



FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE MEDICINA

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COINFECÇÃO HIV E
LEISHMANIOSE VISCERAL: UM ESTUDO DE REVISÃO**

EDNALVA LUIZA HONORATO DA SILVA

NÁTHALI DA CRUZ FREITAS

WILLIAM REIS BARROS DE NOVAIS

VOLTA REDONDA, RJ

2023

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE MEDICINA

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COINFECÇÃO HIV E
LEISHMANIOSE VISCERAL: UM ESTUDO DE REVISÃO**

Projeto de pesquisa do TCM do curso de Medicina, na área de ciências da saúde, do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, como pré-requisito para aprovação do módulo VIII.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Conde Sangenis

Volta Redonda, RJ

2023

RESUMO

Introdução: O objetivo desse trabalho foi explorar a epidemiologia e caracterizar os aspectos clínicos das formas de apresentação da coinfeção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e da Leishmaniose Visceral (LV) pelo parasita *Leishmania infantum (chagasi)* nas regiões endêmicas. **Métodos:** estudo de revisão exploratória da literatura com enfoque na coinfeção HIV e da LV causada pela *Leishmania infantum (chagasi)* sem delimitações de ano de publicação nos idiomas português, inglês, francês, italiano e espanhol. Utilizadas as plataformas PubMed, LILACS, SciELO, MEDLINE, Google Scholar, livros e materiais disponibilizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil. A estratégia de pesquisa incluiu os seguintes termos: *Leishmania (L.) infantum chagasi*; visceral leishmaniasis; AIDS; Human immunodeficiency virus; Coinfection; Aspectos clínicos; Clinical Aspects. E para critérios de inclusão dos artigos, foram utilizados os que trataram da coinfeção entre leishmaniose visceral e HIV/AIDS, da epidemiologia tanto da leishmaniose causada pelo parasita *Leishmania infantum* quanto do HIV e dos aspectos clínicos encontrados na coinfeção. Dentre os artigos encontrados foram selecionados 51 para a leitura completa e destes 15 preencheram os critérios de elegibilidade. **Conclusão:** As apresentações clínicas da LV por *Leishmania infantum* são semelhantes entre os infectados por HIV e os não infectados, porém foram observadas complicações incomuns, em comparação aos não infectados, como comprometimento gastrointestinal, respiratório, lesões cutâneas, fenômenos hemorrágicos e óbitos.

Palavras-chave: *Leishmania (L.) infantum chagasi*; Leishmaniose Visceral; AIDS; Vírus da Imunodeficiência Humana; Coinfeção; Clínica.

ABSTRACT

Background: The objective of this work was to explore the epidemiology and characterize the clinical aspects of the forms of presentation of the co-infection of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Visceral Leishmaniasis (VL) by the parasite *Leishmania infantum* (chagasi) in endemic regions. **Methods:** exploratory literature review study focusing on HIV and VL co-infection caused by *Leishmania infantum* (chagasi) without delimitation of year of publication in Portuguese, English, French, Italian and Spanish. The platforms PubMed, LILACS, SciELO, MEDLINE, Google Scholar, books, and materials made available by the Brazilian Ministry of Health were used. The search strategy included the following terms: *Leishmania* (L.) *infantum* chagasi; Visceral leishmaniasis; AIDS; Human immunodeficiency virus; Coinfection; Clinical aspects. And for inclusion criteria of the articles, we used those that dealt with the co-infection between Visceral Leishmaniasis and HIV/AIDS, the epidemiology of both leishmaniasis caused by the parasite *Leishmania infantum* and HIV and the clinical aspects found in the co-infection. Among the articles found, 51 were selected for a complete reading and of these 15 met the eligibility criteria. **Conclusion:** The clinical presentations of VL due to *Leishmania infantum* are similar between HIV-infected and non-infected individuals, but unusual complications were observed compared to non-infected individuals, such as gastrointestinal and respiratory involvement, skin lesions, hemorrhagic phenomena and deaths.

Keywords: *Leishmania* (L.) *infantum* chagasi; Visceral Leishmaniasis; AIDS; Human immunodeficiency virus; Coinfection, Clinics.

SUMÁRIO

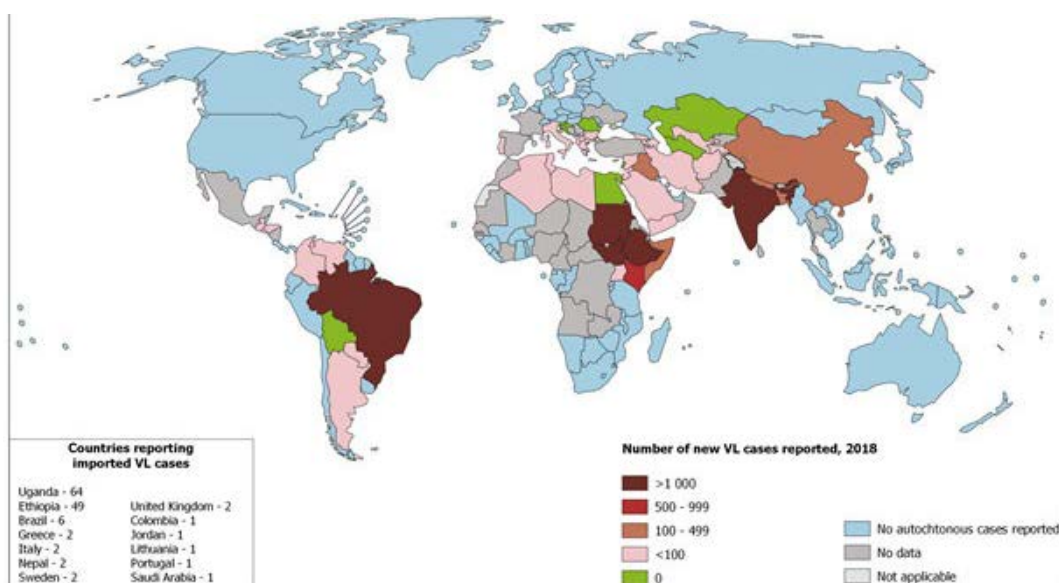
1. INTRODUÇÃO	6
2. JUSTIFICATIVA	8
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1. ASPECTOS DA <i>LEISHMANIA INFANTUM</i> NA EUROPA, AMÉRICA LATINA E BRASIL	14
3.1.1. EUROPA	14
3.1.2. AMÉRICA LATINA	18
3.1.3. LEISHMANIOSE E LEISHMANIOSE/HIV NO BRASIL	19
4. METODOLOGIA	25
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÃO	33
8. REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária de característica crônica e sistêmica, transmitida pelas fêmeas do gênero *Phlebotomus* (no Velho Mundo) e *Lutzomyia longipalpis* (no Novo Mundo) que, ao ter contato de sua saliva contaminada com o sangue do hospedeiro, transmite o parasito do gênero *Leishmania donovani*, no Sul da Ásia e África oriental, ou *Leishmania infantum*, também chamada de *L. chagasi* ou *L. infantum chagasi*, no Mediterrâneo, Oriente Médio, Afeganistão, Irã, Paquistão e Brasil. Seu período de incubação é geralmente de dois a seis meses, mas que pode se prolongar. Essa doença, se não tratada de forma adequada e a tempo, pode ser fatal em pelo menos 90% dos casos.

A LV é detectada nas Américas do Sul e Central, na África Oriental, na África Setentrional, na Ásia Central, na Ásia Meridional, no Sudeste Asiático, no Extremo Oriente, no Oriente Médio, no Sul do continente europeu e parte da Europa Ocidental. Tendo a Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia, encarregados de 90% dos casos de Leishmaniose visceral no mundo (ALVAR et al., 2012). Entretanto, no ano de 2018, mais de 95% dos casos novos relatados à OMS ocorreram em apenas dez países: Brasil, China, Etiópia, Índia, Iraque, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão. (ALMEIDA et al., 2017).

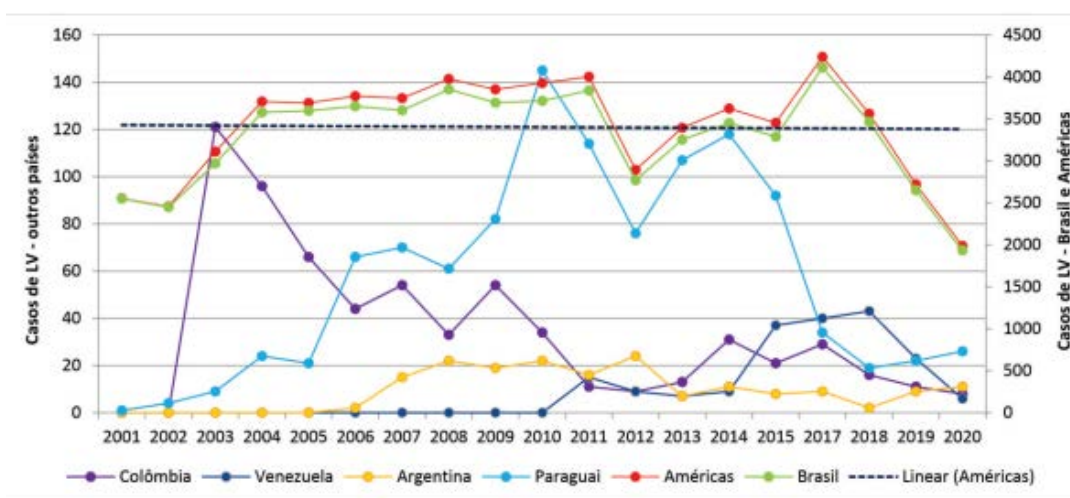
Figura 1 - Distribuição Leishmaniose visceral pelo mundo, 2018



Fonte: Researchgate, 2020.

