



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**WANESSA SOUTO GAMA**

**CASOS POR COINFECÇÃO HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL,  
2018-2022**

**CUITÉ/PB**  
**2023**

WANESSA SOUTO GAMA

**CASOS POR COINFECÇÃO HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL,  
2018-2022**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade de Campina Grande, como pré-requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa.

CUITÉ/PB

2023

G184c Gama, Wanessa Souto.

Casos por coinfeção HIV e LEISHMANIOSE no Brasil 2018-2022. /  
Wanessa Souto Gama. - Cuité, 2023.  
46 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) -  
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde,  
2023.

"Orientação: Profa. Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa".

Referências.

1. Leishmaniose. 2. HIV - coinfeção. 3. Leishmaniose - coinfeção. 4.  
*Leishmania infantum*. 5. *Lutzomyia longipalpis*. 6. Leishmaniose visceral. I.  
Barbosa, Vanessa Santos de Arruda. II. Título.

CDU 619(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES  
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000  
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

## DEFESA

### WANESSA SOUTO GAMA

#### CASOS POR COINFEÇÃO HIV E LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL, 2018-2022

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 13/11/2023.

#### BANCA EXAMINADORA

Prof(ª). Dr(ª). Vanessa Santos de Arruda Barbosa

Orientadora

Prof(ª). Dr(ª). Igara Oliveira Lima

Avaliador(a)

Prof(ª). Dr(ª). Bruna Braga Dantas

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **VANESSA SANTOS DE ARRUDA BARBOSA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 13/11/2023, às 15:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **IGARA OLIVEIRA LIMA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 13/11/2023, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **BRUNA BRAGA DANTAS, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 16/11/2023, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3962864** e o código CRC **0FAD07FC**.

Dedico este trabalho aos meus pais, **Marivalda** e **Jayne**, minha irmã, **Larissa**, familiares e amigos, estes que sempre acreditaram no meu potencial e estiveram comigo nessa jornada. Viveram comigo cada momento e seguraram minha mão nas piores situações. Sou muito grata a cada um de vocês.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida e saúde diária que me é concedida para ir em busca de conquistar meus sonhos incansavelmente.

Aos meus pais, por todo amor, ensinamento, educação, apoio e dedicação. Ao meu pai pelo contínuo estímulo aos estudos, me ensinou a ser dedicada em tudo que faço, com muito aperfeiçoamento. À minha mãe, pelo amparo, compreensão, conselhos e abraços. Obrigada pelos ensinamentos do que é ser uma fortaleza. Sou eternamente grata por todos os sacrifícios diários de vocês para que eu pudesse chegar aqui. À minha irmã Larissa por sempre ter me incentivado a abrir meus horizontes, apoiado minha ida a Cuité, ser sempre minha parceira e amiga. À minha avó Socorro por toda preocupação e zelo. À minha felina Nina por sempre ter ficado ao meu lado em momentos de ansiedade. Dedico assim, todas as minhas vitórias e conquistas, pois vocês são os amores da minha vida e a razão de tudo isso.

Ao meu namorado, Lucas André, por todo apoio aos estudos e fazer dessa caminhada um pouco mais leve. Você sempre me entendeu, ajudou e me acolheu durante meu percurso. Obrigada pelo ombro que pude contar, aos incentivos e preocupações.

À toda família Souto, por toda torcida e ajuda de sempre. Obrigada por se fazerem presente, mesmo de longe. À minha tia Mônica e tio Marcos, por desde o início terem me ajudado e incentivado nessa jornada, além de se fazerem presentes sempre que possível.

À família Gama, por toda preocupação e orações que me auxiliaram nessa caminhada. Meu muito obrigada!

À minha amiga, Graciele Oliveira, por toda parceria desde o primeiro período e todas as risadas. Esse final de trajetória não poderia ser diferente sem você, foi mais leve e tranquilo. Agradeço por todos os momentos juntas e te levarei para a vida!

À minha amiga, Maria Izabelle, que me aproximei durante a pandemia, me ajudou e incentivou em diversos momentos. Obrigada!

Aos meus amigos de jornada, Pablo Matheus, Ávila, Felipe Lins, Felipe Melo, Thalita, Júlio Neto, Maria Vivia, Sarah Kalley e Kaline Dantas. Essa trajetória não seria a mesma sem vocês. Agradeço por cada momento e ajuda de vocês.

A Natália Pereira, Nátalie Aguiar, Júlia Hellen, Lucas Andrade, Júlio César, Pedro Pinheiro, Romão Pinheiro e Klaus Bayerlein. Obrigada por se fazerem presentes em meio a tantos momentos de angústia. À Ronny Pires por me mostrar esse mundo incrível da farmácia e sempre me auxiliar no que preciso. À minha psicóloga Mácia Diniz por ter me escutado, cuidado e me acolhido tão bem nesse momento tão delicado que foi a graduação. Me ensinou a ver o ser humano como um todo e me fez acreditar cada vez mais em mim.

À minha professora e orientadora, Dr<sup>a</sup> Vanessa Santos de Arruda Barbosa, por toda paciência e ensinamentos. Agradeço por me incentivar e contribuir pela finalização dessa grande etapa

em minha vida. À banca examinadora, Bruna Braga Dantas e Igara Oliveira Lima por toda disponibilidade e contribuição para o trabalho.

A todos os locais de estágios: Pague Menos, Lab Vida e Pharmapele. Foram momentos e aprendizados incríveis vivenciados que contribuíram para minha formação profissional. Obrigada!

Por fim, a todo mundo que contribuiu de alguma forma para esse percurso.

## RESUMO

Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose comum em regiões tropicais e subtropicais, sendo um problema de saúde pública no Brasil. Possui como agente etiológico o protozoário *Leishmania infantum*, que é transmitido através da picada de insetos flebotomíneos, principalmente da espécie *Lutzomyia longipalpis*. O cão é o principal reservatório em áreas urbanas. O quadro clínico da LV pode se agravar ao associar com doença imunossupressora, como a infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), e vem ocorrendo perceptível expansão dessa coinfeção em todo o Brasil. Nesse sentido, o objetivo da pesquisa foi analisar o perfil epidemiológico e clínico de casos de coinfeção de *Leishmania infantum* e HIV no Brasil, na série temporal 2018 a 2022. Para isso foi realizado um estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo dos casos, entre 2018-2022, no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN). As variáveis utilizadas foram: ano, idade, sexo, escolaridade, etnia, se gestante ou não e evolução clínica. Foi realizado o teste Qui-quadrado de Independência e calculado o coeficiente de prevalência. O Brasil apresentou um total de 1.799 notificações de coinfeções LV/HIV, indicando estabilidade de casos na série temporal 2018-2022. As regiões do Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sudeste, possuíam as maiores médias de coeficientes de prevalência por 100.000 habitantes, respectivamente. Os estados com maiores médias de prevalência, dentro de cada região foram: Sergipe, Espírito Santo, Roraima e Mato Grosso do Sul. O perfil dos infectados envolve indivíduos do sexo masculino de idade adulta, pretos/pardos, de baixa escolaridade e residentes de zona urbana. Encontrou-se gestantes coinfectadas. 76,2% dos casos evoluíram para a cura por LV e 8,9% progrediu para óbito por LV. Propõe-se uma atenção redobrada em áreas endêmicas para LV, além de ter diagnóstico para ambas as doenças e um tratamento farmacológico adequado. Considera-se importante o treinamento dos profissionais de saúde para o preenchimento correto de notificações do SINAN. A série temporal analisada indica claramente que a problemática da coinfeção LV/HIV se mantém ao longo dos anos. Portanto, faz-se necessário uma maior visibilidade do problema, com investimento em políticas públicas para doenças negligenciadas, além do investimento em pesquisa científica e diagnóstico precoce.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Visceral; Coinfeção; HIV



## ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis (VL) is a zoonosis common in tropical and subtropical regions, being a public health problem in Brazil. Its etiological agent is the protozoan *Leishmania infantum*, which is transmitted through the bite of sandflies, mainly of the *Lutzomyia longipalpis* species. The dog is the main reservoir in urban areas. The clinical picture of VL can worsen when associated with an immunosuppressive disease, such as HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection, and there has been a noticeable expansion of this co-infection throughout Brazil. In this sense, the objective of the research was to analyze the epidemiological and clinical profile of cases of *Leishmania infantum* and HIV co-infection in Brazil, in the time series 2018 to 2022. An epidemiological, descriptive and retrospective study of cases was carried out, between 2018-2022, in the Disease Information and Notification System (SINAN). The variables used were: year, age, sex, education, race, type of diagnosis, whether pregnant or not and clinical evolution. The Chi-square test of Independence was performed and the prevalence coefficient was calculated. Brazil presented a total of 1,799 notifications of VL/HIV co-infections, indicating stability of cases in the 2018-2022 time series. The Northeast, North, Central-West and Southeast regions had the highest average prevalence coefficients per 100,000 inhabitants, respectively. The states with the highest average prevalence within each region were: Sergipe, Espírito Santo, Roraima and Mato Grosso do Sul. The profile of those infected involves male individuals of adult age, black and mixed race, with low education, from urban areas. Coinfected pregnant women are found. 76.2% of cases progressed to cure due to VL and 8.9% progressed to death due to VL. Increased attention is proposed in areas endemic for VL, in addition to having a diagnosis for both diseases and adequate pharmacological treatment. It is considered important to train health professionals to correctly complete SINAN notifications. The time series analyzed clearly indicates that the problem of VL/HIV co-infection has persisted over the years. Therefore, greater visibility of the problem is necessary, with investment in public policies for neglected diseases, in addition to investment in scientific research and early diagnosis.

