivíduos somente com leishmaniose a chance de inapetência foi maior em coinfectados (OR: 3,81). A falta de apetite é um dos sintomas apresentados por pacientes positivos para HIV em tratamento, o que pode justificar a maior frequência entre coinfectados. A febre apresentou associação negativa com a coinfeção,

significando que o risco de ocorrência de febre foi maior em indivíduos somente com leishmaniose que naqueles coinfectados *Leishmania*/HIV-AIDS (COTA, 2014). A febre, esplenomegalia e hepatomegalia são sintomas clássicos da leishmaniose e observados com frequência em indivíduos coinfectados com leishmaniose/HIV-AIDS em países endêmicos para ambas as doenças (GUEDES et al., 2018). Isto pode ser decorrente da resposta imune menos intensa em indivíduos com HIV, que contribui para exacerbação da leishmaniose (LINDOSO et al., 2014). Em alguns estudos estes sinais não aparecem como associados a coinfeção (COTA et al., 2014).

A contagem de células CD4 e a carga viral em pacientes HIV-AIDS com ou sem a infecção por *Leishmania* não mostrou diferença estatisticamente significativa, fato este corroborado pelo estudo de Guedes et al. (2018), demonstrando que a alteração das células CD4 e a carga viral é determinada pela ação do vírus HIV no sistema imunológico (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Para diagnóstico da LV os exames mais utilizados foram os exames sorológicos (RIFI e teste rápido), em ambos os grupos, por serem disponibilizados pelos serviços públicos de saúde e de fácil execução. Apesar desses testes apresentarem uma baixa sensibilidade em indivíduos com a coinfeção (COTA et al., 2013b; LINDOSO et al., 2018) e demonstrarem melhor a positividade nos casos de leishmaniose (HENN et al., 2018), os resultados deste estudo mostraram não haver diferenças quanto a frequência de positividade dos exames sorológicos quando comparados os dois grupos.

A anfotericina B na sua forma lipossomal foi a medicação preferencialmente utilizada para o tratamento da coinfeção seguindo orientações do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2015). Essa formulação apresenta menor toxicidade que os antimoniais nesses pacientes, além de melhores resultados em ensaios clínicos (ESCOBAR, YARDLEY, CROFT, 2001; COTA et al., 2013a). Apesar do antimonial pentavalente ser a medicação mais utilizada para o tratamento da LV (HENN et al., 2018), neste estudo foi observada uma maior frequência de uso da anfotericina B, o que pode ser explicado pelo fato de que 62,5% dos pacientes com essa doença estavam em faixa etária mais alta e o uso do antimonial pentavalente deve ser evitado em indivíduos acima de 50 anos, devido ao risco de toxicidade aumentado (BRASIL, 2015).

A evolução dos casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS comparados ao grupo LV mostrou-se similar, não havendo diferenças estatisticamente significativas, corroborando com o observado em populações de outras regiões do Brasil (COTA et al., 2014; LIMA et al., 2019).

#### 4.5 Conclusão

Os resultados deste estudo demonstram que em indivíduos coinfectados por *Leishmania*/ HIV-AIDS, algumas características clínicas da leishmaniose, como esplenomegalia e hepatomegalia, podem apresentar-se com chance significativamente maior, decorrente principalmente da infecção por *Leishmania*. As características individuais pesquisadas não se caracterizaram como fator determinante da coinfeção na região norte do Tocantins. Sugere-se que em áreas endêmicas para LV e HIV/AIDS, o diagnóstico clínico e laboratorial de ambas as doenças seja priorizado, visando minimizar os impactos do reconhecimento tardio da coinfeção.



## REFERÊNCIAS

ARONSON, N. et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 63, n. 12, p. 1539-1557, dez., 2016. Disponível em: <<https://doi/10.1093/cid/ciw742>>. Acesso em: 20 de jul. de 2020.

BARBOSA, I.R. et al. Aspectos da Coinfecção Leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Salvador, v. 37, n. 3, p. 672–687, jul./set. 2013. Disponível em: <<https://www.files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2013/v37n3/a4468.pdf>>. Acesso em: 09 de nov. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1 ed., 5 reimpr. Brasília, 2014. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral\\_1edicao.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf)>. Acesso em: 15 de ago. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfecção leishmania-HIV**. 1 ed. Brasília, 2015. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_diagnostico\\_leishmania\\_hiv.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf)>. Acesso em: 18 de ago. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim epidemiológico: HIV/Aids**. Número especial. Brasília, dez. de 2020. Disponível em: <<https://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>>. Acesso em 05 de set. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Boletim epidemiológico. Doenças tropicais negligenciadas**. Número especial. Brasília, março de 2021. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim\\_especial\\_doencas\\_negligenciadas.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf)>. Acesso em: 10 de nov. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS**. Brasília, novembro de 2021. Disponível em: <<https://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 20 de mar. de 2022.