Em dados das Américas, a doença está presente em 12 países, tendo 96% dos casos concentrados no Brasil, embora já se tenha observado um aumento de incidência na Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (OPAS, 2018) e com 67.922 novos casos registrados de 2001 a 2020, com uma média de 3.400 casos por ano (PAHO, 2021). No mundo são estimados 30.000 novos casos por ano.

Figura 2 - Países com maior número de casos de leishmaniose visceral, Região das Américas, 2001-2020.



Fonte: OPAS – Organização Pan Americana de Saúde. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, 2018.

Conforme GOMES, 2012, a experiência europeia demonstra que entre 25% e 70% dos adultos com LV estão infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), assim a síndrome da imunodeficiência humana (SIDA, do inglês acquired immunodeficiency syndrome - AIDS) é caracterizada, desde 1998, como uma doença oportunista (PINTADO E LÓPEZ-VÉLEZ, 2001).

Dentre os vários agentes que causam doença e afetam o ser humano, o HIV ainda é um grande fenômeno, infelizmente negativo, de caráter dinâmico e que abrange vários aspectos, desde culturais, econômicos e políticos. Com um espalhamento global, a doença tem um caráter pandêmico, encontrada em todos os continentes abitados desde seu início. O vírus conta ainda com um alto nível de transmissão e propagação, causando uma doença sem cura e que, sem seu tratamento, é fatal.

Esta pesquisa bibliográfica tem como objetivo realizar um estudo de revisão da literatura científica sobre a coinfeção provocada pela *Leishmania infantum*. Para tanto, foi feita a exploração da epidemiologia da associação LV/HIV no Brasil, na América Latina, na Europa e Ásia. Além disso, tem-se como objetivo principal caracterizar clinicamente as formas de apresentação da LV/HIV por *Leishmania infantum* com foco no Brasil.

Espera-se que a pesquisa bibliográfica identifique estudos científicos capazes de preencher lacunas pertinentes a questão da coinfeção da LV em pacientes que vivem com o HIV no que se refere aos aspectos clínicos. Com a urbanização da doença LV, o número de casos com coinfeção vem aumentando e essa associação com o HIV está sendo pouco estudada. O Brasil, além de ser o país com a maior população da América Latina, também lidera o ranking de maior número de casos tanto de HIV quanto de leishmaniose. Com a urbanização da leishmaniose, a frequência da doença vem aumentando e os estudos não estão acompanhando esse crescimento, se fazendo necessário um levantamento epidemiológico e clínico sobre o assunto.

2 JUSTIFICATIVA

Com o aumento do número de casos de LV, diante da urbanização da doença, e a presença da pandemia de AIDS no Brasil, com um milhão de casos de pessoas vivendo com HIV, torna-se importante o estudo da coinfeção LV/HIV, que apresenta tendência de alta nos últimos anos, considerando que são poucas as publicações sobre o tema no Brasil e na América Latina, reafirmando a grande importância em melhorar o conhecimento da epidemiologia e dos aspectos clínicos dessa coinfeção em nosso meio.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Por mais de 20 séculos, muitas teorias foram criadas sobre os diversos males que acometiam a sociedade como um todo e, em sua maioria, fatais. Desde esta época já existiam relatos da provável existência da Leishmaniose, mesmo que poucos conhecimentos. Entretanto, a descoberta dos protozoários conhecidos com o nome de *Leishmania* data-se de 1903.

No continente americano, também teve importante participação nas pesquisas em busca de vestígios sobre a leishmaniose, onde BASANO E ARANHA, 2004, relatam a descoberta múmias com lesões de pele e mucosas características da Leishmaniose e cerâmicas pré-colombianas, datadas de 400 a 900 anos d.C., feitas pelos índios do Peru retratando faces mutiladas em lábios e narizes, características da espúndia, hoje conhecida como leishmaniose cutânea-mucosa.

Também foram localizados registros de calazar, como também é conhecida a leishmaniose visceral (LV), principalmente na Índia, onde os médicos gregos assinalaram, em 1835, na Ilha de Hidra, próximo a Creta, a existência de uma esplenomegalia infantil que, segundo os registros, assemelhava-se ao calazar. (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003).

No levantamento de registro e casos somente no Brasil, o país que lidera o maior número de casos no continente americano, em 20 anos foram contabilizados um total de 24.257 internações por LV em todo o país, com uma média de 2.425,7 casos por ano. Divididos por regiões, temos 13.350 (55,03%) na região Nordeste, 4662 (19,21%) na região Sudeste, 4280 (17,64%) na região Norte, 1903 (7,84%) na região Centro-Oeste e 62 (0,25%) na região Sul (LIMA et al., 2021).

Na LV, o paciente pode apresentar-se assintomático ou oligossintomático, apesar da confirmação da infecção, podendo evoluir para cura mesmo sem tratamento. Já a forma aguda em sintomáticos, pode ser observado febre alta, tosse, diarreia, hepatoesplenomegalia discreta, alterações hematológicas, acentuada elevação de globulinas séricas e anticorpos IgM e IgG específicos (FILHO, 2021). A forma clínica clássica inicia-se com febre, astenia, adinamia, emagrecimento, com a progressão do quadro ocorre anemia, alopecia, cabelos secos, quebradiços, podendo apresentar manifestações hemorrágicas em alguns casos.

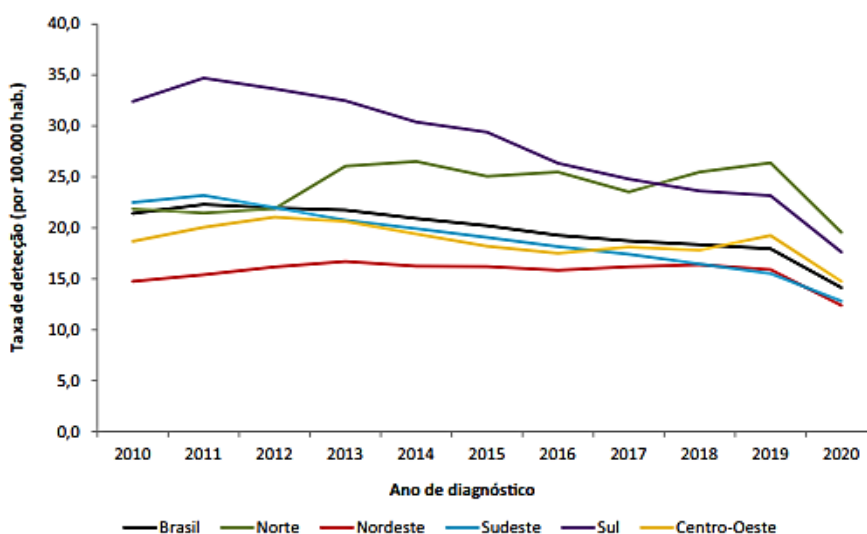
O diagnóstico padrão-ouro é o parasitológico realizado pela demonstração de parasitos por pesquisa direta do aspirado de medula óssea, fonte de preferência, ou aspirado esplênico. Já o diagnóstico sorológico é feito por testes de aglutinação direta e ensaio imunoenzimático (ELISA), recomendado em suspeitas de LV quando o diagnóstico parasitário não pode ser realizado ou os resultados deste diagnóstico são negativos. PCR e outras técnicas de biologia molecular não são rotineiras.

Já no caso do HIV, muitos estudos foram realizados ao longo dos anos após sua dispersão no mundo. Entretanto, levou-se um tempo considerável até o entendimento de sua transmissão e da criação do tratamento adequado.

No Brasil, muito se discutiu acerca dos primeiros casos da AIDS. Eram registrados casos predominantemente entre homens gays adultos, usuários de drogas injetáveis (UDI) e hemofílicos (BRASIL, 2011). Atualmente, os grupos de risco não pertencem a uma classificação pré-determinada ou a um grupo específico, como eram classificados no início da epidemia.

A distribuição proporcional dos casos de AIDS identificados, de 1980 até junho de 2021, mostra alta concentração nas regiões Sudeste, correspondendo 50,6% dos casos. Nos últimos quatro anos (2016 a 2020), a região Norte apresentou uma média de 4,4 mil casos ao ano; o Nordeste, 8,7 mil; o Sudeste, 14,1 mil; o Sul, 6,9 mil; e o Centro-Oeste, 2,8 mil. (BRASIL, 2021)

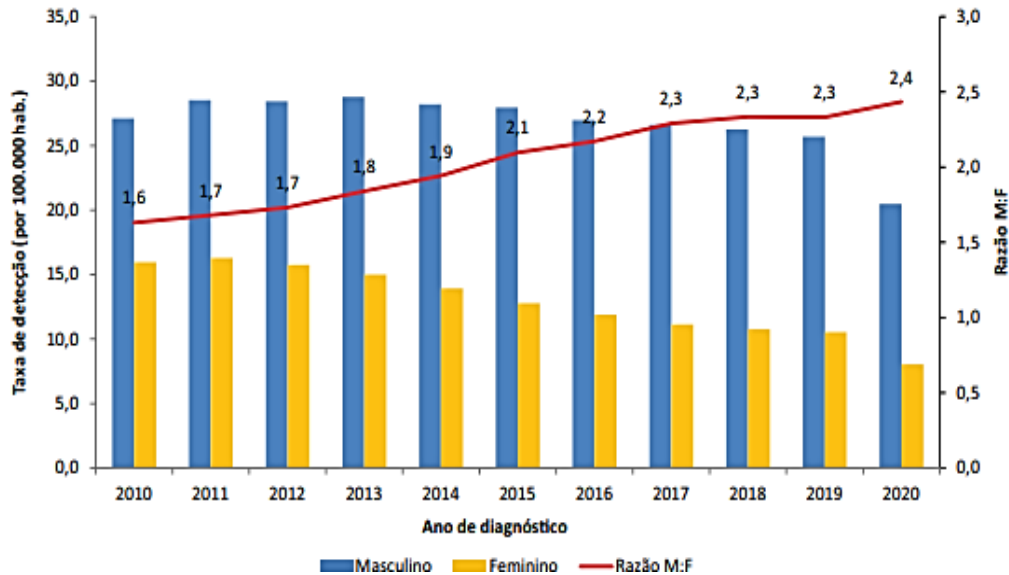
Figura 3 - Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 habitantes) segundo região de residência, por ano de diagnóstico. Brasil, (2010 a 2020).



