PACIENTES HIV POSITIVOS COINFECTADOS COM LEISHMANIOSE VISCERAL: RESPOSTA IMUNOLÓGICA E PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS - Uma revisão bibliográfica

HIV POSITIVE PATIENTS CO-INFECTED WITH VISCERAL LEISHMANIASIS: IMMUNE RESPONSE AND MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS - A bibliographic review

1.Eduarda Luiza Moreira
2.Orientadora: Patrícia Lius Melo Alves
Afiliação: 1. Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba
2.Professora assistente da Universidade de Sorocaba

Resumo: O HIV é um vírus sexualmente transmissível que deteriora as células do sistema imunológico, enfraquecendo sua efetividade, abrindo espaço para a infecção de doenças oportunistas e causando a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Já a Leishmaniose é uma doença causada pela presença dos parasitas Leishmania no organismo, transmitida pela fêmea do mosquito Flebotomíneo em áreas rurais ou vegetações, fragilizando o sistema imunológico e causando variações crônicas em vísceras e pele. A coinfecção de HIV e Leishmania resulta em resposta imunológica comprometida, devido à depleção do sistema imune pelo HIV, deixando o corpo vulnerável à multiplicação do parasita. A apoptose de células imunológicas e aumento de citocinas inflamatórias comprometem o controle dos patógenos, causando progressão do HIV para a AIDS e possíveis recidivas mesmo após tratamento. Os homens são os mais afetados pela coinfecção, apresentando sintomas como esplenomegalia, hepatomegalia, febre, fraqueza e perda de peso. A maioria dos afetados são pardos, entre 20 e 49 anos, com evolução clínica positiva, mas com uma taxa de mortalidade de 16,6%, alta em comparação com outras coinfecções com o HIV.
Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; HIV; Co-infecção; resposta imunológica; sintomas

Abstract: HIV is a sexually transmitted virus that damages the cells of the immune system, weakening their effectiveness, opening the way for the infection of opportunistic diseases and causing Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Leishmaniasis is a disease caused by the presence of Leishmania parasites in the body, transmitted by the female phlebotomine mosquito in rural areas or vegetation, weakening the immune system and causing chronic variations in the viscera and skin. The co-infection of HIV and Leishmania results in a compromised immune response, due to the depletion of the immune system by HIV, leaving the body vulnerable to the multiplication of the parasite. Apoptosis of immune cells and na increase in inflammatory cytokines compromise control of the pathogens, causing progression from HIV to AIDS and possible relapses even after treatment. Men are the most affected by co-infection, presenting symptoms such as splenomegaly, hepatomegaly, fever, weakness and weight loss. Most of those affected are brown, between 20 and 49 years old, with a positive clinical evolution, but with a mortality rate of 16.6%, which is high compared to other HIV co-infections.
Keywords: Visceral Leishmaniasis; HIV; Co-infection; immune response; symptoms.

1 INTRODUÇÃO

O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um lentivírus que atua no sistema imunológico enfraquecendo a ação das células de defesa TCD4+, TCD8+, macrófagos e células dendríticas causando queda em sua capacidade de efetividade. Considerado uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), é responsável por causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) que surge após um período de latência do vírus no organismo e é caracterizada por manifestações clínicas ocasionadas pelo contágio de doenças oportunistas. [1]

Dentre as possíveis infecções oportunistas está a Leishmaniose, uma doença causada pela presença dos parasitas Leishmania no organismo. A parasitose é transmitida pela fêmea do mosquito Flebotomíneo, conhecido popularmente como mosquito-palha, e é mais comum em áreas rurais ou com bastante vegetação, se alojando em animais como cães domésticos e roedores, seus reservatórios naturais, durante seu ciclo de vida. A presença do parasita no organismo fragiliza nosso sistema imunológico, uma vez que se aloja e multiplica dentro dos macrófagos e do compartimento fagolisossomal, causando uma grande variação nas respostas imunes e diversas infecções crônicas em vísceras e na pele. [2]