CARVALHO, F.L. et al. Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivos e coinfeção HIV-Leishmania em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1305-1312, maio de 2013. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000500015>>. Acesso em: 15 de nov. de 2021.

CHAROENSAKULCHAI, S. et al. Risk factors of Leishmania infection among HIV-infected patients in Trang Province, Southern Thailand: A study on three prevalent species. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Arlington, v. 103, n. 4, p. 1502-1509, 2020. Disponível em:<<https://doi:10.4269/ajtmh.20-0332>>. Acesso em: 20 de mar. de 2022.

COSTA, R.K.E. da et al. Coinfeção Leishmaniose visceral e Vírus da Imunodeficiência Humana: perfil epidemiológico dos casos notificados em São Luís-Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e2310413317, março de 2021. Disponível em:<<https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13317>>. Acesso em: 10 de dez. de 2021.

COTA, G.F. et al. Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparison. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 5, p. e2195, maio de 2013a. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002195>>. Acesso em: 06 de set. de 2020.

COTA, G.F. et al. Comparison of parasitological, serological and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV infected patients: A cross-sectional delayed-type study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Arlington, v. 89, n. 3, p. 570-577, set. de 2013b. Disponível em:<<https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0239>>. Acesso em: 10 de nov. de 2021.

COTA, G.F. et al. Leishmania-HIV Co-infection: Clinical Presentation and Outcomes in an Urban Area in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 4, p. e2816, abril de 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002816>>. Acesso em: 15 de set. de 2020.

CUNHA, M.A. et al. Frequency of Leishmania spp. infection among HIV-infected patients living in an urban area in Brazil: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, Oxford, v. 20, n. 1, nov de 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05622-2>>. Acesso em: 05 de dez. de 2021.

DINIZ, L.F.B.; DE SOUZA, C.D.F.; DO CARMO, R.F. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in the urban centers of the lower-middle São Francisco Valley, Brazilian semiarid region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 51, n. 4, p. 461-466, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0074-2018>>. Acesso em: 15 de set. de 2020.

ESCOBAR, P.; YARDLEY, V.; CROFT, S.L. Activities of hexadecylphosphocholine (miltefosine), ambisome, and sodium stibogluconate (pentostam) against *Leishmania donovani* in immunodeficient scid mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 45, n. 6, p. 1872–1875, jun. de 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1128/AAC.45.6.1872-1875.2001>>. Acesso em: 30 de nov. de 2020.

FERREIRA, T.C. dos R.; SOUZA, A. P. C. de; RODRIGUES JUNIOR, R. S. Perfil clínico e epidemiológico dos portadores do HIV/AIDS com coinfeccao de uma unidade de referência especializada em doenças infecciosas parasitárias especiais. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 1, p. 419–431, jul. de 2015. Disponível em: <<http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/516817.pdf>>

FREIRE, M.L. et al. Performance of serological tests available in Brazil for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 13, n. 7, p. e0007484, jul. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007484>>. Acesso em: 15 de nov. de 2020.

GOMES, M.L.S.; et al. Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 20, n. 4, p. 519–526, dez. de 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742011000400011>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

GUEDES, D.L. et al. Visceral leishmaniasis in hospitalized HIV-infected patients in Pernambuco, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Arlington, v. 99, n.6, p. 15441-1546, dez. de 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0787>>. Acesso em: 16 de nov. de 2021.

GUEDES, D.L. et al. Asymptomatic *Leishmania* infection in HIV-positive outpatients on antiretroviral therapy in Pernambuco, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v.15, n.1, e0009067, jan. de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009067>>. Acesso em: 20 de mar. de 2022.

HENN, G.A.L. et al. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults?, **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 22, n. 2, p. 92–98, march-april 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.03.001>>. Acesso em: 19 de out. de 2020.

HORRILLO, L. et al. Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: What have we learned?. **Parasites & Vectors**, London, v. 12, n. 359, jul. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13071-019-3628-z>>. Acesso em: 10 de jun. de 2021.

HURISSA, Z. et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. **Tropical Medicine and International Health**, London, v. 15, n. 7, p. 848–855, jul. de 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x>>. Acesso em: 15 de out. de 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175#resultado>>. Acesso em: 15 de jan. de 2022.