Fonte: Boletim Epidemiológico, 2021.

De acordo com o Boletim Epidemiológico, 2021, no Brasil, de 1980 até junho de 2021, foram registrados 688.348 (65,8%) casos de AIDS em homens e 356.885 (34,2%) em mulheres, com total de 1.045.233 casos. Até 2009, a relação entre o número de casos de homens para mulheres, manteve-se em 15 para 10, em média. No entanto, de 2010 a 2020, chegou a 24 para 10.

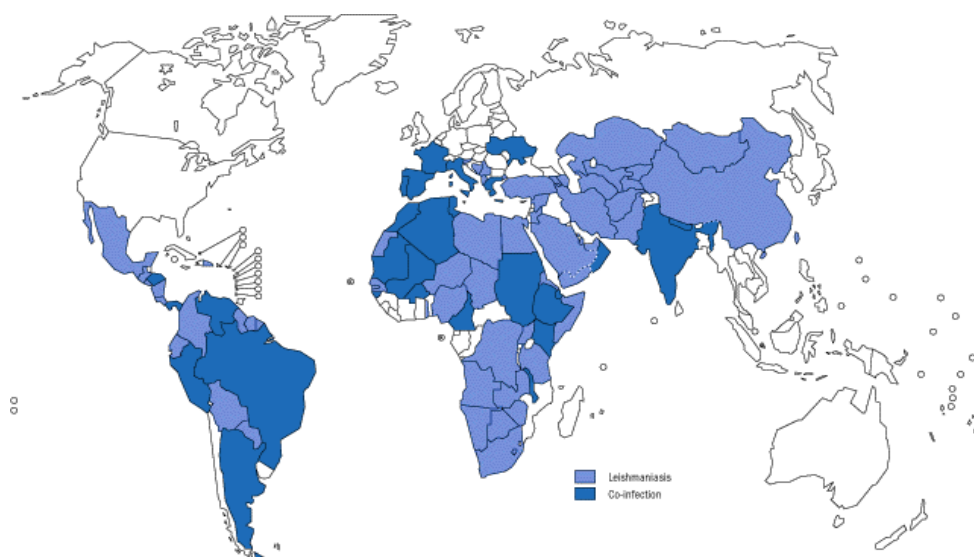
Figura 4 - Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo sexo e razão de sexos, por ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2020.



Fonte: BOELTIM EPIDEMIOLÓGICO, 2021.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 30 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas com o HIV, e que um terço desta população vive em áreas endêmicas de leishmaniose, como demonstrado na Figura 6 (BORGES et al., 1998).

Figura 5 - Distribuição global de leishmaniose e coinfeção leishmaniose/HIV notificados, 1990-1998.



Fonte: Stanford University, 2000.

Por esse motivo demonstra-se a emergência dessas duas diferentes doenças pelos seguintes motivos: para DESJEUX et al., 2003, a coinfeção surgiu como resultado do crescente grau de sobreposição entre a distribuição geográfica da LV e da AIDS, ela própria resultado da disseminação da pandemia de AIDS nas áreas rurais e da LV nas áreas suburbana. Assim, é visto a pandemia de AIDS (doença predominantemente urbana) se espalhando para as áreas rurais e a LV (doença predominantemente rural) está adentrando as áreas suburbanas; infecção por HIV provoca uma imunodeficiência acentuada, por esse motivo, torna-se um grande desafio o controle e eliminação da infecção por *Leishmania*, observando-se resultados desfavoráveis ao tratamento, ocorrendo altos níveis de recidivas, chegando a 90% dos casos tratados após 12 meses; a coinfeção pode, ainda, causar uma aceleração da progressão de ambas as doenças, uma vez que ambos comprometem o mesmo grupo de células do sistema imune, como as células dendrites e macrófagos.

A infecção por *Leishmania* pode aumentar a transcrição viral do HIV, assim como o HIV pode aumentar a replicação do *Leishmania*, aumentando a captação do parasito por macrófagos (LINDOSO et al., 2014), local onde se diferenciam de promastigotas para a forma amastigotas. Dessa forma, aumentam a frequência de resultados falso-negativos de anticorpos em pacientes coinfectados. (CAVALCANTI et al., 2012).

As manifestações clínicas mais significativas entre os indivíduos LV/HIV causada pelo parasito *Leishmania (Leishmania) Infantum* são semelhantes aos dos indivíduos sem infecção concomitante pelo HIV, apenas com alguns poucos casos clínicos atípicos e com o envolvimento do trato gastrointestinal, trato respiratório e rins.

Foi visto, principalmente, entre o paciente infectado apenas pela LV e pelo coinfectado: febre (80% e 87%, respectivamente), perda de peso (70% e 90%, respectivamente), hepatomegalia (34% e 85%, respectivamente) e esplenomegalia (59% e 90%, respectivamente), (COUTINHO et al., 2017), mas também é visto astenia e emagrecimento em 70% a 90%, anemia (média de 5,8 g/dL) em 49% a 100% dos casos (BRASIL, 2014).

É importante notar que quase metade (49%) dos pacientes relatados apresentou diarreia, um achado incomum em pacientes não infectados por HIV e

portadores de LV (LINDOSO, 2014), (41,3% e 26,2%, respectivamente). Ambos os grupos apresentaram índices semelhantes de quadros anêmicos (96%) (HURISSA et al., 2010).

Lesões cutâneas causadas por *L. infantum* foram raramente relatadas nos pacientes dos estudos encontrados. Poucas pesquisas demonstraram seu achado e, nos estudos feitos, cerca de 1% dos envolvidos apresentavam envolvimento cutâneo por uma espécie viscerotrópica de *Leishmania*, concomitante ou após o diagnóstico de LV.

A trombocitopenia foi mais observada em pacientes HIV-negativos do que em pacientes coinfectados (90,5% e 76,9% respectivamente).

Uma pequena parcela dos pacientes imunossuprimidos com LV podem apresentar a forma atípica da doença, sem a manifestação de febre ou esplenomegalia.

O desenvolvimento de leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPC) é observado na AIDS no tratamento antirretroviral de elevada eficácia (HAART) e pode ser uma manifestação da síndrome de reconstituição imune (SRI) (MCGWIRE E SATOSKAR, 2013). A LDPC se caracteriza pela proliferação fulminante de parasitas, que cresce progressivamente na pele, dando origem a lesões maculares, maculopapulares ou nodulares difusas.

As diferenças nos demais sintomas não foram estatisticamente significativas. Episódios hemorrágicos como: epistaxe, equimose e hematúria foram observados em quase um terço dos indivíduos e o aumento dos linfonodos pode ocorrer em até 20% dos pacientes coinfectados.

A apresentação clínica da LV foi praticamente indiferenciável entre os coinfectados e os que apresentavam LV apenas. Mas, os que dispunham de ambas as doenças, apresentaram um pior resultado no tratamento ou morte. Houve uma taxa de mortalidade três vezes maior em pacientes HIV-positivos do que HIV-negativos (HURISSA et al., 2010)

Já a infecção LV/HIV pelo parasita *Leishmania donovani* apresenta aspectos clínicos semelhantes aos causados pela *Leishmania infantum*.

3.1 ASPECTOS DA *LEISHMANIA INFANTUM* NA EUROPA, ÁSIA, AMÉRICA LATINA E BRASIL

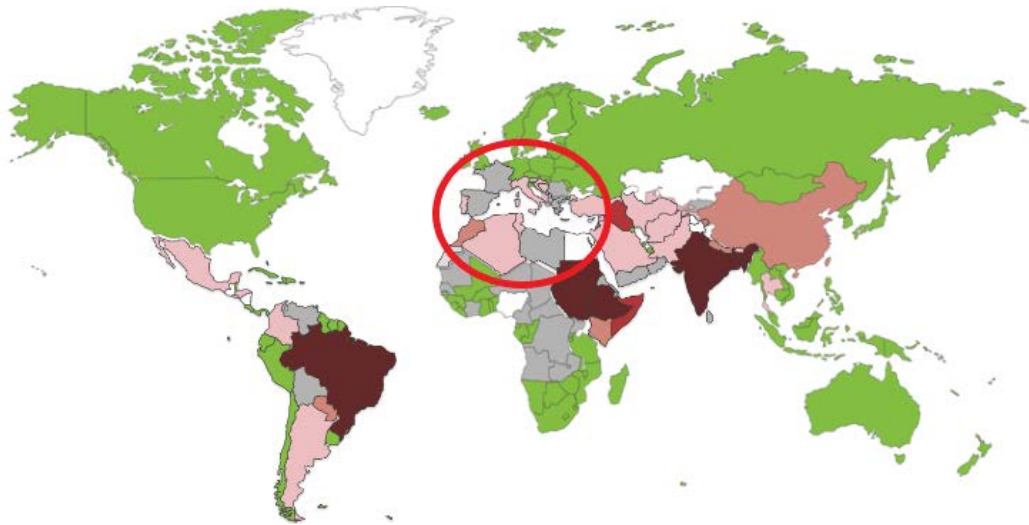
3.1.1 EUROPA E ÁSIA

O *L. infantum* é o principal agente etiológico da LV zoonótica que acomete a Europa, principalmente na Região do Mediterrâneo (RM), sendo o mesmo a ser exportado, nos hospedeiros humanos e reservatórios canídeos domésticos, para a América Latina. Data-se que o primeiro caso foi detectado por Charles Nicolle em 1908, no Instituto Pasteur em Túnis (MARTY et al., 2007).