A leishmaniose e o HIV são doenças endêmicas nos países da América Latina, principalmente no Brasil, que está entre os seis países que mais notificaram a coinfecção em sua base de dados em todo o mundo. Entre os anos de 2011 e 2020 houve a notificação de 3337 casos da coinfecção, sendo localizados principalmente nas regiões nordeste (53,83%) e Sudeste (22,85%) do país. Ademais, nos anos de 2021 e 2022, o SINAN (Sistema de Notificação de Agravos de Notificação) registrou 396 notificações da doença em todo o território nacional. Recentemente, observou-se um aumento de casos de leishmaniose em áreas urbanas e a disseminação do HIV que ampliam a chance de coinfecção entre as doenças e pode contribuir para a progressão acelerada de ambas, apresentando 3 vezes mais letalidade do que qualquer outra coinfecção com HIV no Brasil. [3,4,5,6]

Por fim, é necessário ressaltar a importância do estudo desse tipo de coinfecção no Brasil devido à grande incidência de casos em comparação com os demais países e, principalmente, para que os órgãos de saúde brasileiros desenvolvam estratégias para diminuir a proliferação das duas doenças, garantindo a saúde e bem estar de toda a população. Além disso, é fundamental entender como essa coinfecção age no sistema imunológico para que os pacientes HIV positivos tenham maior chance de bom prognóstico e tratamentos mais específicos, diminuindo a letalidade da condição.

2 METODOLOGIA

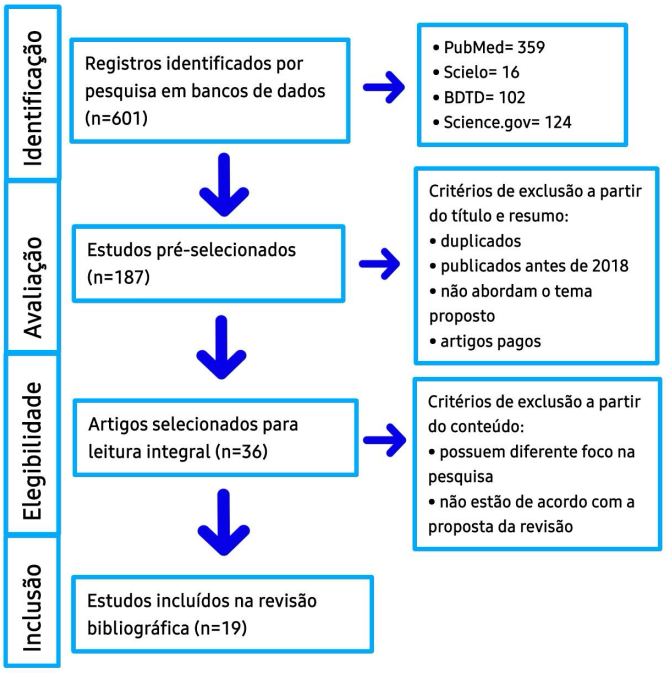
Para a elaboração desse estudo foi realizado uma revisão bibliográfica da literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada de forma não sistemática nas bases de dados dos sites PubMed, Scielo, Science.gov e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Foram utilizados os descritores “HIV”, “Leishmaniasis”, “Leishmaniose”, “coinfection” e “coinfecção”, empregando busca livre. Foram incluídos artigos com um maior enfoque na resposta imunológica da patologia, além de buscar artigos que faziam referência ao Brasil e a América do Sul. Foram excluídos artigos que não abordavam o tema proposto, que tratavam apenas sobre diagnóstico e tratamento da coinfecção, os que não possuíam acesso gratuito e os que foram publicados antes do ano de 2018. Por fim, foi realizado a leitura dos artigos selecionados na íntegra a fim de assegurar que os estudos preenchiam todos os critérios propostos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS DE BUSCA DE ARTIGOS

Durante a busca por artigos, foram obtidos 601 estudos nos bancos de dados utilizando os descritores citados acima, totalizando 359 artigos no Pubmed, 16 artigos no Scielo, 102 artigos na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e 124 artigos no Science.gov. A partir desses artigos foram empregados critérios de exclusão através das informações presentes no título e no resumo, como artigos duplicados e que não abordam o tema proposto, tornando 187 artigos elegíveis para a pesquisa. Após essa etapa, os estudos foram novamente selecionados por critérios de exclusão através de leitura integral, sendo excluídos aqueles que não estão de acordo com a proposta da revisão e que possuem diferentes focos de pesquisa, totalizando ao final 19 artigos incluídos, como demonstrado no fluxograma 1.