**Keywords:** Visceral Leishmaniasis; Visceral; coinfection; HIV

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Forma evolutiva amastigota.....	15
Figura 2 – Forma evolutiva promastigota.....	16
Figura 3 – Flebotomíneo fêmea( <i>Lutzomyia sp</i> ) .....	17
Figura 4 – Ciclo biológico de <i>Leishmania</i> .....	18

## LISTA DE TABELA E GRÁFICOS

Tabela 1 - Casos por coinfeção LV/HIV por sexo, faixa etária e escolaridade no Brasil, 2018-2022.....	28
Gráfico 1 - Percentual de casos de coinfeção LV/HIV por ano de notificação, 2018-2022 .	27
Gráfico 2 - Casos de coinfeção LV/HIV no Brasil, por ano de notificação e região de residência, 2018 a 2022.....	27
Gráfico 3 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Nordeste brasileiro, 2018-2022.....	29
Gráfico 4 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Sudeste brasileiro, 2018-2022.....	30
Gráfico 5 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Norte brasileiro, 2018-2022.....	30
Gráfico 6 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Centro-Oeste brasileiro, 2018-2022.....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ELISA – Ensaio imunoenzimático

*et al.* – e colaboradores

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IDRM – Intradermorreação de Montenegro

IFI – Imunofluorescência indireta

IST - Infecção Sexualmente Transmissível

LV – Leishmaniose visceral

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-americana de Saúde

PCR – Reação em cadeia da polimerase

SINAN – Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SUS – Sistema Único de Saúde

TC – Leishmaniose tegumentar

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.1 Objetivos Específicos .....	13
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>14</b>
3.1 Leishmaniose visceral.....	14
3.2 Agente etiológico da Leishmaniose visceral.....	15
3.3 Ciclo biológico de <i>Leishmania</i> .....	17
3.4 Patogenia e sintomatologia da Leishmaniose visceral.....	18
3.5 Diagnóstico da Leishmaniose visceral.....	19
3.6 Tratamento da Leishmaniose visceral .....	21
3.7 Medidas de controle da Leishmaniose visceral.....	21
3.8 Vírus da imunodeficiência humana .....	22
3.9 Coinfecção da leishmaniose visceral e do vírus da imunodeficiência humana.....	24
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>26</b>
4.1 Tipo de estudo.....	26
4.2. Coleta e Análise estatística dos dados .....	<b>26</b>
4.3 Diretrizes éticas .....	26
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>33</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV), popularmente conhecida como “calazar”, é uma zoonose bastante comum em áreas tropicais e subtropicais, sendo considerada um problema de saúde pública, não apenas no Brasil, mas também, no mundo. Essa enfermidade é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* e transmitida através da picada do vetor flebotomíneo, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* sua principal transmissora. Além desta espécie, *Lutzomyia cruzi* tem importância em áreas restritas em caráter de transmissão em alguns estados como Mato Grosso, Goiás e Mato Grosso do Sul (Brasil, 2022; Ayres *et al.*, 2022). Entretanto, há relatos de contaminação por *Leishmania infantum* através de seringas compartilhadas por usuários de drogas ilícitas, observado sobretudo em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (Lindoso *et al.*, 2018). O principal reservatório em área urbana da Leishmaniose visceral é o cão, *Canis familiaris*, enquanto na região silvestre, as raposas de espécies *Dusicyon vetulus*, *Cerdocyon thous*, obtêm com maiores predominâncias (Souza; Costa, 2023).

O desenvolvimento da Leishmaniose Visceral tem caráter sistêmico e, se não for tratada de forma correta, pode acarretar óbito em 90% dos casos. Atinge principalmente crianças menores de cinco anos, adultos maiores de 50 anos, idosos, adultos com alguma comorbidade ou doenças imunossupressoras, como HIV/AIDS (OPAS, 2021, 2022).

A LV está em constante expansão geográfica, confrontando contínuas dificuldades para seu enfrentamento, tornando-se um obstáculo na saúde à nível mundial (OMS, 2018; Silva *et al.*, 2021). É uma doença endêmica em 13 países das Américas, onde foram listados mais de 67.922 novos casos entre 2001 a 2020, obtendo-se uma média anual de 3.400 casos. No total de casos, em 2020, cerca de 97% (1.933) foram notificados no Brasil (OPAS, 2021). É evidente que desde 2012, sucedeu um constante aumento de casos de coinfeção de LV e HIV no país, de forma em que pode se observar um notável aumento ao longo de uma década até o ano de 2021, correspondente à 15,4% (OPAS, 2022).

O HIV é um retrovírus pertencente ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae* (Brasil, 2014; 2018). Esse vírus é o causador da AIDS e se caracteriza por ter um período de incubação prolongado antes do desenvolvimento dos primeiros sintomas da doença, bem como é marcado por uma evolução lenta (Brasil, 2023). Há dois tipos de retrovírus, o HIV-1 e o HIV-2, sendo o primeiro o mais comum para infecções. O vírus estudado detém como alvo as células TCD4+, onde atua dificultando todo o processo de homeostase das células T. Como consequência disso, esses pacientes com HIV-1 terão fases com alta presença de viremia e

linfocitopenia, impactando diretamente a imunidade (Zayas; Mamede, 2022). Dessa forma, os pacientes infectados, progressivamente se tornam imunodeficientes, o que os impossibilita de combater outras doenças (OPAS, 2019).

A LV era conhecida originalmente como uma doença rural até os anos 80, porém se alastrou para as grandes cidades em todo território brasileiro, verificando-se um processo de urbanização dessa parasitose. No ano de 1981 foram iniciadas notificações de casos de LV no Brasil na cidade de Teresina, de modo que a doença se expandiu em sua volta. Além disso, fatores migratórios do campo para grandes cidades, associaram a padrão urbano canino. O início do número de casos LV/HIV ocorreu nos anos 90, de forma que houve a sobreposição geográfica de áreas com ambas as doenças (Cunha *et al.*, 2020; Sasidharan; Saudagar, 2021).

Nessa conjuntura, o presente trabalho tem o objetivo de analisar os dados epidemiológicos fornecidos pelo Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN) no Brasil sobre casos notificados por coinfeção de LV/HIV, considerando variáveis clínico-epidemiológicas, afim de se analisar regiões e populações mais atingidas, bem como descrever indicadores de morbimortalidade.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar o perfil epidemiológico e clínico de casos de coinfeção de *Leishmania infantum* e HIV no Brasil, na série temporal 2018 a 2022.

### **2.1 Objetivos Específicos**

- Avaliar o número de casos por ano de notificação LV/HIV, ano do primeiro sintoma, UF de infecção;
- Descrever a evolução clínica dos casos;
- Caracterizar o perfil dos infectados quanto ao sexo, faixa etária, escolaridade, etnia, presença ou ausência de gestação, zona de residência (urbana/periurbana e rural);
- Determinar associações sociodemográficas entre si e entre as variáveis clínicas;
- Calcular coeficiente de prevalência por ano e UF de infecção;



### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Leishmaniose Visceral

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença sistêmica, negligenciada, podendo evoluir para formas mais grave, de modo a atingir diversos órgãos internos, incluindo o fígado, baço e medula óssea (OMS, 2020). Esta doença é provocada através de parasitos do gênero *Leishmania* e como *Leishmania infantum* e propagada através da picada de fêmeas do flebotomíneo, do gênero *Lutzomyia* infectado (Sousa-Paula; Otranto; Dantas-Torres, 2020; Sasidharan; Saudagar, 2021; Gad; Solano-Gallego, 2022). Os reservatórios domésticos são os cães e os silvestres são as raposas e os marsupiais (OMS,2016).

A LV é considerada uma doença endêmica em mais de 60 países, mas, cumpre destacar que, no ano de 2015, mais de 90% das ocorrências dessa enfermidade aconteceram no Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Em 2012, ocorreram cerca de cerca de 200.000 a 400.000 novos casos no mundo; enquanto em 2017 foram entre 50.000 e 90.000. Embora tenha ocorrido uma diminuição no número de casos à nível mundial, há uma tendência cíclica marcada por picos de aumento no número de casos a cada 8 a 15 anos. Ressalta-se que a permanência do aumento cíclico no número de casos impactará na vida dos portares de fatores de riscos, como daqueles diagnosticados com HIV/AIDS (Wilhelm, 2019). Por fim, há mais de de 202.000 a 389.100 novos casos por ano de LV (Ferreira *et al.*, 2022).

LV é considerada endêmica na região das Américas por mais de 12 países deste território. Na área das Américas, o Brasil é responsável por 96% dos casos de LV registrados, particularmente na região do Nordeste brasileiro. Além disso, a parasitose ainda se encontra em expansão em países como Colômbia, Paraguai, Argentina e Venezuela (OMS, 2014; OPAS, 2018; 2021). Ao longo do tempo o padrão de transmissão sofreu mudanças, de início prevalecendo áreas rurais e ao longo do tempo migrando para áreas urbanas. Em média, aproximadamente 3.500 casos são registrados anualmente, com incidência de 2,0 casos/100.000 habitantes. A taxa de letalidade vem aumentando progressivamente, sendo que o ano 2000 possuía a taxa de 3,1% e aumentou para 7,1% no ano de 2012 (OMS, 2022). Em 2021 no Brasil houve uma prevalência de 1.679 casos de LV, seguido de uma incidência de 1.858 no ano de 2022 (SINAN, 2022).

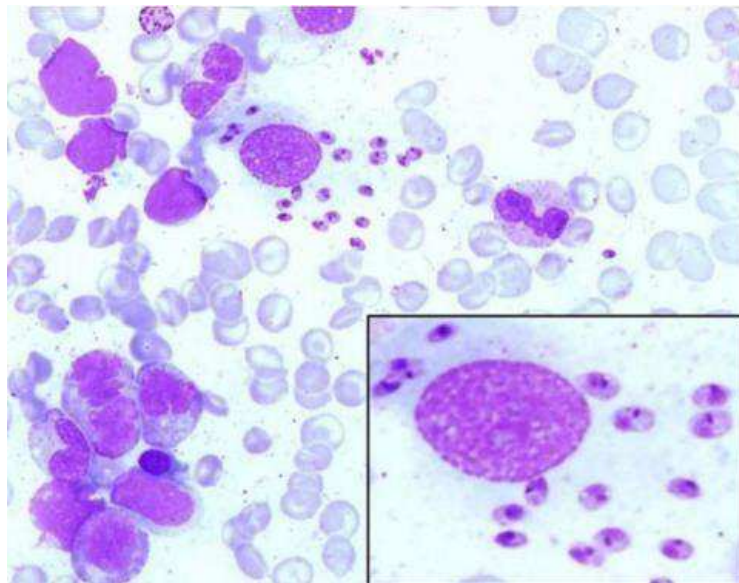
Entre os anos de 2001-2021 foram notificados 69.665 novos casos de LV nos países das Américas. Pontualmente no ano de 2021 houve uma diminuição de 9,5% comparados ao ano de 2020 e 57% em comparação a 2017, este último por ser considerado o maior número de casos registrado no período de 2001 a 2021. Independentemente do decréscimo, ocorreu um

considerável aumento do número de casos comparados a 2020 em alguns países como: Venezuela (400%), Paraguai (123%) e Argentina (45,5%). Nas Américas, 96% dos casos de LV são notificados no Brasil (OPAS, 2018; 2021; 2022).

### 3.2 Agente etiológico da leishmaniose visceral

A Leishmaniose visceral faz parte do Reino Protista, Ordem Kinetoplastida, Família *Trypanosomatidae* e gênero *Leishmania*. Na taxonomia se divide em três subgêneros, *L. (Sauroleishmania)*, *L. (Viannia)* e *L. (Leishmania)*. Entretanto, o primeiro engloba parasitos de répteis, enquanto os restantes são parasitos obrigatórios de mamíferos (OPAS, 2021). Além disso, leishmânias são compostas por apenas uma mitocôndria, que abrange uma grande quantidade de DNA interconectados, de modo que irá equivaler ao DNA mitocondrial (OPAS, 2021). Os dois estágios de evolução são amastigota (Figura 1) e promastigota (Figura 2), sendo o primeiro a infectar vacúolos lisossômicos em células fagocíticas.