No antigo mundo, é transmitida por flebotomíneos do subgênero *Phlebotomus* (*Larroussius*), associada ao grande número da soroprevalência no cão doméstico, (FRANCO et al., 2011), como focos urbanos, e canídeos selvagens, chacais e raposas, como focos naturais, que induzem ao alto risco de novos casos e reemergências. Ainda se acredita que gatos domésticos podem ser hospedeiros secundários (READY, 2010).

Essa doença representa um importante problema de saúde pública na RM, segundo OMS (POSTIGO, 2010), onde abriga os países Malta, Chipre, Sicília, Sul da Itália, Grécia, Espanha, Portugal, Sul da França e em outros países margeando o Mediterrâneo (FENECH, 1997), como os mais afetados. Também é encontrada, com aspectos epidemiológicos e clínicos de forma muito semelhante e com compatibilidade de diversas características, no Afeganistão, Egito, Irã, Iraque, Jordânia, Líbano, Líbia, Marrocos, Paquistão, Arábia Saudita, Síria, Tunísia e Iêmen (POSTIGO, 2010), Armênia, Azerbaijão, Geórgia, no Sul do Cáucaso; Cazaquistão, [...], Tadjiquistão, Turcomenistão, Uzbequistão, na Ásia Central [...]; diferentes regiões no Norte do Cáucaso, na parte Sul da Federação Russa (STRELKOVA et al., 2015), conforme demonstrado na figura 6.

Figura 6 - Distribuição da leishmaniose global em 2013 (modificado)



Fonte: Tamayo, C. O.C, 2013.

Outros casos foram encontrados em demais regiões do Norte da Europa e em outros lugares não endêmicos, mas foram associados ao turismo a áreas endêmicas.

A LV na EMR, segundo os estudos encontrados, acometia principalmente crianças pequenas. A grande maioria entre 2 e 3 anos de idade. Isso é devido a um problema de imaturidade relativa e fisiológica do sistema imunitário mediado por células, o principal efeito da resposta imunitária à infecção (CASCIIO, 2003).

Foi visto a manifestação da doença de crianças, 2 a 3 anos, mas também foi observado, mesmo que em menor número, em pacientes entre 7 e 13 anos e em recém-nascidos entre cinco e nove meses de idade em determinadas regiões.

Um estudo feito por THEOCHAIDOU et al., 2020, demonstrou que o sexo masculino não diferiu estatisticamente da soropositividade do sexo feminino (8 e 6%, respectivamente, $p = 0,415$), porém a distribuição etária das pessoas soropositivas teve taxa baixa (3%) na faixa etária de 20 a 40 anos, enquanto taxas mais altas foram observadas na faixa etária de 80 anos (10, 12 e 11%, respectivamente. [...] sem diferença significativa nas taxas de soropositividade entre a população rural (7%) e urbana (6%). [...]. De modo geral, a média de casos notificados foi do sexo masculino, na faixa etária de 0 a 4 anos.

Comparando estudos epidemiológicos e clínicos feitos na Europa e na região da Ásia afetada pelo *L. infantum* foi visto que a maioria dos casos apresentavam os seguintes aspectos clínicos: febre sutil de início que se torna irregular e depois febre mais alta (39°C) (febre flutuante) em 100% dos casos, esplenomegalia com o baço de

aspecto em taboa, com aumentado de volume e indolor em 100% dos casos, hepatomegalia aproximadamente em 70% dos casos. Também foi visto hiporexia, perda de peso e palidez por anemia que podem levar à síndrome de emagrecimento, astenia, desaceleração do crescimento em crianças, palidez cutânea, pancitopenia causada por parasitas que invadem a medula óssea (pode, posteriormente, causar hemorragias, em poucos casos), [...]. A linfadenopatia pode estar presente em algumas áreas geográficas e pode ser a única manifestação clínica. (HORRILLO et al., 2019)

No adulto, embora a apresentação clínica clássica seja a mais comum, uma forma localizada de LV, na qual o envolvimento dos gânglios linfáticos é a única apresentação, tem sido cada vez mais reconhecida (FENECH, 1997), mas presente em menos de 39% dos casos.

Em lactentes, a doença é aguda com apenas aumento moderado do fígado e do baço [...]. Em crianças entre 2 e 5 anos, o fígado é consideravelmente mais aumentado do que o baço (STRELKOVA et al., 2015), foi visto também a perda de apetite, diminuição do número de eosinófilos e leucócitos e velocidade de hemossedimentação muito elevada.

É possível encontrar uma pequena lesão de pele de tipo maculopapular, tipo punção simples pelo inseto, indolor correspondente ao local da inoculação da *Leishmania* (CASCIO, 2003).

Segundo um estudo feito por ÁLVAR et al., 2008, ele observou que a mobilidade de pessoas, como trabalhadores migrantes sazonais, migração de áreas urbanas para as rurais, trânsito para locais onde a doença não é endêmica para aquelas onde é endêmica e vice e versa, presença de refugiados e deslocamentos populacionais internos são fatores de grande importância para a propagação e reemergências de doenças em adultos, e observa-se, uma tendência para a diminuição do número de casos em crianças e o aumento da infecção em adultos (CAMPINO, MAIA, 2010).

No entanto, apesar do aumento dos números de casos a associação com HIV, observa-se muitos pacientes infectados, mas que são assintomáticos. Estima-se que no caso da leishmaniose humana por cada caso sintomático existam dez de infecção assintomática (CAMPINO, MAIA, 2010). O que dificulta o diagnóstico ou o controle da

doença. Já crianças de aproximadamente 3 anos parecem ser particularmente suscetíveis à infecção sintomática (MARTY et al., 2007).

Já o primeiro caso de leishmaniose associado à infecção pelo HIV foi relatado em 1985, enquanto o número de casos aumentou rapidamente no sul da Europa (ALVAR, et al., 2008), embora a introdução da HAART, em 1997, tenha contribuído para uma diminuição acentuada dos casos de coinfeção (MAILLO, et al., 2014), mas ainda assim, é visto grande números de casos tanto das duas doenças isoladas quanto a coinfeção de ambas. Os estudos de ALVAR et al., 2008, estima-se que o HIV aumenta o risco de desenvolver LV em 100 a 2.320 vezes em áreas de endemicidade.

A maioria dos casos de coinfeção na Europa, vem da Região Sul. Foram identificados cerca de 2.000 casos de coinfeção, dos quais 90% eram da Espanha, Itália, França e Portugal (ALVAR et al., 2008), países que se encontram na região do mediterrâneo, tendo a Espanha como o portador de maior número de casos.

A infecção está relacionada com o grande número de canídeos domésticos como reservatório, mas principalmente por UDI que compartilham seringas infectadas com *Leishmania* (ALVAR et al., 2008), representando mais de 70% dos casos conhecidos fizeram uso de drogas intravenosas (DESJEUX et al., 2003).

A LV era uma doença infantil (70% dos casos de LV tinham menos de 15 anos), mas a coinfeção *Leishmania*/HIV atinge principalmente adultos (77,3% dos casos europeus relatados têm idade entre 31 e 50 anos (DESJEUX et al., 2003). A média de idade observada foi de 38,75 anos. A distribuição de gênero tem alta prevalência no sexo masculino, com percentual de 85,85%.

Os aspectos clínicos mais vistos foram: febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, causada por infecção do sistema reticuloendotelial e pancitopenia, causada por parasitas que invadem a medula óssea podendo levar a casos de hemorragias. Porém, sinais e sintomas típicos, como a esplenomegalia por exemplo, podem estar ausentes em pacientes LV/HIV, enquanto envolvimento atípico de órgãos, tais como a pele, sangue periférico, [...] pulmões ou sistema gastrointestinal, pode ser encontrado. [...] insuficiência renal tem sido associada à LV crônica em pacientes com HIV (MAILLO et al., 2014). O envolvimento cutâneo ocorre em 8 a 12% dos pacientes coinfectados com LV/HIV (ALVAR et al., 2018). Já a LDPC,

caracterizada por lesões maculopapulares ou nodulares em face ou membros foi visto em poucos pacientes.

Acredita-se que a relação entre doença sintomática e assintomática, dá-se a alta carga viral e a alta carga parasitária, predispondo a uma doença sintomática. Para SAPORITO, et al., 2013, isso ocorre devido aos efeitos recíprocos que potencializam a multiplicação de ambos os patógenos. E apesar da forma sintomática da leishmaniose ser cerca de 5 a 10 vezes maior em imunocomprometidos, um número considerável de casos foi visto a forma assintomática de LV por *L. infantum*.

Em relatórios recentes, cerca de 10% e 17% dos indivíduos HIV+ no Sul da França e Espanha, respectivamente, foram diagnosticados com infecção assintomática, já MAILLO et al., 2014, apontou que 30% de pacientes infectados pelo HIV eram assintomáticos no RM como um todo, e outros pacientes apresentaram a forma oligossintomáticas. Estima-se que, no geral, apenas uma em cada 5 a 10 desenvolve quadro clínico (DESJEUX et al., 2003).