Fluxograma 1- Busca de artigos seguindo critérios de inclusão e exclusão



Fonte: formatação própria.

3.2 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O Vírus da Imunodeficiência Humana, também conhecido como HIV, é um vírus pertencente a família dos lentivírus, caracterizados principalmente por obterem um longo período de incubação e se associarem a doenças neurológicas e imunossupressoras. O patógeno é responsável por deteriorar de forma progressiva o sistema imunológico através da apoptose de células espectadoras e da morte de macrófagos, células dendríticas e linfócitos TCD4+ pelos linfócitos citotóxicos TCD8+. Então, quando ocorre a morte de uma grande quantidade de células TCD4+, o organismo perde a capacidade de resposta imunológica mediada pelas células e fica mais suscetível à Infecções por novos micro-organismos. [1,7]

A infecção por HIV ocorre através do contato com fluidos corporais já infectados, como sangue, sêmen, lubrificação vaginal e leite materno, e são transmitidas principalmente por relações sexuais realizadas sem proteção, compartilhamento de seringas contaminadas e entre mãe e filho durante a gravidez ou amamentação. [1,7]

Após a infecção pelo vírus, o organismo passa por um período agudo da doença durante as primeiras semanas em que surgem sintomas inespecíficos que se assemelham a outras Infecções virais. Em seguida, ocorre a fase de latência assintomática onde a infecção progride matando as células de defesa imune e tornando o corpo mais suscetível ao contágio de novas patologias, podendo durar anos. Por fim, a contaminação por doenças oportunistas ou neoplasias podem caracterizar o

surgimento da AIDS, que ocasiona manifestações clínicas graves e de difícil tratamento como pneumonias, tuberculose, encefalopatia e síndrome consumptiva. [7]

3.3 INFECÇÃO POR LEISHMANIOSE

A Leishmania é um parasita intracelular obrigatório da família Trypanosomatidae que possui duas formas principais: a promastigota, que contém flagelo e se aloja no vetor, e a amastigota, que não contém flagelo e se aloja no hospedeiro vertebrado. Sua transmissão ocorre através dos insetos denominados Flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquitos-palha, que através da picada infectam animais silvestres, animais domésticos e seres humanos. Atualmente, são reconhecidas 11 espécies existentes do parasita, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* a principal responsável pela transmissão da parasitose no Brasil. [8,9]

Quando o inseto é infectado durante repasto sanguíneo, o parasita promastigota sofre metaciclogênese no intestino do vetor, deixando de se reproduzir para se tornar infectante, e então migram para a cavidade bucal do inseto, onde são transmitidas ao hospedeiro quando houver um novo repasto sanguíneo. Assim que a forma promastigota é introduzida na pele, o parasita se adere a superfície dos macrófagos e células de Langerhans que fazem parte do sistema imunológico inato da pele e se transformam em amastigotas, se multiplicando dentro dessas células até rompê-las, o que possibilita novas infecções de macrófagos e sua propagação no organismo. [8]

A falta de resposta imunológica inata do organismo provoca a ativação da resposta imune mediada por células, que estimulam os linfócitos TCD4 e TCD8 e as citocinas produzidas pelos macrófagos a eliminarem o parasita. Dentro desse cenário, o número de parasitas diminuem com o processo inflamatório e a resposta imunológica até ser combatido pelo corpo, assim como as possíveis lesões causadas na região da picada. Portanto, se o organismo não possui capacidade de montar uma resposta imunológica eficaz, a evolução clínica e a resposta terapêutica do paciente acabam sendo menos favoráveis a uma boa recuperação. [8]

Considerada uma doença infecciosa sistêmica, apresenta como principais sintomas febre com longa duração, fraqueza, perda de peso, esplenomegalia, hepatomegalia e anemia. Além disso, a parasitose possui alta letalidade principalmente em indivíduos em estado de desnutrição ou com alguma depleção do sistema imunológico. [9]