**Figura 1- Forma evolutiva amastigota**



**Fonte:** Safavi; Eshaghi; Hajihassani, 2020.

**Figura 2 – Forma evolutiva promastigota**

**Fonte:** Autoria própria, 2023. Acervo do laboratório de parasitologia do CES

A forma evolutiva promastigota, é um meio extracelular que irá se associar às microvilosidades do inseto (Maxfield; Crane, 2022). Além disso, os promastigotas são alongados e com flagelo móvel, sendo encontrados no interior do tubo digestivo dos flebotomíneos. Os amastigotas, habitam no interior dos macrófagos de hospedeiros vertebrados, formato ovoides, não possuem flagelo e conseqüentemente desprovido de mobilidade (OPAS, 2021). Ambos os complexos irão abranger as leishmanioses tegumentar (TC) e visceral (LV) pertencentes ao gênero *Leishmania*.

A espécie do tipo *Leishmania infantum* é a mais vinculada a casos de Leishmaniose Visceral nos países das Américas (OMS, 2022). O agente etiológico de LV é *Leishmania infantum*, abrangendo áreas da América do Sul, Ásia Ocidental, Central e parte do Mediterrâneo. *L. infantum* é transmitido através da picada da fêmea de flebotomíneo (figura 3), de modo que este se alimentará de repasto sanguíneo infectado de um mamífero reservatório (Serafim; Iniguez; Oliveira, 2019).

**Figura 3 – Flebotomíneo fêmea (*Lutzomyia sp*)**



**Fonte:** Autoria própria, 2023. Acervo do laboratório de parasitologia do CES

### **3.3 Ciclo biológico de *Leishmania***

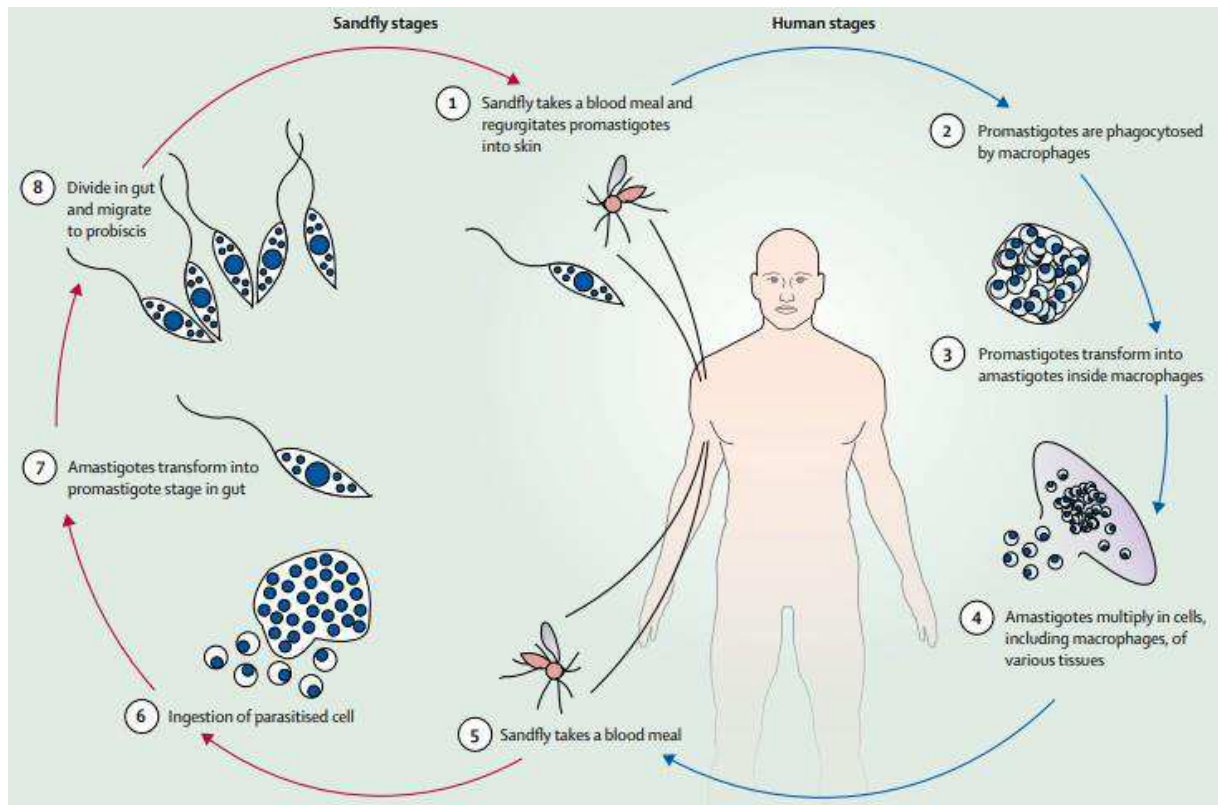
O ciclo biológico é digenético e se intercala entre dois hospedeiros: mamífero e inseto. A transmissão do parasito advém da picada do vetor flebotomíneo fêmea infectado referente ao gênero *Lutzomyia*, cujas espécies primordiais no Brasil são *Lutzomyia longipalpis* e *Lu. cruzi* (Efstathiou; Smirlis, 2021; OPAS, 2021). O ciclo envolve uma forma extracelular promastigota móvel que transita no trato digestório do parasito e outra parte imóvel sobrevivente que irá replicar nos fagolisossomas de fagócitos monocleares dos hospedeiros vertebrados (Efstathiou; Smirlis, 2021).

A forma extracelular é chamada de metaciclogênese e dura entre 7 a 10 dias e, após a picada do flebotomíneo infectado, transmitirá para um mamífero hospedeiro. Após a primeira diferenciação, o parasita se transformará em promastigotas procíclicos. Os promastigotas possuem forma flagelar podendo conter cerca de 15-28µm o que auxiliará na mobilidade e aderência ao intestino do parasita. Essas formas procíclicas se dividem formando nectomonas promastigotas, que não irá se dividir. Essas promastigotas nectomonas vão transitar para o intestino médio anterior do parasito e se transformarão em promastigotas leptomonas. Por fim, estas se diferenciam em promastigotas metacíclicos e migram para a probóscida do flebotomíneo e assim, poderão realizar a transmissão à um mamífero (Sasidharan; Saudagar, 2020).

Após a picada do flebotomíneo, a forma do tipo promastigota é inserida superficialmente na pele do mamífero e posteriormente o parasito será fagocitado por macrófagos e também outras células mononucleares do hospedeiro, transformando-a em

amastigota. Estas amastigotas vão proliferar no sistema retículo-endotelial do hospedeiro e passará posteriormente a infectar outras células fagocitárias. O flebotomíneo vai se infectar no momento da sua alimentação com sangue infectado. Então, as amastigotas se tornar-se-ão promastigotas, se desenvolvendo no intestino e se deslocando para a probóscida, como demonstrado na figura 4 (Mann *et al.*, 2021; CDC, 2020).

**Figura 4 – Ciclo biológico da Leishmania**



**Fonte:** Burza; Boelaert (2018).

### 3.4 Patogenia e sintomatologia da leishmaniose visceral

A LV possui afinidade com órgãos internos, especialmente, baço, fígado, medula óssea e linfonodos (Santos *et al.*, 2019). Durante a infecção de LV, o organismo do hospedeiro é visível a vários antígenos do parasito, o que conseqüentemente ativa os mecanismos da imunidade celular e humoral. O sistema complemento, juntamente com os anticorpos, cumprem um papel essencial na defesa contra a infecção por Leishmaniose, principalmente no processo inflamatório. Entretanto, algumas moléculas presentes na superfície da forma promastigota do parasito tem a capacidade de evitar a ação do sistema complemento (Santos *et al.*, 2019).

Posteriormente a picada do flebotomíneo infectado, as promastigotas são movidas com a saliva do vetor para a pele do hospedeiro vertebrado. Logo após, são englobadas pelos macrófagos e se dá início a uma série de reações químicas para superar as condições de pH

ácido e rico em enzimas proteolíticas, criando um compartimento celular favorável dentro dos fagolisossomas. Os protozoários, dessa forma, se diferenciam na forma amastigota e se reproduzem de forma binária. No momento da ruptura do macrófago, as amastigotas são liberadas e invadem outras células do hospedeiro, disseminando-se a partir do local da picada. Dessa forma, podem percorrer todo o corpo do hospedeiro. Entretanto, o principal destino tem os órgãos envolvidos no sistema linfático e sanguíneo, como os linfonodos, medula óssea, baço, fígado, além do poder de alcançar áreas distantes cutâneas, acarretando uma infecção generalizada (Freitas, 2022).

O tempo de incubação de LV é entre 2 semanas, podendo chegar a 8 meses. Inicialmente, a doença poderá ser aguda ou insidiosa. No entanto, de modo geral a doença tem caráter crônico com evolução sistêmica, de forma que a associação parasito/hospedeiro tem natureza diversificada, com diferentes manifestações clínicas, como: assintomática, aguda e crônica. Os sintomas principais da LV são: febre, agregado à palidez, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, caquexia. Além disso, fadiga, mialgia, sudorese noturna, gânglios linfáticos inchados, sangramentos, dores de cabeça (Santos *et al.*, 2019; Wilhelm, 2019; Sasidharan; Saudagar, 2020). Apesar de pacientes coinfectados também mostrarem esses sintomas, a menor observada é a esplenomegalia e em pacientes com estados mais graves, podem ter o prejuízo do trato gastrointestinal, mucosa oral, espaço peritoneal, intra-gânglios linfáticos e a pele.

### 3.5 Diagnóstico da leishmaniose visceral

O diagnóstico é realizado de forma direta (parasitológico) e indireta (imunológica). Em muitos casos, com o exame físico pode-se atentar sobre um possível caso de Leishmaniose. Exames sorológicos, Ensaio Imunoenzimáticos (ELISA) e Imunofluorescência Indireta (IFI) são continuamente reativos e a Intradermorreação de Montenegro (IDRM) negativa. A aspiração do baço e medula óssea frequentemente revelam a presença de amastigotas do parasito, de modo que a aspiração da medula óssea e a forma oligossintomática, pode ou não demonstrar a presença de *Leishmania*, não sendo recomendada sua realização, a IDRM pode ser positivo e os exames sorológicos será sempre reagente (OMS, 2014; Kumar; Pandey, Samant, 2020).