3.1.2 AMÉRICA LATINA

Na América Latina a LV está presente em 12 países e nessa região é causada pela espécie *L. infantum*, com aumento de casos no Paraguai e na Argentina. Na análise feita por LINDOSO et al., 2014, a maior parte dos casos da coinfeção na América Latina ocorre no Brasil, e entre os demais países da região, apenas casos da Venezuela e do México foram analisados. A coinfeção LV/HIV afeta principalmente homens com idade média de 38 anos. (LINDOSO et al., 2014).

As manifestações clínicas da coinfeção LV/HIV na América Latina são semelhantes àquelas encontradas nos não coinfectados. Contudo a diarreia (ocorrida em 49% dos casos) é um sintoma recorrente nos acometidos com a coinfeção e incomum naqueles não coinfectados. (LINDOSO et al., 2014).

Acredita-se que a diarreia esteja associada a terapia antirretroviral e/ou a terapia antimicrobiana para leishmaniose. Os sintomas mais comuns na coinfeção são febre (91%) e esplenomegalia (76%). Com menor ocorrência aproximadamente um terço dos pacientes pode apresentar equimose, epistaxe, hematúria. Além disso, foi observado aumento dos linfonodos em 20% dos infectados. (LINDOSO et al., 2014).

3.1.3 BRASIL

A LV é considerada uma doença prioritária para a atuação do Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas no Brasil que inclui também dengue, doença de Chagas, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose. (GOMES, 2012).

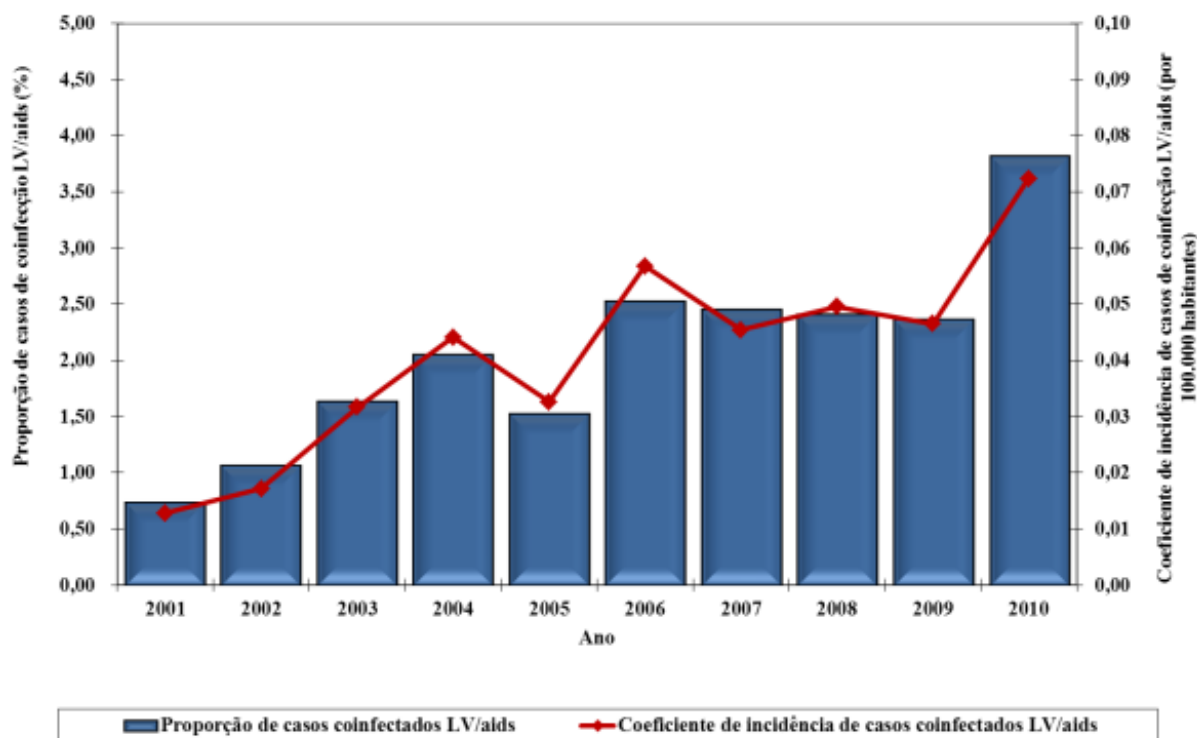
Os trabalhos estudados que se referem as recentes alterações nos perfis epidemiológicos da AIDS e da LV no Brasil apontam para maior exposição da população às duas infecções, caracterizada pela interiorização da infecção pelo HIV simultânea à urbanização da LV (BARBOSA et al., 2013). Tais alterações se devem às modificações do meio ambiente, ao processo migratório, ao processo desordenado e crescente da urbanização, à pobreza, à desnutrição e principalmente a expansão da epidemia da própria AIDS.

O perfil dos sujeitos que vivem com o HIV está em sua maioria e de forma crescente em idade produtiva, entre 20 e 49 anos, e, como a LV representa uma infecção oportunista, sugere-se a realização de estudos sobre diagnóstico diferencial de todo indivíduo, não só HIV positivo, com febre persistente, mas também em todo imunodeprimido procedente de área endêmica. (CARVALHO, 2013).

CAVALCANTI, et al., 2012, corrobora que o diagnóstico precoce e o acompanhamento do desenvolvimento da leishmaniose em pacientes infectados pelo HIV, são de extrema importância, pois, esses casos são menos responsivos ao tratamento e apresentam maiores taxas de letalidade. Segundo BARBOSA et al., 2013, pesquisas apontam maior letalidade nos maiores de 50 anos.

No levantamento realizado no período de 2001 a 2010, GOMES, 2012, aponta para a evolução temporal dos casos de coinfeção LV/HIV, quando comparados os dados, em 2010 foram cinco vezes maiores de casos confirmados (3,82%) de coinfeção LV/HIV em relação a 2001 (0,75%). O coeficiente de incidência em 2010 foi de 0,07 casos por 100 mil habitantes, sendo sete vezes maior do que o valor obtido em 2001 (0,01 casos por 100 mil habitantes), conforme na figura 7.

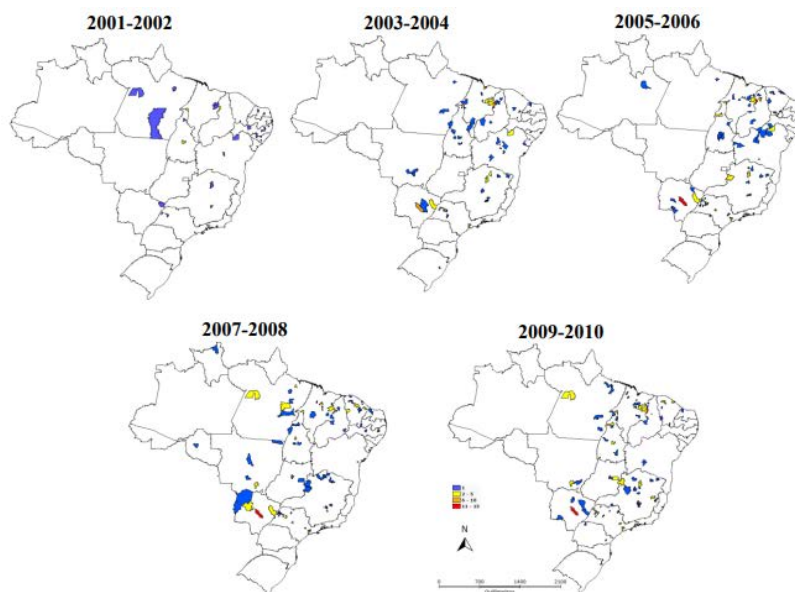
Figura 7 - Proporção e incidência dos casos de coinfeção LV/HIV segundo ano de notificação. Brasil. 2001 a 2010.



Fonte: GOMES, M. L. S., 2012.

Ao analisar a distribuição espacial dos casos de coinfeção LV/HIV por UF, observa-se que há registro da doença em todas as regiões brasileiras (GOMES, 2012). Em seu estudo, ainda demonstrou que no período de 2001 e 2002, a maioria dos casos de LV/HIV estavam predominantemente instalados nas Regiões Norte e Nordeste, porém observou-se um aumento no número de acometimentos atingindo principalmente as Regiões Sudeste e Centro-Oeste, como apresentado na figura 8.

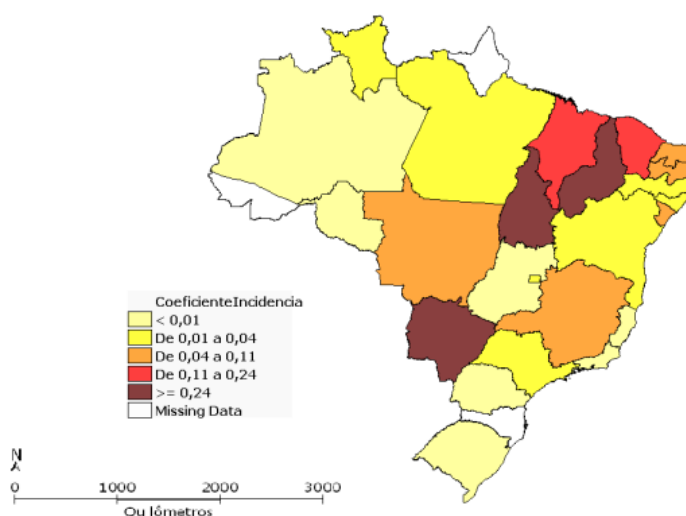
Figura 8 - Distribuição dos casos de coinfeção LV/HIV segundo município de residência por biênios. Brasil. 2001 a 2010.



Fonte: GOMES, M. L. S., 2012.