3.4 MECANISMOS DE AÇÃO DA COINFECÇÃO NO ORGANISMO

Como o HIV e a Leishmania são patógenos pertencentes há diferentes classes e infectam diferentes tecidos, é comum pensar que a resposta imunológica atue de forma diferente no organismo, uma vez que a leishmaniose ativa a resposta pró-inflamatória e as funções efetoras celulares de forma excessiva enquanto o HIV atenua a resposta imunológica destruindo as células que realizam essa função. Entretanto, os dois micro-organismos juntos acabam por deteriorar a atividade imunológica da mesma forma, uma vez que a depleção do sistema imune induzida pelo HIV, especialmente a redução do número de linfócitos TCD4 no organismo, permite que o parasita se multiplique e deteriore as células de defesa, deprimindo a imunidade pela exaustão dos recursos imunológicos. [10,11]

Pacientes HIV positivos possuem um envelhecimento precoce do sistema imunológico denominado imunossenescência. Essa condição é comum em idosos por ser um processo natural do organismo e acontece quando o sistema imune é ativado sucessivamente ao longo da vida, podendo ser causado pela exaustão do timo e medula óssea ou pela perda funcional de clones específicos para vírus. A intensa ativação imunológica e a resposta inflamatória estimulada pelo HIV acabam acumulando de forma excessiva os mediadores imunes já diferenciados no organismo, impedindo que o timo consiga produzir novos linfócitos T naive e, consequentemente, não conseguindo diferenciar novas células para combater patógenos desconhecidos. [10,12]

Esse enfraquecimento imunológico acontece através da apoptose das células de TCD4+, TCD8+ e macrófagos e do aumento das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-10, comprometendo gravemente o controle dos patógenos no organismo. Sendo assim, quando ocorre a coinfecção com a leishmaniose o corpo não consegue produzir células que combatam o parasita, ocasionando um aumento rápido da carga parasitária e viral e acarretando a progressão do HIV para a AIDS. [10,12,13]

Os pacientes assintomáticos que possuem essa coinfecção costumam ter a diminuição de todos os níveis de citocinas utilizados no processo inflamatório e uma quantidade maior de células TCD4, que conseguem controlar o curso da doença e evitar sua evolução. Já os pacientes sintomáticos possuem o aumento do nível das citocinas IL-17A, IL-6 e IL-10 que acabam destruindo uma maior quantidade de células T e, consequentemente, abrem espaço para o avanço da doença. Além disso, quando a patologia possui altos níveis de IL-6 ocorre a indicação de alta replicação viral, pois essa molécula é detectada em organismos com leishmaniose em estado grave e que podem evoluir para a morte. [13]

A persistência do parasita causa uma tolerância no sistema imune do paciente, que em resposta realiza uma grande expressão de CCR5, um correceptor que permite a entrada do vírus nas células TCD4+ e TCD8+, e possibilita que células inibitórias se

acoplem a superfície das células TCD4+, dificultando o equilíbrio da resposta imunológica mediada pelas células T de forma permanente. Mesmo após o tratamento da leishmaniose, as condições das células T e das citocinas continuam as mesmas da infecção, podendo levar a várias recidivas da doença e a um aumento progressivo da carga parasitaria, tornando cada vez mais criticas as suas manifestações clinicas. [11,14]

Em outras palavras, devido ao sistema imunológico ter sua capacidade de efetividade reduzida, os pacientes que possuem essa coinfecção carregam no organismo uma pequena parte residual do parasita, mesmo após um tratamento com êxito. Essa infecção em estado latente permite que haja uma reativação do parasita, chamada de recidiva, que acontece quando a resposta imune do organismo está depreciada por algum motivo. [11,14]

3.5 EPIDEMIOLOGIA DA COINFECÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde, a infecção pelo parasita Leishmania representa uma das seis endemias mais disseminadas do mundo, tendo o Brasil com 97% de todos os casos relatados no continente. A parasitose é considerada uma doença de notificação compulsória, sendo sempre necessário que qualquer caso suspeito seja investigado pelos serviços de saúde e notificado através do Sistema de Agravos de Notificação (SINAN). Segundo o SINAN, entre os anos de 2021 e 2022 houve 1961 casos confirmados da doença no Brasil, sendo considerado um grande aumento de número de notificações quando comparado aos anos interiores. Esse aumento tem relação principalmente com a ocupação desordenada de terras rurais causada pela urbanização, que implica em um estilo de vida precário e fatores como extrema pobreza e desnutrição, além de causar uma melhor adaptação do vetor ao ambiente, facilitando o contágio da doença. [6,9,15,16,17]