Os testes imunológicos mais usados no Brasil são a imunofluorescência indireta (RIFI) e os ensaios imunoenzimáticos. Os resultados de RIFI são expressos em diluições. Sabendo disso, as diluições a partir de 1:80 são consideradas positivas, entretanto, para titulações iguais a 1:40 preconiza-se uma nova coleta ao paciente em 30 dias. Para pacientes com históricos de diagnósticos prévios da infecção ou doença, não se faz necessário a execução da RIFI (OMS,

2014; 2022). Na expressão dos resultados no teste de ELISA são em unidades de absorbância a um raio de luz, em uma reação com diluições fixas ou, somente como reagente ou não reagente (OMS, 2014). Um teste reagente na ausência de expressão clínica sinalizadora de LV, não favorece o início do tratamento. Entretanto, com a existência de dados clínicos e laboratoriais, além do teste sorológico, fortalece o diagnóstico de LV (OMS, 2014).

O exame parasitológico é considerado como técnica padrão-ouro para identificação das formas amastigotas do parasito com maior sensibilidade (90-95%), colhendo aspirado da medula óssea, linfonodo ou baço (OMS, 2014; 2022). Na sequência para examinar o material faz-se imprescindível ser: exame direto, isolamento em meio de cultura (*in vitro*) e isolamento em animais suscetíveis (*in vivo*), assim como atuais métodos de diagnósticos (OMS, 2022). O teste do tipo PCR (Reação em Cadeia Polimerase) possui 94% de sensibilidade, contudo necessita de outros fatores como a área endêmica, o tipo de amostra, o método de extração do DNA, o alvo do DNA em questão para amplificação (OMS, 2014)

Tradicionalmente, entre algumas das técnicas usadas é feita a observação microscópica da forma evolutiva amastigota através de amostras de tecidos ou cultura *in vitro*, além de poder ser moleculares, a exemplo da reação em cadeia polimérica (PCR). Embora o exame do tipo PCR seja mais sensível, nos grandes hospitais não são padronizados a sua utilização. (Mann *et al.*, 2021).

O diagnóstico do tipo direto geralmente é mais escolhido. A sensibilidade maior em tecidos será no baço, 90%, medula óssea, 50-80%, linfonodos com porcentagens ainda mais baixos, ao mesmo tempo que amostras em tecidos como fígado, gânglios linfáticos aumentados, serão realizados em maioria em pacientes imunocomprometidos. Para o processo de coleta, pode-se fazer biópsia ou aspirados. Em pacientes coinfectados LV/HIV as amostras de sangue possuem alta sensibilidade, de modo que evidenciam elevados níveis de parasitos a serem encontrados no sangue (Burza; Croft; Boelaert, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde, recomenda-se o teste imunológico e parasitológico para o auxílio do diagnóstico de LV. Tratando-se do primeiro, testes rápidos imunocromatográficos, onde é baseado na recombinação de antígenos rK39 (OMS, 2022).

A existência de outra infecção oportunista poderá acarretar em um comprometimento no diagnóstico clínico (OPAS, 2022). Existe altos índices de carga parasitária em pacientes com LV/HIV, entretanto pode ser detectado em locais atípicos. Dessa maneira, exames como o de cultura, reação de polimerase, exame microscópico ou aspirados de medula óssea tem mais chance de ser mais sensíveis em comparação com pacientes imunocompetentes (OMS, 2022).

### **3.6 Tratamento da Leishmaniose visceral**

Na leishmaniose visceral fármacos do tipo antimônio pentavalente são de primeira linha, contudo está associado a altos índices de cardiotoxicidade, resistência, toxicidade pancreática e cirrose. A anfotericina B, além da forma lipídica, sugere-se como de segundo linha (Pradhan *et al.*, 2021).

Evidentemente pacientes imunocomprometidos poderão retroceder seu quadro clínico rapidamente, com altos riscos de falhas, recidivas, dessa forma, requer cautela e experiência na área para evitar erros e toxicidades no tratamento. Importante o tratamento para pacientes portadores de LV ou coinfectados LV/HIV seja em sua maioria no ambiente hospitalar, para caso necessário, haja intervenções necessárias e impeça uma letalidade ocasionada pela doença. Existe uma eficácia da Anfotericina B lipossomal para o tratamento da LV em pacientes coinfectados com HIV, mostrando 83,8% de melhora clínica, além de ser imprescindível fazer o bom acompanhamento da função renal do paciente para evitar seu comprometimento (OPAS, 2022).

Usualmente se utiliza fármacos antileishmânicos, antimoniais pentavalentes, de modo que possuem altos índices de toxicidades principalmente para pacientes coinfectados pelo HIV. Apesar da toxicidade ser comum a essas enfermidades, faz-se necessário uma terapia combinada, juntamente com variados regimes medicamentosos (OMS, 2022).

A baixa contagem de células TCD4+ influencia para a recaída em casos de pacientes LV/HIV, de modo que as recaídas de sintomas serão mais frequentes e em intervalos menores (OMS, 2022).

### **3.7 Medidas de controle da leishmaniose visceral**

Para diminuir a proliferação do vetor transmissor da LV, o saneamento ambiental, a limpeza de quintais, terrenos e praças públicas são medidas que contribuem para o combate dos criadouros de vetores de LV, assim como a eliminação de resíduos orgânicos em locais adequados, a eliminação de fonte de umidade e o ato de evitar a permanência de animais domésticos dentro de casa também são medidas profiláticas (OMS, 2016).

Para a prevenção da LV deve-se usar medidas de controle tanto individual, quanto coletivo. É significativo o uso de repelente em ambientes onde se expõe a possíveis vetores; assim como a utilização de mosquiteiros, telar portas e janelas; cuidar de forma geral os animais domésticos distantes do intradomicílio na parte da noite, com intenção de diminuir afinidade dos flebotomíneos (OMS, 2016). Execução de exames sorológicos para LV em casos de



doações caninas, uso de telas em canis, uso de coleiras com deltametrina a 4% (OMS, 2022), também são medidas de controle consideráveis.

No que tange o controle efetivo dessa epidemia de forma efetiva, as estratégias estão centralizadas no diagnóstico, tratamento precoce em humanos e diminuição de vetores e eliminação dos locais de reservatórios dos flebotômíneos por meio da educação em saúde. Para o controle do reservatório canino, é recomendado em animais soropositivos ou parasitológico positivos, a eutanásia, de forma que, segundo a Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária, dispõe métodos e processos de eutanásia em animais de responsabilidade exclusiva do médico veterinário (Brasil, 2016).

De acordo com cada classificação dos municípios, as recomendações diferenciam entre si levando em consideração a situação epidemiológica e entomológica do município. Municípios sem transmissão o mais recomendado é focar na vigilância entomológica e no reservatório doméstico, através do levantamento anual entomológico e de amostras sorológicas representativas da população, além de medidas de controle ambiental e de promoção da saúde. Em casos de municípios em situação de surto, é aconselhável a elaboração de uma investigação entomológica, eutanásia em cães sororreagentes. Em municípios com transmissão esporádicas, além das ações aconselhadas para os municípios silenciosos, é recomendável a eutanásia dos cães sororreagentes, além do monitoramento de casos LV em humanos. Municípios com transmissão moderada e intensa, além das ações proposto para os demais municípios (silenciosos e com transmissão esporádica), também devem fazer o controle químico vetorial e monitoramento de insetos, realizando através de ciclos anuais a aplicação de inseticidas (Brasil, 2016).

O SINAN registra dados de LV de forma compulsória fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com a finalidade de transmitir, coletar e disseminar dados gerados frequentemente através do Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas do governo de modo que irá contribuir para análises objetivas da situação sanitária e epidemiológica pública da população (OMS, 2014).

### **3.8 Vírus da imunodeficiência humana**

O HIV faz parte da família *Retroviridae*, com duas subfamílias, *Orthoretrovirinae* e *Spumaretrovirinae*. Esta última subfamília contém o gênero *Spumavirus*, enquanto *Orthoretrovirinae* possui 6 gêneros, *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus* e *Lentivirus* (Brasil, 2013).

Classificado na subfamília *Lentiviridae*, o vírus HIV é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, além de ser uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST). O retrovírus estudado detém um período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas e o seu primeiro alvo são as células imunes, abrangendo linfócitos TCD4+ e macrófagos. A AIDS é uma doença ocasionada a partir da infecção do vírus HIV, o qual gera uma cadeia de reações celulares e ataca principalmente o sistema imunológico, deixando o indivíduo imunossuprimido (Zila *et al.*, 2021; Zayas; Mamede, 2022; Brasil, 2023).

Classificado na subfamília *Lentiviridae*, o vírus HIV é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, além de ser uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST). Detém período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas, obtendo seu primeiro alvo as células imunes, abrangendo linfócitos TCD4+ e macrófagos. A aids é ocasionada através da infecção do HIV, gerando uma cadeia de reações celulares, atacando principalmente o sistema imune, deixando o indivíduo imunossuprimido (Brasil, 2023; Zila *et al.*, 2021; Zayas; Mamede, 2022).

Uma vez que o vírus HIV-1 entra na célula, faz transcrição reversa do seu genoma, integra no seu hospedeiro, e dessa forma todas as proteínas estruturais e reguladoras são transcritas e traduzidas. Sua principal célula-alvo é o linfócito TCD4+, de forma que se ligará ao receptor CD4 e co-receptor CC-quimiocina receptor 5 (CCR5)5. Em conjunto com o genoma viral, as proteínas formam um novo vírion, que germina da célula hospedeira e amadurece em um novo vírion infeccioso (Mclaren; Fellay, 2021; Krebs; Mendonça; Zhang, 2022). Na infecção contra o HIV-1, a imunidade dependerá majoritariamente das células TCD8+, também conhecidas como linfócitos T citotóxicos (CTL). Acontece excessivas replicações do HIV, resultando em uma alta concentração plasmática viral, medida em cópias do genoma do RNA do HIV-1, de modo que em parte é controlada pela resposta específica das células TCD8+ (Mclaren; Fellay, 2021).

O capsídeo do HIV-1 tem estrutura em formato de cone com geometria de fulereno com 120 por 60nm. O revestimento do capsídeo abrange duas cópias do RNA de fita simples associado em um complexo de replicação transcriptase reversa e integrase. Após a passagem ao citoplasma, a replicação viral sofre transcrição reversa do RNA em DNA de fita dupla. Em seguida, o genoma é transportado para o núcleo da célula, onde se integrará a célula hospedeira (Zila *et al.*, 2021).

Globalmente, por volta de 37,7 milhões de pessoas estavam convivendo com HIV até o final do ano de 2020, mesmo que a incidência de novas infecções por HIV esteja reduzindo de forma mundial, supõe-se um alarmante número de 1,5 milhão de pessoas que foram

infectados em 2020 (Zayas; Mamede, 2022). No Brasil, foram notificados 434.803 casos de HIV de 2007 a 2022 no Sinan e em, 2021, houve 40.880 novos casos diagnosticados (BRASIL, 2022).