LIMA, U.R.S.; et al. Visceral leishmaniasis in Northeast Brazil: What is the impact of HIV on this protozoan infection?. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 14, n.12, p. e0225875, dez. de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225875>>. Acesso em: 11 de jun. de 2021.

LINDOSO, J.A. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 9, e3136, set. de 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003136>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

LINDOSO, J.A.L; et al. Leishmaniasis – HIV coinfection : current challenges. **HIV/AIDS Research and Palliative Care**, London, v.8, p. 147–156, out. de 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/HIV.S93789>>. Acesso em: 18 de dez. de 2020.

LINDOSO, J.A.L. et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: Current perspectives. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, London, v.10, p. 193-201, out. de 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/HIV.S143929>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

LUZ, J.G.G. et al. Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: An overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 60, e12, março de 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860012>>. Acesso em: 05 de dez. de 2020.

NIH. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine association of the Infectious Diseases Society of America**. 2021. Disponível em: <<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/>>. Acessado em: 20 de nov. de 2021.

OKWOR, I.; UZONNA, J.E. The immunology of Leishmania/HIV co-infection. **Immunologic Research**, London, v. 56, n. 1, p. 163–171, maio de 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12026-013-8389-8>>. Acesso em: 20 de out. de 2020.

OLIVIER, M. et al. The pathogenesis of Leishmania/HIV co-infection: Cellular and immunological mechanisms. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 97, supl. 1, p. 79-98, jul. de 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1179/000349803225002561>>. Acesso em: 15 de dez. de 2020.

PETRIE, A.; SABIN, C. **Estatística Médica**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2007.

PIEROTE, I. M. et al. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes com leishmaniose visceral em Teresina-PI, de 2013 a 2018. **Reserach, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 8, e12011829963, junho de 2022. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.29963>>. Acesso em: 20 de jun. de 2022.

PINTO NETO, L. F. da S. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. spe1, e2020588, março de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100013.esp1>>. Acesso em: 15 de dez. de 2021.

SILVA, B.B.L. da et al. Análise dos perfis epidemiológicos da leishmaniose visceral e da coinfeção leishmaniose visceral-HIV no Piauí, 2007 a 2019. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 12, p. e126101220247, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20247>>. Acesso em: 12 de agos. de 2021.

SILVA, E. B. et al. Análise dos fatores de risco para leishmaniose visceral canina em área urbana. **Revista Saúde e Meio Ambiente-RESMA-UFMS**, Três Lagoas, v. 12, n. 1, p. 144-153, janeiro-julho de 2021. Disponível em: <<https://periodicos.ufms.br/index.php/saneamb/article/view/12240>>. Acesso em: 15 de maio de 2022.

SILVA, F.T. et al. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral no estado do Tocantins no período de 2007 a 2017. **Revista de Patologia do Tocantins**, Palmas, v. 6, n. 2, p. 5-9, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2019v6n2p5>>. Acesso em: 14 de nov. de 2020.

SILVA, K. B. M. et al. Análise espacial da leishmaniose visceral no município de Palmas, Tocantins, Brasil. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, Uberlândia, v. 13, n. 25, p. 18-29, set. de 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.14393/Hygeia132502>>. Acesso em: 17 de nov. de 2020.

SOUZA, E.C. et al. Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: Análise dos Fatores Relacionados ao Aparecimento da Doença. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 1766-1777, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-037>>. Acesso em: 10 de out. de 2021.

TOCANTINS. Secretaria Estadual de Saúde. **Regionalização da Saúde Tocantins - História e Mapas**. Disponível em: <https://www.to.gov.br/saude/regionalizacao-da-saude-tocantins-historia-e-mapas/468kh0pycna2>. Acesso em: 26/03/2022.

UNAIDS. Folha de dados 2021. **Estatísticas mundiais sobre o HIV, 2021**. Disponível em: <[https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2021/06/2020\\_11\\_19\\_UNAIDS\\_FactSheet\\_PORT\\_Revisada-Final.pdf](https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2021/06/2020_11_19_UNAIDS_FactSheet_PORT_Revisada-Final.pdf)>. Acesso em 10 de jan. de 2022.

VAN GRIENSVEN, J. et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 4, p. 286–299, abr. de 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556>>. Acesso em: 10 de jun. de 2020.

VIANA, G.M.C. et al. Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV-AIDS in Northeast, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 50, n. 5, p. 613-620, set. de 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0494-2017>>. Acesso em: 10 de dez. de 2020.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado evidenciou que há muito a ser pesquisado para esclarecer totalmente os fatores socioeconômicos, características individuais, os aspectos clínicos e evolutivos que possam estar associados à coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS.