Concomitante a leishmaniose, o Vírus da Imunodeficiência Humana infectou cerca de 38,4 milhões de pessoas em todo o mundo apenas durante o ano de 2021. Segundo o SINAN, 119.020 casos foram notificados no Brasil entre os anos de 2020 a 2023, sendo 16.281 casos apresentados apenas no último ano. Dentre as notificações, as regiões Nordeste e Sudeste apresentaram uma maior frequência de casos confirmados entre os anos de 2022 e 2023, possuindo juntas 61% de todas as notificações no ano de 2023. [6,9]

Entre os anos de 2011 a 2020, 3337 casos de coinfecção foram notificados no Brasil, sendo registrados em maior quantidade nas regiões Nordeste e Sudeste. Já durante o período de 2020 a 2022, 402 casos foram notificados, sendo 2022 o ano com maior registros no país. Observa-se também que, durante os últimos 10 anos, houve um

aumento significativo de casos no Norte e Centro-Oeste enquanto na região Sudeste o número de notificações sofreu uma grande queda, indicando que as políticas públicas relacionadas a saúde não são empregadas de forma igualitária em todo o território. [6,15,16,17]

Por fim, analisando em um panorama geral, o número de casos totais no Brasil sofreu um aumento significativo entre os anos de 2011 a 2017, passando de 265 casos em 2011 para 417 casos em 2017. Após esse período, o número de casos sofreu apenas uma pequena diminuição, passando a uma média de 340 casos notificados entre 2018 e 2022. [5,6,15]

3.6 POPULAÇÃO ALVO E PRINCIPAIS SINTOMAS

Ao analisar dados referentes a principais características de infectados, os estudos indicam uma maior prevalência de casos em pessoas do sexo masculino, devido ao fato de maior exposição do HIV em homens, contudo a quantidade de mulheres infectadas vem aumentando gradativamente, podendo ser associado a uma mudança de comportamento social e sexual. Além disso, o maior número de pessoas com a coinfecção possuem entre 20 e 49 anos e se enquadram no padrão de etnia pardo. Já em relação a evolução clínica da doença, a maioria dos casos obteve uma evolução positiva, no entanto a quantidade de mortes registradas chega a 16,6%, sendo um número consideravelmente alto comparado a outras coinfecções com o HIV. [5,15,16,18]

Quadro 1 – Sumarização dos estudos que indicam os principais sintomas da Co-infecção HIV/Leishmaniose

Autores e anos	Local do estudo	Tipo de estudo	Sintomas comuns	Sintomas atípicos
Luz JGG et al., 2018 [5]	Mato Grosso, Brasil	Estudo longitudinal do tipo caso-controle	Febre (100%) + esplenomegalia (87,5%) + hepatomegalia (100%) + fraqueza (87,5%) + perda de peso (87,5%)	Hemorragia (25%) + icterícia (25%) + diarreia (25%) + infecção bacteriana (37,5%)
Silva de Lima UR et al., 2019 [16]	Maranhão, Brasil	Estudo longitudinal	Anorexia (77%) + hepatomegalia (70,6%) + esplenomegalia (57,9%) + febre (52,4%) + diarreia (52,4%) + perda de peso (52,4%)	Tosse (30,2%) + dispneia (30,2%) + icterícia (17,5%) + protrusão abdominal (36,5%)
Souza EC et al., 2020 [17]	Curitiba, Brasil	Relato de caso	Esplenomegalia (89,3%) + febre (89%) + hepatomegalia	Diarreia (59,3%) + icterícia (59,3%) +

			(59,3%) + perda de peso (89,3%) + anemia (89%)	tosse (30%) + fraqueza (59,3%)
Henn GA de L et al., 2018 [18]	Ceará, Brasil	Estudo transversal	Febre (87,7%) + anorexia (67,9%) + perda de peso (82,7%) + hepatomegalia (76,6%) + esplenomegalia (87,3%)	Tosse (39,5%) + hemorragia (18,5%) + diarreia (44,4%) + dispneia (12,4%)
Costa LDLN et al., 2023 [19]	Maranhão, Brasil	Estudo longitudinal	Adenomegalia (87,4%) + esplenomegalia (65%) + hemorragia (41,5%) + hepatomegalia (30,2%) + tosse (39%) + protrusão abdominal (39%)	Alopecia (30%) + icterícia (28,8%) + diarreia (36,5%) + dispneia (28,8%) + edema (28,8%)

Fonte: elaboração própria.