A Aids foi validada em 1981, entretanto atualmente é considerada uma epidemia em constante expansão de largas proporções. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas e Organização Mundial da Saúde em HIV/Aids (UNAIDS), em 2022, estima-se que 39 milhões de pessoas globalmente vivem com HIV/Aids, sendo 1,5 milhão de crianças entre 0 a 14 anos, 37,5 milhões de adultos entre 15 anos ou mais, além disso 53% de todas as pessoas vivendo com HIV/Aids eram mulheres e meninas (BRASIL, 2013; UNAIDS, 2022). Em mais de 90% dos casos de infecção pelo HIV ocorre através da transmissão sexual, dessa forma, principalmente em países em desenvolvimento essas infecções acontecem por contato heterossexual (BRASIL, 2013).

No Brasil, o primeiro caso de AIDS ocorreu em 1980. Em 1998, houve uma ascensão da doença, momento em que foram registrados 28.869 casos. No ano seguinte, houve uma queda no número de casos e, no ano 2000, uma incidência com 36.590 casos foram notificados (BRASIL, 2013; SINAN, 2022).

### **3.9 Coinfecção da leishmaniose visceral e do vírus da imunodeficiência humana**

A associação entre HIV e LV está constantemente interligada aos agravos causados aos sintomas de LV, causando complicações, geralmente de modo agressivo estando associada ao aumento de letalidades entre LV/HIV. A nível celular existe uma interação entre LV/HIV, que é responsável por prejudicar a infecção do patógeno, de modo que macrófagos e células dendríticas participam dessas interações. O número de pacientes coinfectados LV/HIV cresce no Brasil, com taxa de letalidade três vezes maior comparada LV de forma sem associação com HIV (Machado *et al.*, 2021; Camargo Júnior *et al.*, 2023).

A capacidade do sistema imunológico de pacientes coinfectados LV/HIV pode ser comprometida, o que pode facilitar a reativação da infecção latente por *Leishmania*, prejudicando a resposta terapêutica e aumentando a probabilidade de recidiva após a terapia (Camargo Júnior *et al.*, 2023).

O primeiro relato de caso de coinfecção LV/HIV ocorreu no Sul da Europa e atualmente têm relatos em 45 países, sendo evidenciado crescente casos no Brasil, Etiópia e Índia. Recentemente, estudos demonstraram que a coinfecção LV/HIV tem prevalência em homens adultos, gestantes e crianças Na maioria das ocorrências acontece ativação de uma infecção latente que se manifesta clinicamente à medida que a imunossupressão avança e o parasito *L.*

*infantum* ultrapassa a capacidade de controle do sistema imunológico do hospedeiro (Henn *et al.*, 2018, Camargo Júnior *et al.*, 2023).

A LV é considerada uma infecção oportunista para pessoas soropositivas. Indivíduos com HIV que residem em áreas endêmicas de LV tem alto risco de infecção por *Leishmania* comparados ao soronegativos. Quando a LV ocorre em pessoas infectadas pelo HIV, o prognóstico geralmente é desfavorável, levando a uma alta taxa de mortalidade. No Brasil, em razão da alta prevalência da coinfeção LV/HIV, o teste para *Leishmania* deve ser intensamente recomendada para todos os indivíduos soropositivos. Além disso, houve um constante aumento nos casos de coinfeção LV/HIV. Atualmente, cerca de 40% dos pacientes portadores de LV não contém sorologia positiva ao HIV (Lindoso *et al.*, 2018, Guedes *et al.*, 2020).

Pacientes coinfectados LV/HIV possuem a capacidade de desenvolver a doença de modo expandido, com alta taxa de recaída e mortalidade. O tratamento antirretroviral irá diminuir a progressão da doença, retardar as recaídas e aumentar a expectativa de vida. Os principais fatores de riscos são baixas condições socioeconômicas, desnutrição, mobilidade urbana, mudanças ambientais e climáticas (OMS, 2023).

A coinfeção LV/HIV vem sendo estudada nos estados do Pará, Alagoas e Piauí, de forma que o primeiro foi notificado 1.171 casos durante o período de 2006 a 2016, a maioria dos casos foram relatados em crianças de 1 a 4 anos (27,2%), indivíduos com 20 a 34 anos (13,9%), pessoas com 35 a 49 (13,7%), e idades entre 50 a 64 anos (11,5%). Além disso, 59,9% dos casos estudados era do sexo masculino e 40,1% era feminino (Camargo Júnior *et al.*, 2023).

No estudo realizado em Alagoas, foram notificados 503 casos de LV durante o período de 2009 a 2019, sendo 77,8% dos casos corresponderam ao sexo masculino, enquanto 22,2% ao sexo feminino. Ainda neste estudo, os coinfectados analfabetos ou tinham como escolaridade o ensino fundamental incompleto, corresponderam a 48,1%. Além disso, a faixa etária com maior prevalência em coinfectados LV/HIV foi de 20 a 39 anos com 63% dos casos notificados, acompanhados pelos indivíduos de 40 a 59 anos com 26% dos casos (Lira; Calado; Oliveira; 2020). Entretanto, na pesquisa feita no Piauí, foram notificados 296 casos de coinfectados LV/HIV nos anos de 2007-2019, em que a maioria dos casos decorreu em zona urbana com 1.588 casos, tem prevalência do sexo masculino correspondendo 241 dos casos (81%) e a faixa etária com maior número de notificações LV/HIV foi de 20-39 anos com 163 dos casos notificados (55%) (Silva *et al.*, 2021).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

O estudo epidemiológico realizado foi do tipo descritivo, retrospectivo, analítico, baseado em dados registrados no DATASUS, no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN), com a análise de casos confirmados de LV com coinfeção por HIV no Brasil, na série temporal 2018 a 2022.

### **4.2. Coleta e análise estatística dos dados**

Foram coletados dados referentes aos casos confirmados de LV-HIV no Brasil. As variáveis analisadas foram: ano de notificação, ano do primeiro sintoma, UF de infecção, zona de residência, sexo, idade, escolaridade, etnia, se gestante ou não, e evolução clínica (cura, abandono, óbito por LV, óbito por outra causa e transferência).

Foram calculados percentuais simples e o coeficiente de prevalência: (número de casos da doença x  $10^n$  / população local do mesmo período) como indicador de morbidade. Para o cálculo da média do coeficiente de prevalência foi utilizada o número total da população registrada no último censo IBGE, sendo calculadas as taxas por ano e obtendo-se a média do período (OPAS, 2021).

Para avaliar a associação entre as variáveis foi usado o teste de Qui-quadrado de Independência, com análise de resíduos ajustados, sendo considerados  $p < 0,05$ , estatisticamente significativos. As análises foram realizadas no programa SPSS Statistic® v.13.0. Os gráficos no Microsoft Office Excel® 2019.

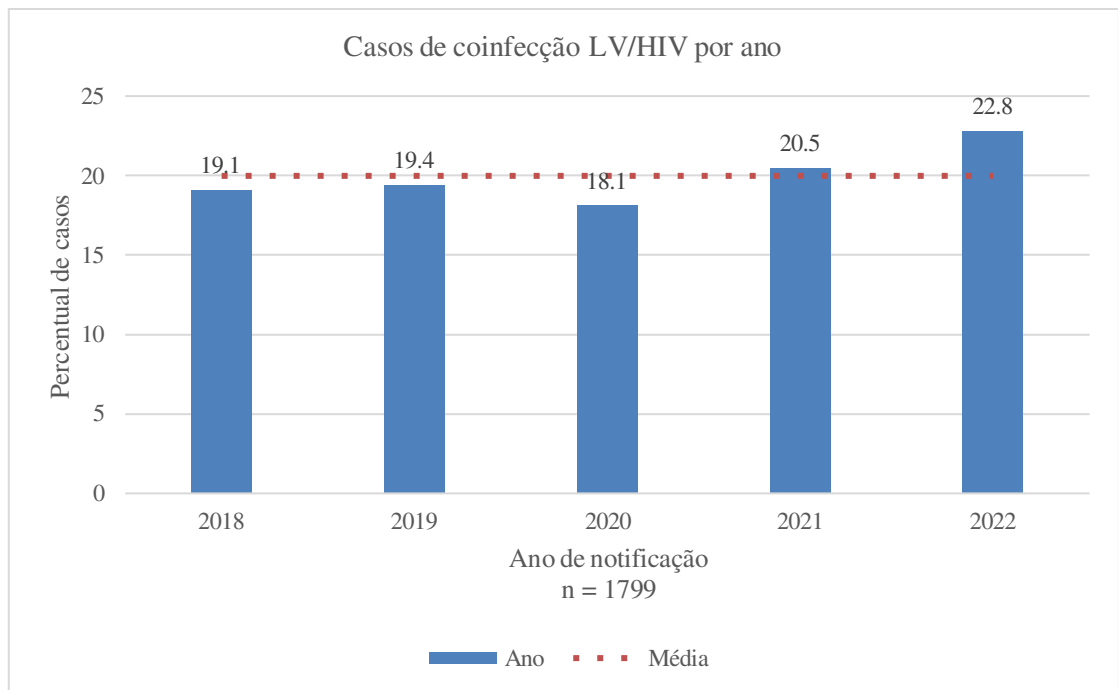
### **4.3 Diretrizes Éticas**

Em virtude de os dados serem públicos, provenientes do Ministério da Saúde, sem identificação pessoal e configurando caráter secundário, não há previsão legal para submissão da pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2022).

## 5. RESULTADOS

No período de 2018 a 2022 foram notificados o total de 1.799 casos por coinfeção LV/HIV no Brasil. O gráfico 1 indica o percentual de casos por ano de notificação, constatando uma estabilidade no período analisado (2018-2022).