Os resultados apresentados nesse trabalho sugerem que a coinfeção é mais frequente em indivíduos do sexo masculino, na faixa etária entre 15 e 39 anos, pardos, solteiros e com baixa escolaridade. As manifestações clínicas mais comumente encontradas nesse grupo são semelhantes àquelas dos indivíduos com a leishmaniose (febre, esplenomegalia, hepatomegalia, emagrecimento e astenia), o que por vezes pode dificultar o diagnóstico da coinfeção. Com relação aos exames utilizados para diagnóstico da leishmaniose, dosagem de carga viral e linfócitos T-CD4, não foram observadas diferenças entre os grupos estudados. A evolução dos indivíduos também se mostrou semelhante entre os grupos.

É importante atentar para a ocorrência de casos de coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, principalmente em áreas endêmicas para leishmaniose, como no estado do Tocantins. Essa atenção mostra-se de grande importância, pois as características individuais, socioeconômicas e os aspectos clínicos dos indivíduos com a coinfeção, são semelhantes àquelas dos indivíduos do grupo com HIV-AIDS e daqueles do grupo da infecção por leishmaniose. Uma vez que o número de casos de coinfeção vem aumentando nos últimos anos, é fundamental a oferta de testes sorológicos para diagnóstico de HIV aos sujeitos que se apresentam com leishmaniose. Assim como também deve-se pesquisar a presença do parasito causador da leishmaniose em indivíduos HIV positivos que estejam em acompanhamento em serviços de saúde e apresentem queixas que possam sugerir a infecção por *Leishmania*, uma vez que este exame é padrão ouro nestas condições. Através dessas medidas é possível iniciar o tratamento adequado em tempo hábil, com o objetivo de evitar a recidiva da infecção e desfechos desfavoráveis.

Os resultados desse estudo podem ser úteis para orientar o planejamento de políticas públicas amplas, considerando os determinantes socioeconômicos e as características individuais mais frequentes nos sujeitos com a coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, visando à prevenção da ocorrência dessa enfermidade.

São necessários mais estudos para avaliar os fatores de risco que estão envolvidos no surgimento e na evolução da coinfeção leishmaniose/HIV-AIDS, do ponto de vista epidemiológico, clínico e laboratorial, sendo de grande importância a compreensão dos mecanismos imunopatológicos envolvidos, o papel das medicações antirretrovirais na redução

da incidência de recidivas de leishmaniose nesses indivíduos, e o desenvolvimento de medicações mais eficazes para o tratamento da leishmaniose nesse grupo.



## ANEXO 1

## QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

INICIAIS:

DATA DE NASCIMENTO:

NOTIFICAÇÃO/DATA:

NÚMERO DO PRONTUÁRIO:

**1. Gênero.**

Masculino	Feminino	Não respondeu

**2. Faixa etária.**

< 15	15 - 39	40 - 60	> 60

**3. Tipo de Infecção**

LV/HIV-AIDS	LV	HIV

**4. Estado civil.**

Solteiro(a)	Casado(a)	Viúvo(a)	Divorciado(a)	União estável

**5. Cor/raça/etnia declarado.**

Negro(a)	Pardo(a)	Amarelo(a)	Branco(a)	Indígena

**6. Grau de escolaridade.**

Não alfabetizado	--
Alfabetizado	
Ensino fundamental incompleto	
Ensino fundamental completo	
Ensino médio incompleto	
Ensino médio completo	
Ensino superior incompleto	
Ensino superior completo	
Pós-graduação	

7. Município de residência: \_\_\_\_\_

8. Profissão/ocupação: \_\_\_\_\_

**9. Manifestações clínicas apresentadas.**

Febre	
Emagrecimento	
Fraqueza	
Edema	
Palidez	
Tosse	
Diarreia	
Esplenomegalia	
Hepatomegalia	
Icterícia	
Quadro infeccioso	
Fenômenos hemorrágicos	
Outros	

**10. Presença de lesão.**

Sim	Não	Cutânea	Mucosa

**11. Presença de cicatriz cutânea.**

Sim	Não

**12. Forma clínica.**

Cutânea	Mucosa	Visceral

**13. Coinfecção HIV.**

Sim	Não	Ignorado

**14. Diagnóstico de HIV por teste confirmatório.**

Sim	Não

**15. Testes usados para diagnóstico de HIV.**

	RESULTADO
TESTE RÁPIDO	
ELISA	
NÃO INFORMADO	

**16. Contagem CD4 na admissão:** \_\_\_\_\_

**17. Carga viral na admissão.** \_\_\_\_\_

**18. Diagnóstico de Leishmania.**