Quando analisado o coeficiente de incidência médio, observou-se que o estado de Mato Grosso do Sul foi o que apresentou maior risco de coinfeção LV/HIV (0,31 casos por 100 mil habitantes), seguido dos estados do Piauí e Tocantins, com coeficientes de incidência médio de 0,27 e 0,24 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (Figura 9). (GOMES, 2012)

Figura 9 - Coeficiente de incidência médio de casos de coinfeção LV/HIV por 100.000 habitantes segundo Unidade Federada de residência. Brasil. 2001 a 2010.

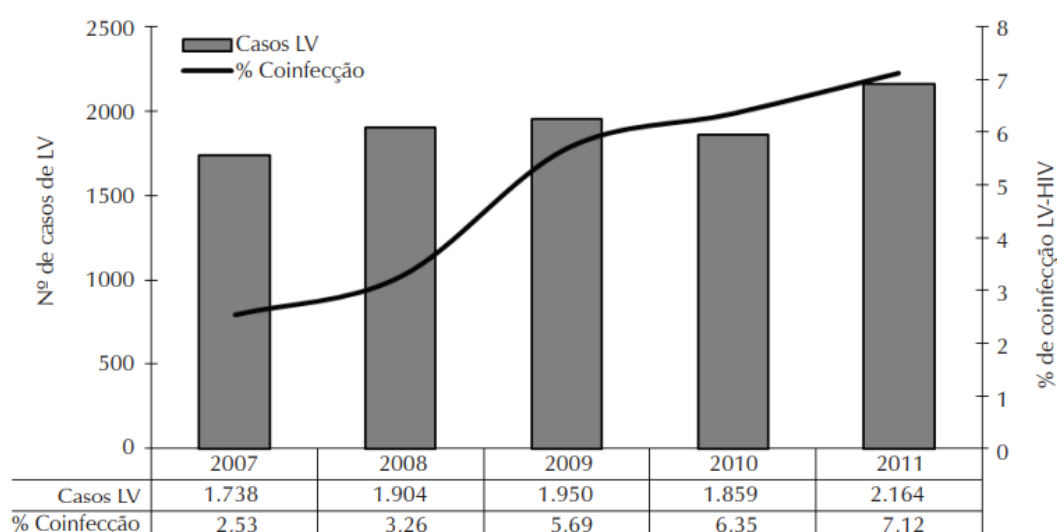


Fonte: GOMES, M. L. S., 2012.

Estudo de BARBOSA e colaboradores (2013) já indicava o crescimento da coinfeção LV/HIV na Região Nordeste. Considerando que o agravo, no período analisado, predominava em indivíduos naturais de áreas rurais. Ele demonstrou o crescimento da coinfeção, atingindo o percentual 7,12% dos casos no ano de 2011.

Observa-se na Figura 10 o número de casos de LV registrados por ano e o percentual de coinfeção LV/HIV. (BARBOSA et al., 2013)

Figura 10 - Casos de leishmaniose visceral e percentual de coinfeção LV/HIV na Região Nordeste do Brasil – 2007–2011.



LV: leishmaniose visceral.

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). DATASUS, 2012.

Fonte: BARBOSA et al., 2013.

Estudo realizado na cidade de Aracajú, Sergipe, mostrou que a correlação entre o surgimento de casos humanos de LV e períodos sazonais é bastante dificultada devido ao longo período de incubação da doença, às manifestações clínicas subagudas e ao tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico. (GOES et al., 2012)

Como já citada anteriormente, assim como na distribuição global, no Brasil, a população infantil era a mais atingida, porém observa-se a tendência do aumento da infecção em adultos, principalmente associado com o HIV.

A taxa entre homens e mulheres foi de 4,4:1 (M:F), [...] maior incidência de LV em homens, também foi observada em outros estudos, podendo ser indicativa de

maior exposição ao risco associada a ambientes (embora não exclua a possibilidade de diferenças entre os sexos em mecanismos de defesa contra LV). (BARBOSA et al., 2013)

Estudo conduzido na cidade de Pernambuco, demonstrou que: “a média de idade dos acometidos com LV/HIV foi de 36,1 anos (27-44 anos/ \pm 5,8) (...) esplenomegalia, emagrecimento, astenia e febre foram os sintomas mais comuns. Nove pacientes eram do sexo masculino e procedentes da região metropolitana do Recife, sendo oito da zona urbana e um da zona rural.” (CAVALCANTI et al., 2012)

Ainda em Pernambuco, SILVA, et al., 2013, apontou a importância de incluir a pesquisa em LV no protocolo de acompanhamento de pacientes soropositivos residentes em áreas endêmicas de leishmaniose, para assim detectar precocemente uma possível recaída ou reinfeção, que também faz parte das orientações do Ministério da Saúde.

Uma das características comuns da coinfeção, como já dito anteriormente, é a tendência aumentada de recidiva, observada de 27 até a 80% dos pacientes. Em alguns casos, pode ocorrer curso crônico e múltiplas ocorrências. Ainda no estudo de SILVA et al., 2013, foram observadas sete coinfeções de LV/HIV, mesmo os pacientes terem sido tratados com a TARV antes da primeira infecção.

As manifestações da LV associadas à infecção pelo HIV podem se apresentar de forma clássica, principalmente em pacientes de áreas endêmicas de LV, bem como com sintomas relativamente agressivos, às vezes inespecíficos e de difícil diagnóstico clínico. Em indivíduos com HIV/AIDS e apresentando sintomas como astenia, anorexia e perda de peso, a LV pode ser responsável por 7 a 23% dos casos de febre de origem desconhecida. Este paciente apresentou manifestações clínicas clássicas durante o período do estudo, porém em 2011, foi observado a formação de lesões de pele por causa do parasito, avaliadas por análise histopatológica. (SILVA et al., 2013)

Os dados coletados de estudos sobre coinfeção LV/HIV no Brasil citavam na maioria das vezes o Nordeste, pois se tratava da região com maior incidência de casos no país. Diante da escassez de dados, foi realizada uma busca no SINAN e um levantamento com dados mais recentes (período de 2007 a 2020) e disponíveis no sistema sobre as notificações de coinfeção no país, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de casos de leishmaniose visceral e coinfectados LV/HIV confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no Brasil por Regiões e Estados no período de 2007 a 2020.

Estados	Ignorado*	LV + HIV	LV	Total
Região Norte				
Amazonas	6	2	10	18
Acre	-	-	-	-
Rondônia	5	-	9	14
Roraima	5	2	31	38
Amapá	-	-	6	6
Pará	2132	119	2722	4973
Tocantins	39	19	184	242
Total regional de casos	2.187	142	2.962	5.291
Região Nordeste				
Alagoas	155	29	442	626
Bahia	1743	99	2682	4524
Ceará	1696	567	4382	6645
Maranhão	1271	663	5761	7695
Paraíba	137	75	340	552
Pernambuco	486	113	1081	1680
Piauí	503	313	2097	2913
Rio Grande Norte	294	222	751	1267
Sergipe	131	51	674	856
Total regional de casos	6.416	2.131	18.210	26.758
Região Centro Oeste				
Goiás	132	65	456	653
Mato Grosso	73	40	377	490
Mato Grosso Sul	535	456	1678	2669
Distrito Federal	43	34	133	210
Total regional de casos	783	596	2.644	4.022
Região Sudeste				
Minas Gerais	1616	656	4495	6767
Espírito Santo	13	8	69	90
Rio de Janeiro	28	9	60	97
São Paulo	390	322	2031	2743
Total regional de casos	2.047	995	6.655	9.697
Região Sul				
Santa Catarina	1	2	16	19
Paraná	6	5	48	59
Rio Grande do Sul	6	6	40	52
Total regional de casos	13	13	104	130
Total de casos no Brasil	11.446	3.877	30.575	45.898

Fonte: Tabela de autoria própria com dados do SINAN.

*Na notificação compulsória para leishmaniose, não foi preenchido o campo que indica se o paciente foi testado para HIV, por isso ignorado.

Conforme a tabela 1, verifica-se a coluna IGNORADO, evidenciando um dos problemas de notificação no sistema, onde esse dado não traz a informação se o paciente foi testado para HIV.

É sabido que há relato de leishmaniose desde a década de 1930 e o HIV desde a década de 1980, porém somente em 2000 houve a inclusão de um campo para informação de infecção por HIV na ficha de notificação de leishmaniose visceral para o SINAN (BARBOSA, et al., 2013).

Dados epidemiológicos mais recentes do Brasil demonstram que 11,1% dos pacientes acometidos de LV estão coinfetados com o HIV (BRASIL, 2019)

4 METODOLOGIA

Trata-se de estudo de revisão exploratória da literatura com enfoque na coinfeção do HIV e da Leishmaniose, causada pela *Leishmania infantum (chagasi)* sem delimitações de ano de publicação nos idiomas português, inglês, francês e espanhol.

Foram consultadas nas plataformas as palavras chaves de busca selecionadas no PubMed, LILACS, SciELO, MEDLINE, Google Scholar, livros e materiais disponibilizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil. A estratégia de pesquisa incluiu os seguintes termos: *Leishmania (L.) infantum chagasi*, *Leishmania donovani*; Visceral leishmaniasis; AIDS; Human immunodeficiency vírus; Coinfection; Aspectos clínicos; Clinical Aspects. Serão utilizados os seguintes filtros: texto completo gratuito, texto completo, relato de caso, ensaios clínicos, teste controlado e aleatório e revisões.

Para critérios de inclusão dos artigos: 1. Foram selecionados os artigos que tratam da coinfeção entre Leishmaniose visceral e HIV/AIDS; 2. Artigos e conteúdo que tratam da epidemiologia tanto da Leishmaniose causada pelo parasita *Leishmania infantum* quanto do HIV; 3. Artigos e conteúdo que tratam dos aspectos clínicos encontrados na coinfeção LV/HIV. Para critério de exclusão: 1. Foram excluídos artigos em duplicatas; 2. Artigos que só citam a coinfeção, mas que não descrevem aspectos epidemiológicos e clínicos da coinfeção. 3. Artigos relacionados apenas à clínica, tratamento e recidivas da Leishmaniose cutânea ou mucocutânea, sem referência à coinfeção LV/HIV.