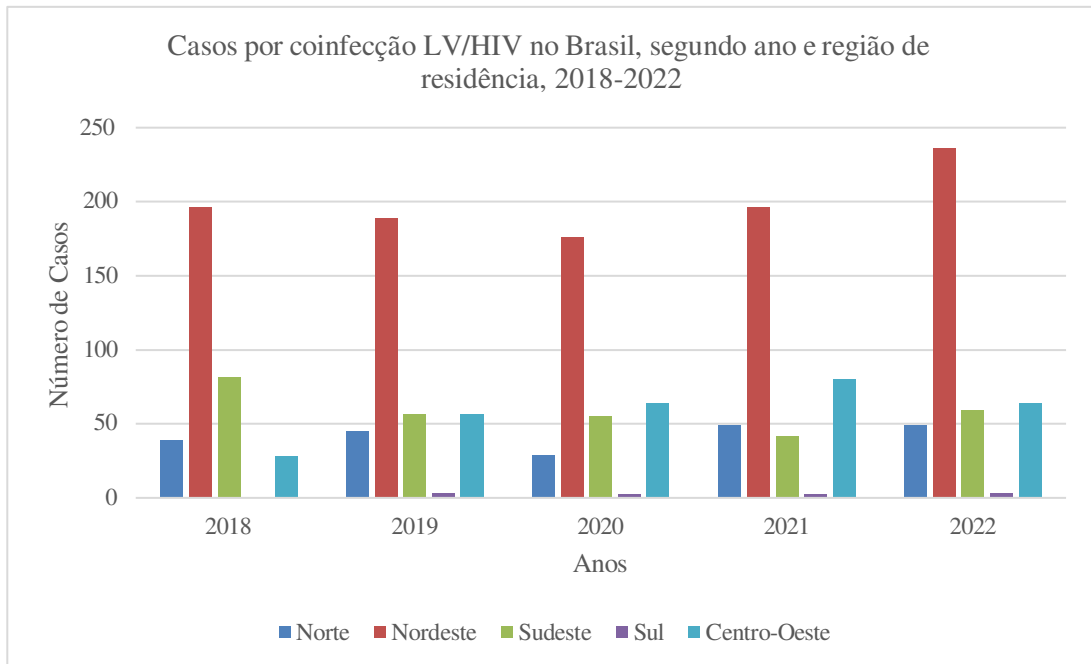
**Gráfico 1 - Percentual de casos de coinfeção LV/HIV no Brasil, por ano de notificação, 2018-2022**



**Fonte:** Autoria própria, 2023.

Do número total estudado, cerca de 55,2% dos casos de coinfeção eram oriundos apenas da região Nordeste. No Brasil, houve um destaque no ano de 2022 com um maior número de casos (n=236) representando 13,2%. O gráfico 2 indica o número de casos por ano de notificações referente a região de residência.

**Gráfico 2 - Casos de coinfeção LV/HIV no Brasil, por ano de notificação e região de residência, 2018 a 2022.**



**Fonte:** Autoria própria, 2023.

A partir do número total de casos de coinfeção de LV/HIV (1.799), a análise da classificação por sexo prevaleceu no masculino (78,4%) e na faixa etária 20-59 anos (71,4%). Avaliando a associação sexo por faixa etária, observou-se associação positiva entre os infectados do sexo masculino e a faixa etária adulta 20-59 anos, além de infectados do sexo feminino com a faixa etária de 0-9 anos e 10-19 anos. Ademais, foi observado associação positiva em infectados do sexo feminino <60 anos ( $p=0,001$ ) (Tabela 1).

Do total de 1.411 notificações, 1.160 possuíam registro de nível de escolaridade, sendo a de baixa escolaridade a mais frequente (71,3%) ( $p= 0,001$ ). Esse dado se mostrou prevalente tanto para o sexo masculino (77,9%), quanto para o sexo feminino (22,1%).

Verificou-se na classificação etnia e coinfectados LV/HIV, que pretos/pardos apresentaram maior percentual (87,5%), enquanto a etnia branca foi 12,0%, amarela 0,3% e indígena 0,2%. Além disso, 171 casos foram considerados ignorados.

Tabela 1 - Casos por coinfeção LV/HIV por sexo e faixa etária no Brasil, 2018-2022.

Faixa Etária	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
0-9	29	51,8	27+	48,2	56	100
10-19	27	64,3	15+	35,7	42	100
20-59	1285+	80,2	318	19,8	1603	100
<60	70	71,4	28+	28,6	98	100
Valor p	0,001					

+ Associação positiva - teste qui-quadrado;

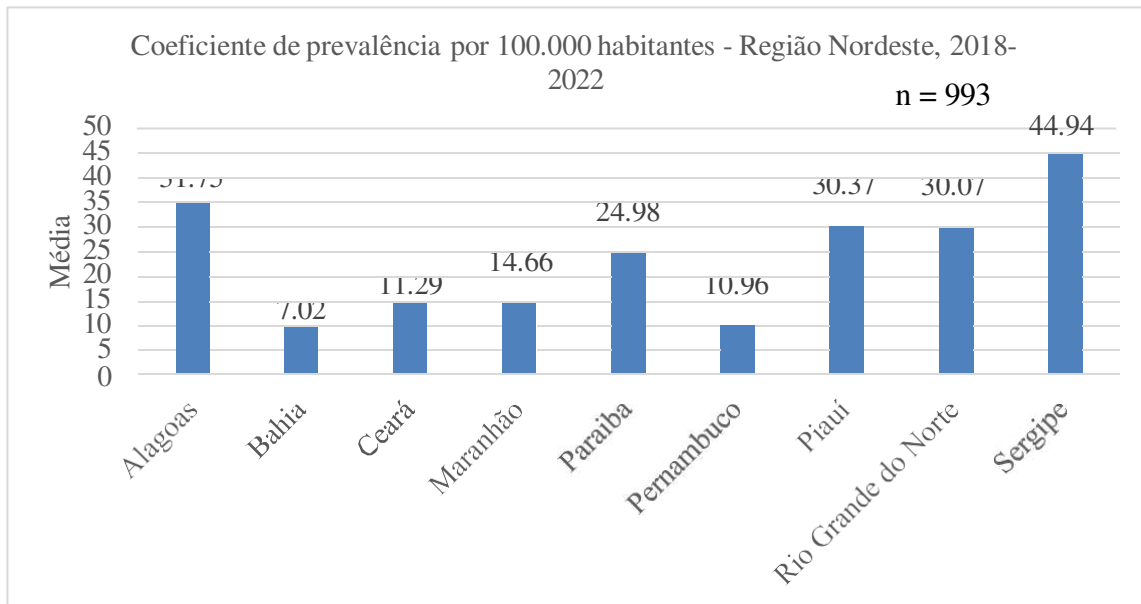
**Fonte:** Autoria própria, 2023

Em um total de 1.087 notificações, 27 (2,4%) eram de gestantes com coinfeção LV/HIV, os casos sendo distribuídas em 1º, 2º e 3º trimestre de idade gestacional. 11.171 casos de gestante LV/HIV não se aplicavam e 114 foram considerados casos ignorados.

Ao avaliar o coeficiente de prevalência na série temporal 2018-2022 no Brasil, a região Nordeste mostrou uma maior média de prevalência de 44,94 casos por 100.000 habitantes e Sergipe com a maior taxa de infecção (Gráfico 3). O Sudeste apresentou 7,64 sendo a menor taxa de prevalência entre as regiões brasileiras e o Espírito Santo com a maior taxa dentro dessa região (Gráfico 4). A segunda maior prevalência foi observada na região Norte com média de 33,16, sendo Roraima o estado com maior taxa de infecção (Gráfico 5). Por último, a região Centro-Oeste obteve uma prevalência de 10,59 com o estado de Mato Grosso do Sul com maior taxa de infecção (Gráfico 6). Vale salientar que a região Sul não obteve dados suficiente para gerar o cálculo de prevalência.

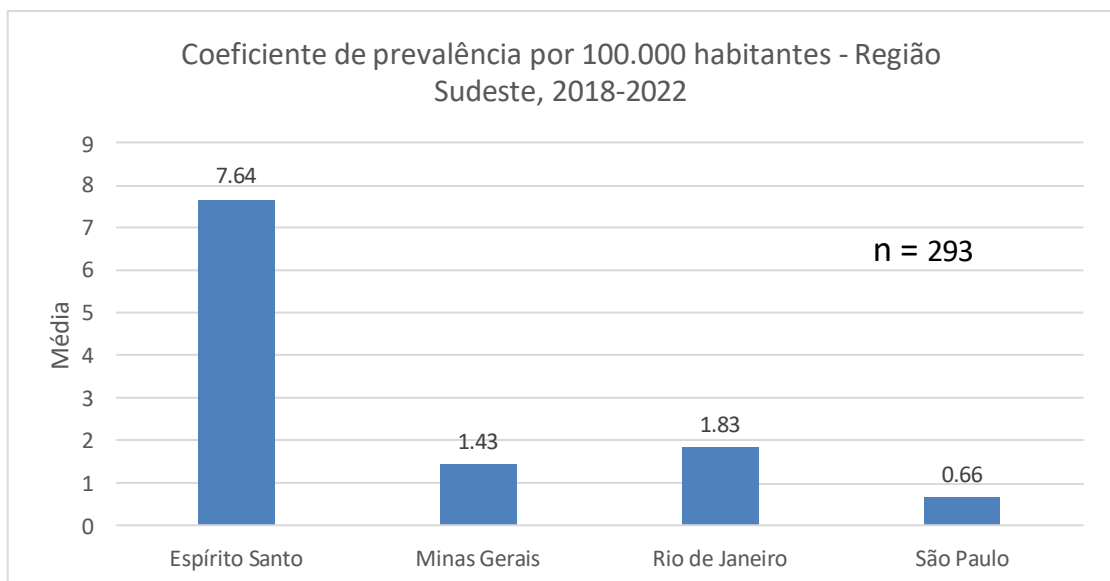


**Gráfico 3 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Nordeste brasileiro, 2018-2022.**



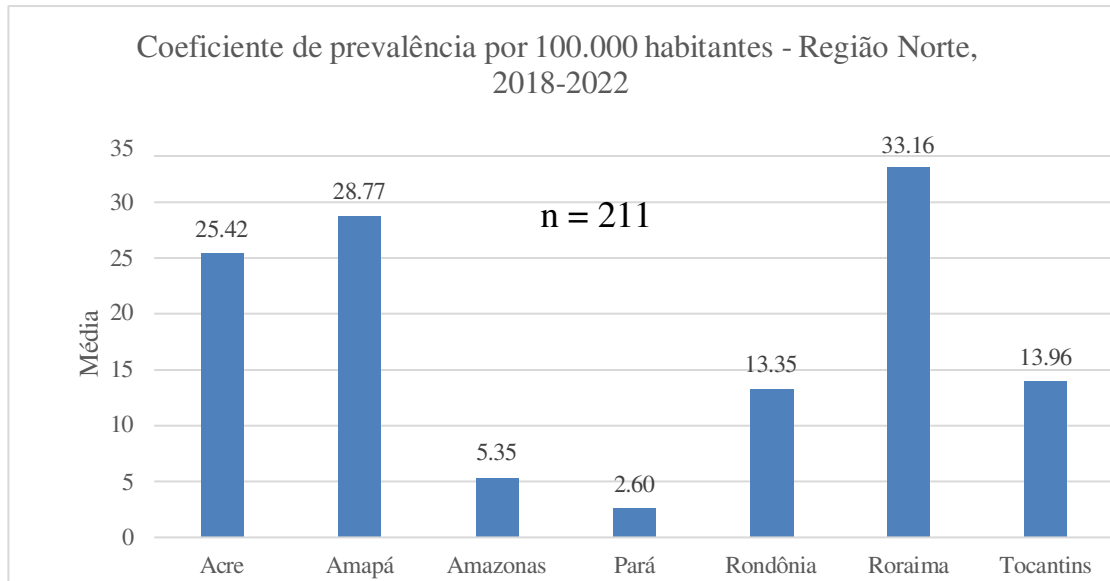
Fonte: Autoria própria, 2023.