Dentre os sintomas mais presentes nos pacientes com a coinfecção se encontram a esplenomegalia, hepatomegalia, febre, fraqueza e perda de peso, como mostrado no Quadro 1. Além desses indícios principais, alguns pacientes também apresentaram quadros mais atípicos como o de hemorragia, icterícia, infecções bacterianas, tosse e protusão abdominal. A variedade desses sintomas e a similaridade com os sintomas de pacientes infectados apenas com a leishmaniose são responsáveis por causar uma demora no diagnóstico, uma vez que são sintomas apresentados em várias condições mais comuns. [5,18,19,20,21]

4 CONCLUSÃO

A coinfecção de HIV e Leishmania resulta em uma resposta imunológica comprometida devido à depleção do sistema imune causada pelo HIV, que deixa o organismo vulnerável à multiplicação do parasita. A apoptose das células de TCD4+, TCD8+ e macrófagos, juntamente com o aumento das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-10, comprometem o controle dos patógenos no organismo, levando a um aumento rápido da carga parasitária e viral e ocasionando a progressão do HIV para a AIDS. Mesmo após tratamento bem-sucedido, a infecção em estado latente pode causar recidivas devido à capacidade reduzida do sistema imune em combater o parasita.

Entre 2020 e 2022, o Brasil notificou 402 casos de coinfecção, com a maior prevalência observada nas regiões Nordeste e Sudeste, enquanto o Norte e Centro-Oeste apresentaram um aumento significativo, revelando a desigualdade na implementação das políticas públicas de saúde. As análises indicam que a maioria dos

infectados é composta por homens, predominantemente pardos, com idades entre 20 e 49 anos, que apresentam sintomas como esplenomegalia, hepatomegalia, febre, fraqueza e perda de peso. Embora a evolução clínica dos pacientes geralmente seja positiva, a taxa de mortalidade é alarmantemente elevada, atingindo 16,6%, um percentual consideravelmente superior ao verificado em outras coinfecções associadas ao HIV.

Por fim, é fundamental destacar a relevância da pesquisa acerca dessa coinfecção no Brasil, uma vez que o país apresenta uma quantidade de casos alarmantemente superior em relação a outras partes do mundo. É fundamental que as instituições de saúde no Brasil adotem estratégias eficazes para frear a propagação dessas enfermidades e assegurar que cada cidadão tenha plena saúde e bem-estar. Ademais, é importante entender como essa coinfecção afeta o sistema imunológico, uma vez que a identificação precoce da condição nos pacientes soropositivos resultam em uma maior probabilidade de ter um prognóstico favorável e tratamentos mais específicos, contribuindo assim para a redução significativa da mortalidade associada à doença.

REFERÊNCIAS

1. Pinto Neto LF da S, Perini F de B, Aragón MG, Freitas MA, Miranda AE. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2021;30(spe1).

2. Kaye PM, Cruz I, Picado A, Van Bocxlaer K, Croft SL. Leishmaniasis immunopathology—impact on design and use of vaccines, diagnostics and drugs. Seminars in Immunopathology. 2020 Mar 9;42(3):247–64.

3. Santos E. Magnitude da coinfecção leishmaniose visceral e HIV e determinantes sociais da saúde na região nordeste do Brasil: uma modelagem espaço-temporal retrospectiva (2010-2018). Riufsbr [Internet]. 2018 [citado 2024 Agosto 26]; acesso em: https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/14568

4. CRUVINEL, J. M. F. G.; SOARES, P. P. de S.; MARTINS , A. de P.; RODRIGUES, F. G.; SILVA , M. R. Estudo original: descritivo transversal: análise do perfil epidemiológico da coinfecção Leishmaniose Visceral e HIV no Brasil durante 2011 a 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, *[S. l.]*, v. 7, n. 1, p. 4983–4996, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-406. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67079. Acesso em: 9 sep. 2024.