Para seleção de artigos, foram lidos inicialmente os resumos por três examinadores de forma independente. Os artigos que apresentaram os critérios de inclusão foram selecionados para a leitura completa. Dentre esses artigos foram selecionados aqueles que contemplaram os critérios de elegibilidade.

Em relação aos critérios éticos, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), já que o projeto é uma revisão de literatura com seleção de artigos já publicados, não havendo intervenções e risco de quebra de anonimato.

5 RESULTADOS

Após o processo de revisão, foram selecionados 15 artigos científicos com estudos de duas regiões do mundo onde a leishmaniose por *L. infantum* é endêmica, América Latina, Europa e Ásia e criada uma tabela informativa identificando os autores dos artigos encontrados, nome dos periódicos, o tema abordado, dados sociodemográficos, que inclui o número de pacientes, sexo e faixa etária, países e os aspectos clínicos encontrados, assim como as complicações. Os países com maior número de estudos e relatos foram o Brasil, Portugal, Espanha, França e Itália. Houve predomínio de adultos do sexo masculino e formas de apresentação atípicas com envolvimento da pele, pulmões, tubo digestivo e fenômenos hemorrágicos de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 - Dados epidemiológicos e aspectos clínicos da coinfeção LV/HIV encontrados na América Latina, no Brasil e na Europa

AMÉRICA LATINA					
Autor/ano	Periódico	Tema	Dados sociodemográficos	Países	Aspectos clínicos
LINDOSO et al., 2014	PLOS Neglected Tropical Diseases	Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America	356 pacientes Infetados: 61.7% sexo masculino Faixa etária: ~38 anos.	Brasil, Venezuela e México	Febre (91%), esplenomegalia (76%), hepatomegalia (60%), diarreia (49%)

					Complicações: fenômenos hemorrágicos e linfadenopatia e lesões cutâneas (1%)
BRASIL					
Autor/ano	Periódico	Tema	Dados sociodemográficos	Região	Aspectos Clínicos
BARBOSA et al., 2013	Rev. baiana saúde pública	Aspectos da coinfeção leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil	489 pacientes 383 no Estado da Paraíba Infectedos: 81,3% sexo masculino: 12,5% sexo feminino: Faixa etária: 16,2% - 0 a 14 anos 56% - 20 a 39 anos 27,8% - 40 a 59 anos	Região Nordeste – Brasil	Não há descrição de sinais clínicos 10,6% de letalidade no Estado da Paraíba (o Estado mais atingido)
CARVALHO et al., 2013	Ciência & Saúde Coletiva	Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e coinfeção HIV-Leishmania em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil	31 pacientes Infectedos: 53,7% sexo masculino: Faixa etária: 18 a 40 anos	São Luís – MA, Brasil	Febre prolongada, hepatoesplenomegalia
CAVALCANTI et al., 2012	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	Diagnosticando coinfeção leishmaniose visceral e HIV/AIDS: uma série de	Sexo pacientes Infectedos: 13	Pernambuco, Brasil	Esplenomegalia, febre, emagrecimento e astenia

		casos em Pernambuco, Brasil	Faixa etária: ~37,2 anos		*um caso não relatou febre
DAHER et al., 2009	Journal of Parasitology	Clinical and Epidemiologic Features of Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Fifteen Patients from Brazil	15 pacientes Sexo masculino: 86.6% Faixa etária: ~ 38	Brasil	Esplenomegalia (73%), emagrecimento (73%), tosse (67%), febre (67%), astenia (60%), diarreia, (60%) Complicação: 1 óbito por choque séptico
GOES et al., 2012	Revista Brasileira de Epidemiologia	Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos	270 pacientes Infectados: 63,5% masculino: Faixa etária: 29,2%: 1 – 4 anos 15,1%: 5 –9 anos 15,6%: 20 – 29 anos 40,1%: > 30 anos	Aracajú – Sergipe Brasil	Febre (95,8%), esplenomegalia (83,2%), emagrecimento (78,2%), sensação de fraqueza (76,5%), hepatomegalia (68,1%) e tosse (52,1%).
GOMES, 2012	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca	Coinfecção Leishmaniose Visceral e AIDS no Brasil, 2001 a 2010	Casos notificados LV: 35.819 1301: LV + HIV/Aids Faixa etária: 158 < 13 anos 1.143 > 13 anos	Brasil	Febre, fraqueza, emagrecimento, tosse, esplenomegalia, hepatomegalia, edema, palidez, quadro infeccioso, icterícia. Complicações: Fenômenos hemorrágicos, 12,1% - óbito
LIMA et al., 2013	Revista da Sociedade Brasileira de	Human immunodeficiency virus/Leishmania infantum in	224 pacientes	Brasil	Palidez (91,4%), febre (85.9%), astenia (79.3%), perda de peso (78.9%),

	Medicina Tropical	the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010	Infectados: 83.2% sexo masculino. Faixa etária: 20 – 40 anos.		esplenomegalia (64.4%), hepatomegalia (42.6%), tosse (52.7%), diarreia (41.8%), dor abdominal (52.3%).
OLIVEIRA, 2007	Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz	Leishmaniose Visceral em pacientes infectados por HIV: estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006	23 pacientes Infectados: 87% Sexo masculino Faixa etária: ~38 anos.	Brasil	Febre (100%), hepatoesplenomegalia (78,3%), perda de peso (95,7%), tosse (57,1%) Complicação: 1 óbito.
SOARES et al., 2008	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil	68 pacientes 71,3% sexo masculino: Faixa etária: ~35,4	Região Nordeste - Brasil	Não há descrição de sinais clínicos 789 (95,3%) – candidíase, pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> 429 (51,8%) – Diarreia, dos quais 100 (34,9%) foram a óbito. 16 (3,5%) – outras infecções oportunistas
EUROPA E ÁSIA					
Autor/ano	Periódico	Tema	Dados sociodemográficos	Países	Aspectos Clínicos
CAMPINO, 2010	Acta Med Port.	Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal	Paciente: 2.152 Faixa etária: 46 crianças e 20 adultos	Portugal, Espanha, Itália e França	Febre, hepatomegalia, esplenomegalia, ou infecção assintomática Complicações: envolvimento de

					tecidos como pele, sangue periférico, tubo digestivo e pulmões
DESJEUX, 2003	Annals of Tropical Medicine & Parasitology	Leishmania/ HIV coinfections: epidemiology in Europe	Pacientes: 1.911 Sexo masculino: 1.088 Sexo feminino: 195 628 – não reportados. ~1337 usuários de drogas. Faixa etária: 31 – 50 anos	Espanha, França, Itália e Portugal	Febre, perda de peso, hepatomegalia, esplenomegalia e gânglios linfáticos, ou infecção assintomática Complicações: Anemias, leucopenia, trombocitopenia e envolvimento do trato gastrointestinal e respiratório
HORRILLO et al., 2019	Parasites & Vectors	Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by <i>L. infantum</i> in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned?	Pacientes: 14 Faixa etária: 14 – 48 anos	Madrid e Espanha	Febre, esplenomegalia e pancitopenia Complicações: Tosse, cefaleia, vômitos, dores abdominais, trombocitopenia, e outros sintomas inespecíficos
SCHWARTZ et al., 2019	Trop Dis Travel Med Vaccines	Imported visceral leishmaniasis and immunosuppression in seven Norwegian patients	Paciente: 7 Sexo masculino: 5 Sexo feminino: 2 Faixa etária: 41 – 83 anos	Noruega	Febre, hepatomegalia e esplenomegalia

STRELKO-VA et al., 2015	Parasites & Vectors	A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia	Pacientes: 50 Faixa etária: 13 – 23 anos	Armênia	Febre, hepatomegalia e esplenomegalia
-------------------------	---------------------	---	---	---------	---------------------------------------

Fonte: Tabela de autoria própria.

6 DISCUSSÃO

De acordo com os resultados da tabela, foi visto que os aspectos clínicos mais vistos foram a febre, a hepatomegalia e a esplenomegalia em todas as regiões comparadas, o que evidenciou que não há muita diferença se comparado os infectados apenas pela leishmaniose e os LV/HIV. Também foi mostrado que a esplenomegalia pode estar ausente em pacientes LV/HIV na Europa e na Ásia e, em alguns casos, o envolvimento dos gânglios linfáticos pode ser a única apresentação vista, o que não foi muito observado nos trabalhos desenvolvidos no Brasil e nos outros países da América Latina.

Contudo, apesar dos sintomas e sinais aparecerem cerca de 5 a 10 vezes mais em imunocomprometidos, também há grande número de infecções assintomáticas relatadas pelo território europeu e asiático. Cerca de 30% de pacientes infectados pelo HIV eram assintomáticos no RM ou eram oligossintomáticas. O que dificulta o diagnóstico, o tratamento e, principalmente, o controle da doença na região.

Observou-se, somente nos estudos realizados no Brasil, com 38.332 casos de coinfeção a identificação de 4.761 (12,42 %) óbitos em decorrência da variação e frequência da sintomatologia, atingindo a maior letalidade na faixa etária entre 20 e 49 anos, especialmente aqueles sem uso de antirretrovirais. Vale ressaltar que na

Região Nordeste, o Estado da Paraíba é o de maior número de casos e maior letalidade a em pacientes a partir de 50 anos.