**Gráfico 4 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Sudeste brasileiro, 2018-2022.**



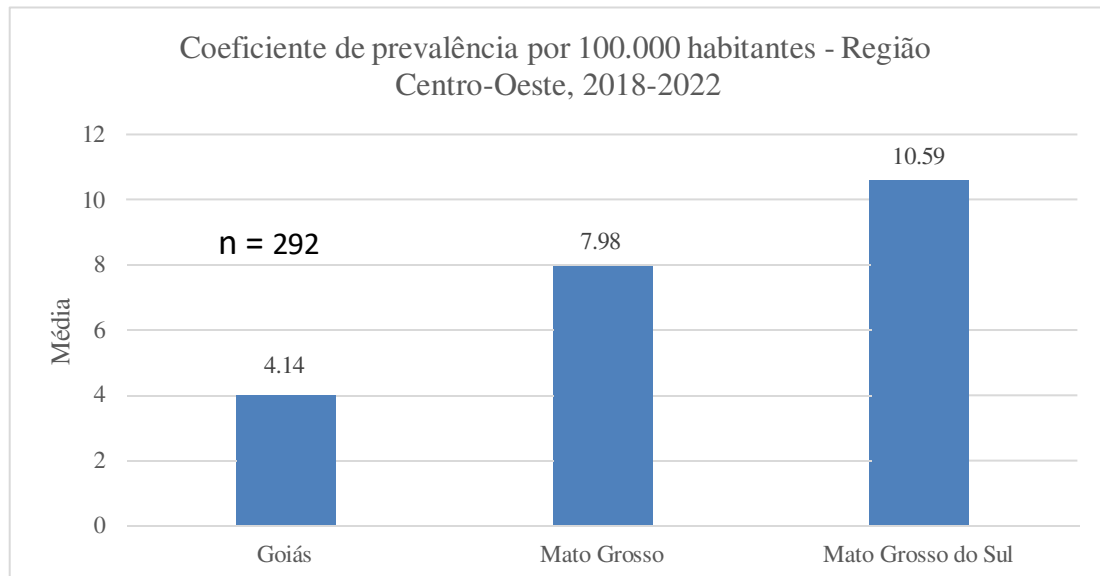
Fonte: Autoria própria, 2023.

**Gráfico 5 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Norte brasileiro, 2018-2022.**



Fonte: Autoria própria, 2023.

**Gráfico 6 - Coeficiente de prevalência por 100.000 habitantes de casos por coinfeção LV/HIV no Centro-Oeste brasileiro, 2018-2022.**



Fonte: Autoria própria, 2023

Do número total (1.799), 463 tinham registro sobre a zona de moradia, sendo 86,0 % residentes da zona urbana. Ao avaliar a zona através das regiões brasileiras, residentes de zonas urbanas/periurbanas foram mais afetados. Entretanto, 84,6% das notificações registradas em zona rural advém da região nordeste, em sequência do Norte (15,4%). Avaliando a associação entre zona, pelas regiões Norte e Nordeste, não se observou associação estatística entre as variáveis ( $p=0,596$ ).

Sobre a evolução clínica da coinfeção LV/HIV, 1.589 casos houve registro. Destes, 76,2% evoluíram para cura da LV, 2,6% abandonaram o tratamento, 8,9% evoluíram para óbito por LV, enquanto 8,4% foram a óbito por outras causas, e 3,8% realizaram transferência. Vale destacar que em 9,3% dos casos, a informação relacionada à evolução clínica se encontrava ignorada ou em branco.

Além disso, 76,8% do sexo masculino e 74,2% do sexo feminino evoluíram para cura. Quanto ao abandono de tratamento e óbito por LV, cabe registrar que 76,2% eram do sexo masculino e 73,9% do sexo feminino.

## 6. DISCUSSÃO

No período analisado, foi observado maior número de notificações em 2022, enquanto o ano de 2020 obteve o menor registro. Entretanto, essa oscilação apresentou-se pequena ao longo dos cinco anos, podendo ser perceptível a tendência à estabilidade. A constância do número de casos ao longo dos anos é motivo de inquietação e impõe a necessidade de rever as estratégias de controle para ambas as infecções.

A região Nordeste obteve o maior número de casos confirmados de coinfeção LV/HIV. Isso se justifica por ser uma área historicamente endêmica, com algumas regiões tendo altos índices de pobreza, populações socioeconomicamente vulneráveis às doenças negligenciadas, à exemplo de LV. Além disso, todos os estados do Nordeste, apresentam um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) menor que o nacional, o que evidencia ainda mais a vulnerabilidade dessa população à infecção pelo protozoário (Leite *et al.*, 2021, IBGE, 2022).

Em meados da década de 80 houve uma modificação epidemiológica significativa no Nordeste. A LV antes considerada como doença abrangente em áreas rurais, passou a ter um perfil urbano e periurbano. Essa urbanização da LV é explicada pelo processo migratório para as cidades, aliadas a falta de planejamento urbano, o que conseqüentemente acarretou na construção inadequada em regiões periféricas próximas às florestas, onde tanto o vetor quanto o hospedeiro natural da doença coexistem (Santos *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2018a; Machado *et al.*, 2021).

A LV tem antecedentes de alta incidência no interior do Nordeste devido a influências climáticas e socioeconômicas. As regiões do Nordeste com apresentação de maior risco de transmissão pelo HIV estão situadas nas proximidades da costa brasileira e estão ligadas à transmissão sexual, com indícios de que essa situação pode ser agravada pelo fenômeno do “turismo sexual” (Machado *et al.*, 2021).

A região Norte e outras regiões possuem forte influência através da emigração de nordestinos. Isso pode estar relacionado com o surgimento e focos desconhecidos. A LV é uma questão sanitária preocupante no Nordeste, a emigração proveniente dessa região amplia sua relevância em outras partes do Brasil (Benchimol *et al.*, 2019). Questões ambientais e climáticas possuem bastante interferência, de modo que a região Norte é caracterizada pelo clima tropical úmido, retratada pelo clima equatorial chuvoso. O aumento da temperatura está ligado ao incremento na quantidade de flebotomíneos, o que gera um crescimento no contato entre vetor e hospedeiro, promovendo uma maior propagação da doença, além de intensificar

sua atividade. Isso leva a um aumento na carga parasitária no vetor devido ao maior número de repasto sanguíneos e à eficácia do mosquito-palha (Dias; Valente; Fernandes, 2020; Graepp-Fontoura *et al.*, 2020).

As regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste possuem maiores necessidades de intervenção. O fato de obterem os maiores índices de prevalência, reflete obstáculos socioambientais, desnutrição, pobreza, fatores climáticos e ambientais (Graepp-Fontoura *et al.*, 2020).

Quanto a faixa etária e classificação por sexo, houve uma maior prevalência em pessoas adultas do sexo masculino, de modo que fatores comportamentais, ambientais e socioeconômicas podem ser influenciadas entre si (Graepp-Fontoura *et al.*, 2020). Além disso, o que pode estar relacionado a uma ascensão do número de casos em homens, seria as variações comportamentais decorrentes da presença de homens em áreas onde há maior probabilidade de ocorrer picadas de flebotomíneos (Luz *et al.*, 2018). Estudo realizado em Sergipe, mostra maior prevalência de coinfeção por LV/HIV em homens, especialmente na faixa etária composta pela população economicamente ativa. Isso pode ocorrer devido ao processo migratório, onde na maioria das vezes os homens são os mais atuantes nos deslocamentos migratórios, sobretudo durante as migrações sazonais em busca de emprego e renda (Santos *et al.*, 2018a).

Apesar das estatísticas terem demonstrado uma maior prevalência da coinfeção LV/HIV em indivíduos adultos, é alarmante observar sua ocorrência em crianças e adolescentes. A transmissão do HIV em crianças ocorre de modo geral de forma vertical, em que geralmente ocorre a negligência do diagnóstico em mulheres HIV positivas e o atraso na execução do pré-natal. Com o surgimento e acesso a terapia antirretroviral, houve avanço nos índices em saúde, diminuindo a frequência de infecções oportunistas e hospitalizações (Mollinar *et al.*, 2020). O aumento de casos de HIV em mulheres leva consequentemente a maior prevalência da transmissão vertical. A LV em crianças é relacionada a pobreza e desnutrição, de modo que segundo estudo realizado no Nordeste, a melhora da saúde intestinal pode interferir na defesa contra patógenos oportunistas, como *Leishmania*. Existem ainda fatores de riscos para desenvolver sintomas de forma grave associados as crianças, como: coinfeção viral e distúrbios neoplásicos (Melo *et al.*, 2016; Lima *et al.*, 2018).

A população adolescente possui risco aumentado de infecção pelo vírus HIV, comparando com público de menor idade. O início precoce da atividade sexual e ausência do uso de preservativos na primeira relação sexual, aumenta a susceptibilidade ao HIV. Fatores como pobreza, baixa escolaridade, violência de gênero, são consideradas fatores de risco para

o aumento do número de casos de Infecções Oportunistas e HIV/AIDS (Silvestrim *et al.*, 2020, Bossonario *et al.*, 2022).

Quanto a escolaridade, notou-se que indivíduos coinfectados LV/HIV analfabetos com baixa escolaridade foram os mais atingidos do sexo masculino. Isso se deve ao fato de que no Brasil, a população é sucessivamente exposta a doenças negligenciadas, desempregos, falta de investimento em serviços de saúde, desinformação, e que regiões onde HIV e LV se sobrepõe por ser áreas de moradia periurbana, assim, possivelmente devido a doença afetar áreas mais pobres (Guedes *et al.*, 2018; Costa *et al.*, 2021). Além disso, os homens estão mais sujeitos a entrar em contato com o flebotomíneo infectado devido suas atividades ocupacionais, como: pecuária, lenha, jardinagem e agricultura; de modo que pode estar possivelmente interligada em lugares com maior exposição ao vetor (Silva *et al.*, 2021b).

Ao referir-se a etnia, a prevalência de pretos/pardos atenta-se ao fato da desigualdade social e racial entre os grupos raciais, de modo que a população de pretos/pardos corresponde a grande parte da população brasileira se declarando ser “preto” ou “pardo”. Historicamente, a população negra possui as classes sociais mais pobres e de condições mais precárias socialmente (Damasceno; Zanello, 2018). Isso corrobora ao fato dessa população ficar mais susceptível a doenças negligenciadas. Além disso, existe o fator dessa variável no preenchimento das notificações do Ministério da Saúde ainda ser desprezado pelos profissionais responsáveis (Costa *et al.*, 2021).