5. Luz JGG, Naves DB, Carvalho AG de, Meira GA, Dias JVL, Fontes CJF. Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: na overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. Ver Inst Med Trop São Paulo [Internet]. 2018 [citado 20 de agosto de 2024];60(0):e12. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/36cqfPMVmPw4DQzWh55CV6S/?lang=en

6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabnet [Internet]. Casos de aids identificados no Brasil; 30 nov 2023 [citado 7 out 2024]. Disponível em: https://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def

7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª ed. DF: Editora do Ministério da Saúde; 2007. 182 p.

8. Freitas MLS de. Influência das alterações fenotípicas e funcionais de linfócitos T e B na predisposição às recidivas da leishmaniose visceral em pacientes coinfectados pelo HIV-1. 2019.

9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabnet [Internet]. LEISHMANIOSE VISCERAL - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil; 28 ago 2023 [citado 7 out 2024]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def

10. Maksoud S, El Hokayem J. The cytokine/chemokine response in Leishmania/HIV infection and co-infection. Heliyon [Internet]. 2023 [citado 20 de agosto de 2024];9(4):e15055. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15055

11. Kantzanou M, Karalexi MA, Theodoridou K, Kostares E, Kostare G, Loka T, et al. Prevalence of visceral leishmaniasis among people with HIV: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2023 [citado 20 de agosto de 2024];42(1):1–12. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s10096-022-04530-4

12. Guedes DL, Silva ED da, Castro MCAB, Júnior WLB, Ibarra-Meneses AV, Tsoumanis A, et al. Comparison of serum cytokine levels in symptomatic and asymptomatic HIV-Leishmania coinfected individuals from a Brazilian visceral leishmaniasis endemic area. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2022 [citado 20 de agosto de 2024];16(6):e0010542. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010542

13. Lindoso J, Moreira C, Cunha M, Queiroz IT. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. HIV AIDS (Auckl) [Internet]. 2018 [citado 20 de agosto de 2024];10:193–201. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2147/hiv.s143929

14. Cruvinel JM, Soares PP, Martins AD, Rodrigues FG, Silva MR. Estudo original: descritivo transversal: análise do perfil epidemiológico da coinfecção Leishmaniose Visceral e HIV no Brasil durante 2011 a 2020. Braz J Health Ver [Internet]. 8 fev 2024 [citado 12 set 2024];7(1):4983-96. Disponível em: https://doi.org/10.34119/bjhrv7n1-406

15. Cunha MA, Celeste BJ, Kesper N, Fugimori M, Lago MM, Ibanes AS, et al. Frequency of Leishmania spp. Infection among HIV-infected patients living in na urban area in Brazil: a cross-sectional study. BMC Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 20 de agosto de 2024];20(1). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05622-2

16. Camargo Júnior RNC, Sarmento Gomes JS, Corrêa Carvalho MC, Chalkidis H de M, Silva WC da, Sousa da Silva J, et al. Visceral leishmaniasis associated with HIV coinfection in Pará, Brazil. HIV AIDS (Auckl) [Internet]. 2023 [citado 20 de agosto de 2024];15:247–55. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2147/hiv.s400189

17. Henn GA de L, Ramos Júnior NA, Colares JKB, Mendes LP, Silveira JGC, Lima AAF, et al. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? Braz J Infect Dis [Internet]. 2018 [citado 20 de agosto de 2024];22(2):92–8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.03.001

18. Souza EC, Braga KL, Silva TK, Silva M de L. Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: Análise dos Fatores Relacionados ao Aparecimento da Doença. Brazilian Journal of Health Review. 2020;3(2):1766–77.

19. Henn GA de L, Ramos Júnior NA, Colares JKB, Mendes LP, Silveira JGC, Lima AAF, et al. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? Braz J Infect Dis [Internet]. 2018 [citado 20 de agosto de 2024];22(2):92–8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.03.001

20. Costa LDLN, Lima US, Rodrigues V, Lima MIS, Silva LA, Ithamar J, et al. Factors associated with relapse and hospital death in patients coinfected with visceral leishmaniasis and HIV: a longitudinal study. BMC Infect Dis [Internet]. 2023 [citado 20 de agosto de 2024];23(1). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08009-1

21. Silva CS, Goldfinger AP, Barbosa KF, Oliveira RO, Frias DF. Boletim Epidemiológico: Leishmaniose Visceral Humana. Secretaria do Estado de Saúde. 16 fev 2023. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Leishmanioses