Em um comparativo dos aspectos clínicos entre as regiões, todos os países analisados da América Latina, Europa e Ásia apresentaram como sintomas mais comuns a febre, hepatomegalia e esplenomegalia. Destaca-se a diarreia como sendo um sintoma mais frequente na América Latina do que nos estudos dos países da Europa e Ásia, sendo nesse caso um dos sintomas menos comum. O emagrecimento foi mais citado nos estudos do Brasil. Tendo em consideração as complicações, a trombocitopenia foi relatada apenas nos países europeus.

Os fenômenos hemorrágicos foram observados em todas as regiões citadas, sendo uma das principais complicações vistas nos estudos, sendo comentada mais na Europa e na Ásia.

A média de idade encontrada em comparação de todas as regiões foi de 35 anos, a prevalência no sexo masculino foi de 71% dos casos analisados. Quanto aos aspectos clínicos, quinze artigos foram citados, porém dois deles não mencionaram aspectos clínicos. Nos quinze que descrevem foram encontrados febre (100% dos casos); esplenomegalia (93% dos casos); hepatomegalia (80% dos casos); perda de peso (46% dos casos); tosse (30% dos casos); diarreia (13% dos casos); palidez (13% dos casos); fraqueza (13% dos casos); pancitopenia (13% dos casos); cefaleia (13% dos casos); dor abdominal (13% dos casos); astenia (3% dos casos). Também foi citado edema, icterícia, lesões na pele, gânglios aumentados e sem valores informados de infecção assintomática, mas presente. Outro fator importante foi o elevado número de casos ignorados de coinfeção, o que pode reforçar a subnotificação, tendo em vista que não há recomendação formal para realização de teste anti-HIV em pessoas com LV.

Quanto às complicações, fenômenos hemorrágicos, óbitos e lesões cutâneas foram as mais mencionadas, mas também foi observado o aumento de infecções oportunistas, como a candidíase e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) Envolvimento do tubo digestivo, anemias, leucopenia, trombocitopenia também estavam presentes.

7 CONCLUSÃO

Por meio dos dados encontrados nesse estudo, identificou-se a presença da LV em várias regiões no mundo com destaque para a Europa e na América Latina, na qual está presente em 12 países, sendo que 96% dos casos estão concentrados no Brasil. Em referência ao HIV, possui caráter de abrangência mundial de alto nível de transmissão e propagação.

Conclui-se que o encontro da LV cada vez mais urbanizada e HIV ruralizado, com a sobreposição geográfica das duas patologias, torna-se factível para coinfeção, sendo uma sinérgica a outra ou potencializando o quadro de ambas.

Constatou-se apresentações clínicas da LV semelhantes entre infectados por HIV e não infectados, porém foi observado comprometimentos e complicações incomuns em não infectados, como sintomas gastrointestinais, acometimento do trato respiratório, implicações renais, lesões cutâneas e fenômenos hemorrágicos.

Sendo assim, identificamos a necessidade de mais estudos para melhor caracterização da clínica e epidemiologia da coinfeção *Leishmania infantum*/HIV para assim subsidiar políticas públicas de saúde, estratégias de prevenção e protocolos de manejo clínico.

8 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. P. et al. Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 5, p. 1-11, 2020.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. et al. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, n. 3, p. 853–882, 2003

ALVAR, J. et al. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 21, n. 2, p. 334–359, 2008.

ÁLVAR, J. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLOS ONE**, v. 7, n. 5, p. 1–12, 2012.

BARBOSA, I. R. et al. Aspectos da coinfeção leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 672 – 687, 2013.

BASANO, S. A. C.; ARANHA, L. M. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 328 – 337, 2004

BERN, C. **Visceral leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis**. UpToDate, 2022.

BERN, C. **Visceral leishmaniasis: Epidemiology and control**. UpToDate, 2022.

BORGES, A. S. et al. Concomitância de leishmanioses e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 6, p. 713 –719, 1999.

BRASIL. **Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2011**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**. Ministério da saúde, 1ª edição, 5ª reimpressão. Brasília, DF, 2014.

BRASIL. **Boletim epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil**. Secretaria de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2019.

BRASIL. **Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2021**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2021.

CAMARGO, M. G. Haiti e HIV: Criando a história do contágio. **Enfoques**, v. 18, n. 2, p. 181-201, 2021.

CAMPINO L.; MAIA C. Epidemiologia das leishmanioses em Portugal. **Acta Med Port**. v. 23, n. 5, p. 859 – 864, 2010.

CARVALHO, I. C. et al. Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e coinfeção HIV-Leishmania em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 5, p. 1305 –1312, 2013.

CASCIO A.; COLOMBA C. Childhood Mediterranean visceral leishmaniasis. **Le Infezioni in Medicina**. v. 11, n. 1, p. 5-10, 2003

CAVALCANTI, A. T. A. et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, n. 1, p. 43–47, 2012.

COUTINHO, J. V. S. C. et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 670–674, 2017.

DAHER E. F. et al. Clinical and Epidemiological Features of Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Fifteen Patients from Brazil. **Journal of Parasitology**, v. 95, n. 3, p. 652-655, 2009.

DESJEUX, P.; ALVAR, J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology. In Europe. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**. v. 97, n. 1, p. 3–15, 2003.

EVANS, E. E.; SIEDNER, M. J. Tropical Parasitic Infections in Individuals Infected with HIV. **Curr Trop Med Rep**. v.4, n.4, p. 268–280, 2017.

FENECH, F. F. Leishmaniasis in Malta and the Mediterranean Basin. In: **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**. v. 91, n. 7, p. 747-753, 1997.

FILHO, G. B. **Bogliolo - Patologia**. Rio de Janeiro. Grupo GEN, 2021. 9788527738378.

FRANCO, A. O. et al. Predicting the distribution of canine leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. **Parasitology, New University Lisbon**. v. 138, n. 14, p.1878-1891, 2011.

GÓES, M. A. O. et al. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012.

GOMES, M. L. S. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. 2012. 51 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

GRANT, A. D.; DE COCK, K. M. ABC da AIDS. Infecção por HIV e AIDS no mundo em desenvolvimento. **BMJ (Clinical research ed.)**, v.322, n. 7300, pag.1475–1478, 2001.

HAAK, T. C. Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial das Leishmanioses e da coinfecção leishmaniose-HIV no Brasil e levantamento de dados da coinfecção LVA-HIV no período de 2007 a 2013. 2016. Tese (Trabalho de Conclusão do Programa de Aprimoramento Profissional) - Sec. Est. Saúde SP, SESSP-ACVSES, SESSP-IALPROD, Sec. Est. Saúde SP, Sorocaba, 2016.

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**, v. 12, n. 359, p. 1-11, 2019.

HURISSA. Z. et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. **Tropical Medicine & International Health**, v. 15, n. 7, p. 848–855, 2010.

LIMA, I. P. et al. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 46, n. 2, p. 156–160, 2013.

LINDOSO, J. A. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, p. 1-9, 2014.

MAILLO, B. M. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, p. 3021-3028, 2014.

MARTY, P.; IZRI, A.; OZON, C. et al. A century of leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 101, n. 7, p. 563–574, 2007.

MCGWIRE, B.S; SATOSKAR, A.R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. **International Journal of Medicine**, v. 107, n. 1, p. 7-14, 2014.

OLIVEIRA, P. A. Leishmaniose visceral em pacientes infectados por HIV: estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006. 2007. 62 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

OPAS – Organização Pan Americana de Saúde. **Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas 2018**. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5>. Acesso em 01 de Mai. de 2022.

PINTADO, V; LÓPEZ-VÉLEZ, R. HIV-associated visceral leishmaniasis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 7, n. 6, p. 291-300, 2001.

POSTIGO, J. A. R. Leishmaniasis in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 36, n. 1, p. 62–65, 2010.

READY, P. D. Leishmaniasis emergence in Europe. **Euro Surveill**. V.15, n.10, p. 1-11, 2010.

ResearchGate. **Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide in 2018**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Status-of-endemicity-of-visceral-leishmaniasis-worldwide-in-2018-on-January-5-2021-by_fig2_348230419>. Acesso em: 05 de mai. de 2022.

SAPORITO, L. et al. Visceral leishmaniasis: host–parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 17, n. 8, pag. 572–576, 2013.

SCHWARTZ, T. et al. Imported visceral leishmaniasis and immunosuppression in seven Norwegian patients. **Tropical diseases, travel medicine and vaccines**, v. 5, n. 16, p. 1-7, 2022.

SILVA, E. D. et al. Estudo de caso de paciente com múltiplos episódios da coinfeção HIV-AIDS e leishmaniose visceral. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 55, n. 6, p. 426–428 ,2013.

SOARES, V. Y. R. et al. Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 50, n. 6, p. 328–332, 2008

Stanford University. **Coinfeção leishmaniose/HIV**. Disponível em: <<https://stanford.edu/group/parasites/ParaSites2003/Leishmania/HIV%20coinfection.html>>. Acesso em: 05 de mai. de 2022.

STRELKOVA, M. V. et al. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. **Parasites & Vectors**, v.8, n. 330, p. 1-18, 2015.

TAMAYO, C. O. C., Leishmaniose visceral no mundo Disponível em: https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/pluginfile.php/5429/mod_resource/content/1/ebook/4.html. Acesso em: 02 de Out. de 2022.

THEOCHARIDOU, D. et al. Human visceral leishmaniasis in northern Greece: Seroepidemiology and risk factors in endemic region. **Journal of Vector Borne Diseases**. v. 56, n. 3, pag. 244-251, 2020.

UNAIDS. Estatísticas globais do HIV. Genebra: UNAIDS, 2022. Disponível em: https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2022/07/2022_07_27_Factsheet_PT.pdf. Acesso em: 11 de março de 2022.