Roraima foi o estado com maior coeficiente de prevalência no Norte brasileiro. Um estudo realizado nesse estado, destacou o município de Uiramutã com elevada taxa de novos casos de LV no Brasil. Isso ocorre devido ao município possuir relevo de serras e lavrados com padrão ecológico habitual da LV. Todavia, o ciclo do parasito também pode ocorrer em lugares de transição de floresta e lavrado, referente a intensa migração dos indígenas para fora das suas reservas. Pode-se notar esse aspecto entre os Yanomamis, Ingaricós e Macuxis, este último sendo o predominante em casos de LV. É importante ainda enfatizar que a inserção e a intensa atividade dos garimpos nessas áreas, influenciou indiretamente, de modo que promoveu uma intensa imigração de nordestinos oriundos de áreas endêmicas da doença. Ainda se observou no ano de 2016 um aumento significativo nos registros de casos de LV no município de Uiramutã e Pacaraima em Roraima. Conjuntamente a isso, sucedeu alta imigração venezuelana e indígenas por motivos de crise humanitária e econômica de seu país de origem, e isso justifica pelo fato desses municípios delimitar fronteira com a Venezuela (Benedetti; Pezente, 2020).

No sudeste do país houve prevalência no estado do Espírito Santo. Nesse estado a LV é endêmica em 10 municípios e o vetor *Lu. longipalpis* está presente em outros oito municípios.

As condições climáticas no Espírito Santo que permitem a presença do vetor *Lu. longipalpis*, foram áreas com climas quentes e secos, preferencialmente com altitudes não maior do que 500m e a existência de afloramentos rochosos. A sazonalidade da temperatura influencia, de forma que *Lu. longipalpis* é encontrado em áreas caracterizadas por um clima quente com uma variação de temperatura limitada ao longo do ano (Del Carro *et al.*, 2020).

A maior prevalência encontrada na região Centro-Oeste foi no Mato Grosso do Sul, podendo ser explicada pela construção de uma ferrovia originária na Bolívia, que segundo dados epidemiológicos, ofereceram condições ecológicas, devido as intervenções antrópicas, para assegurarem a existência do parasito no estado. Como resultado, ocorreu a urbanização da LV e houve mudanças comportamentais do vetor advindas de modificações socioambientais. O processo migratório resultou na transferência da população tanto humana quanto caninas das zonas rurais, onde a doença era comum, para áreas urbanas (Oliveira; Moreira, 2021).

A evolução clínica predominante dos casos de coinfeção LV/HIV foi a cura de LV, onde esse fato demonstra a importância do diagnóstico prévio e tratamento adequado, uma vez que quando implementados a tempo, têm o potencial de diminuir a gravidade e a taxa de fatalidade dessa enfermidade. Tanto LV quanto HIV têm a capacidade de invadir e se reproduzir nas células linfóides, o que consequentemente resulta em um aumento na replicação do vírus e do parasita. Esse processo favorece o progresso clínico de ambas as enfermidades (Machado *et al.*, 2021).

Foi observado abandono de tratamento, sendo esse comportamento mais prevalente em homens. Esse comportamento pode ser explicado pelo obstáculo da aceitação diante do diagnóstico positivo por HIV. O abandono de tratamento reflete no número de óbitos por LV, que obviamente também foi maior na população masculina. Indivíduos com HIV enfrentam alto risco de agravamento de LV, difíceis de controlar e gerenciar. Além disso, indivíduos coinfectados sofrem interação *Leishmania* e HIV à nível celular entre macrófagos e células dendríticas, o que leva a replicação do vírus e aos desdobramentos clínicos da AIDS. A LV possui a capacidade de influenciar a evolução da infecção pelo HIV, e a imunodeficiência provocada através do vírus é considerada um fator favorecedor a progressão de LV. Portanto, a gravidade da manifestação clínica, a resposta ao tratamento, o curso da doença e as perspectivas de recuperação estão intimamente relacionados com o estado imunológico do paciente, que é avaliado por meio da contagem de linfócitos TCD4+. A imunossupressão decorrente da infecção pelo HIV acelera a progressão da doença por LV, uma vez que a resposta imunológica deficiente torna o paciente mais vulnerável à infecção por *Leishmania*. Esse cenário pode aumentar a propensão desses pacientes a experimentarem desfechos negativos,

como falha no tratamento, abandono do tratamento, perda de acompanhamento e, em alguns casos, óbito (Santos *et al.*, 2018a, Rodrigues *et al.*, 2019).

Portanto, a coinfeção é razão de inquietação, requer a investigação de modo minucioso com monitoramento apropriado e constante. A decisão de utilizar derivados antimoniais como abordagem terapêutica está diretamente associada à seriedade da progressão clínica e ao aumento da taxa de mortalidade (Lindoso *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2021).



## 7. CONCLUSÃO

Os casos de LV/HIV no Brasil apresentaram estabilidade ao longo da série temporal analisada. A região Nordeste obteve o maior índice de prevalência, seguida do Norte, Centro-Oeste e Sudeste.

Quanto ao perfil dos infectados prevaleceu os adultos do sexo masculino com faixa etária entre 20-59 anos, analfabetos/baixa escolaridade, pretos/pardos. Observou-se a presença de gestantes coinfetadas. A maioria eram residentes em zonas urbanas/periurbanas, no entanto aqueles de zona rural, a maioria eram do Nordeste. Do total, 76,2% evoluíram para a cura por LV, entretanto, 8,9% progrediu para óbito por LV.

Sugere-se o diagnóstico tanto clínico quanto laboratorial seja realizado por protocolos especializados para pacientes coinfetados LV/HIV, e assim tenham um tratamento correto e personalizado.

Além disso, o treinamento recorrente para os profissionais de saúde na realização de notificações no SINAN e o auxílio de uma equipe multiprofissional para o controle das enfermidades.

## REFERÊNCIAS

- ARUMUGAM, S.; SCORZA, B. M.; PETERSEN, C. Visceral Leishmaniasis and the Skin: Dermal Parasite Transmission to Sand Flies. **Pathogens**, v. 11, n. 6, p. 1-13, 2022.
- AYRES, E. C. B. S.; DIAS, A. F. L.; MONTEIRO, B. R. G.; PAZZINI, S. S.; BARBOSA, M. E. C.; SILVA, E. B.; MACEDO, L. F. C.; SOUSA, V. R. F.; DUTRA, V.; NAKAZATO, L.; ALMEIDA, A. B. P. F. Clinical and parasitological impact of short-term treatment using miltefosine and allopurinol monotherapy or combination therapy in canine visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 31, n. 3, p. 1-10, 2022.
- BENCHIMOL, J. L.; GUALANDI, F. C.; BARRETO, D. C. S.; PINHEIRO, L. A. Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 14, n. 2, p. 611-626, 2019.
- BENEDETTI, M. S. G.; PEZENTE, L. G. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral no extremo Norte do Brasil. **Brazilian Journal of health Review**, v.3, n. 5, p. 14203-14226, 2020.
- BOSSONARIO, P. A.; FERREIRA, M. R. L.; ANDRADE, R. L. P.; SOUSA, K. D. L.; BONFIM, R. O.; SAITA, N. M.; MONROE, A. A. Fatores de risco à infecção pelo HIV entre adolescentes e jovens: revisão sistemática. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 30, p. 1-12, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – módulo 9: Infecções Virais. Brasília: Anvisa, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/modulo-9-infecoes-virais> Acessado em 01 de agosto de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. Departamento de informática do SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def> . Acessado em 20 de março de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Leishmaniose. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/leishmaniose-2/> . Acessado em: 14 de março de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – HIV/AIDS 2022. Disponível em: [Boletim Epidemiológico de HIV/Aids - Número Especial | dez 2022 — Ministério da Saúde \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/publicacoes/epidemiologia-prevencao-controle/novo-boletim-epidemiologico-hiv-aids-2022). Acessado em 22 de março de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília, DF. 2022. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed\\_rev\\_atual.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf) . Acessado em 13 de março de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Aula – Diagnóstico HIV, 2014. Disponível em: [https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22163/mod\\_resource/content/2/HIV%20-%20Manual%20Aula%201\\_SEM.pdf](https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22163/mod_resource/content/2/HIV%20-%20Manual%20Aula%201_SEM.pdf) . Acessado em 22 de março de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em adultos e crianças. Brasília, DF. 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual\\_tecnico\\_hiv\\_27\\_11\\_2018\\_web.pdf](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf) . Acessado em 14 de março de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, ed. 1, Brasília, 2014. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_viscer\\_al\\_1edicao.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viscer_al_1edicao.pdf) . Acessado em 18 de julho de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses: normas técnicas e operacionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_prevencao\\_controle\\_zoonoses.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_prevencao_controle_zoonoses.pdf).

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual do Sistema de Agravos de Notificação – Sinan-Net, versão 5.0, Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/vigilancia/toxicologica/Manual-SinanNet-5.0.pdf> . Acessado em 30 de julho de 2023.

BURZA, S.; CROFT, S.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 18, p. 951-970, 2018.

CAMARGO JÚNIOR, R. N. C.; GOMES, J. S. S.; CARVALHO, M. C. C.; CHALKIDS, H. M.; SILVA, W. C.; SILVA, J. S.; CASTRO, S. R. S.; LIMA NETO, R. C.; MOUTINHO, V. H. P. Visceral Leishmaniasis Associated with HIV Coinfection in Pará, Brazil. **Dovepress**, v. 15, p. 247-255, 2023.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), **Parasitise – Leishmaniasis**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>. Acessado em 25 de julho de 2023.

COSTA, R. K. E.; HOLANDA, E. C.; ANDRADE, S. M.; NASCIMENTO, M. S. V.; SOARES, L. F.; OLIVEIRA, E. H. Coinfecção 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. 1-10, 2021.

CUNHA, M. A.; CELESTE, B. J.; KESPER, N.; FUGIMORI, M.; LAGO, M. M.; IBANES, A. S.; OUKI, L. M.; SIMÕES NETO, E. A.; FONSECA, F. F.; SILVA, M. A. L.; BARBOSA JÚNIOR, W. L.; LINDOSO, J. A. L. Frequency of *Leishmania* spp. Infection among HIV-infected patients living in the urban area in Brazil: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020.

DAMASCENO, D. G.; ZANELLO, V. M. L. Saúde Mental e Racismo Contra Negros: Produção Bibliográfica Brasileira dos Últimos Quinze Anos. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v.38, n.3, p. 450-464, 2018.

DIAS, L. C.; VALENTE, A. M. C.; FERNANDES, L. L. Análise e correlação de variáveis climatológicas com os fenômenos climáticos e a urbanização na Cidade de Belém, no Estado do Pará, região Norte do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. 1-22, 2020.

DEL CARRO, K. B.; LEITE, G. R.; FILHO, A. G. O.; SANTOS, C. B.; PINTO, I. S.; FUX, B.; FALQUETO, A. Assessing geographic and climatic variables to predict the potential distribution of the visceral leishmaniasis vector *Lutzomyia longipalpis* in the state of Espírito Santo, Brazil. **PLoS One**, v. 15, p. 1-14, 2020.

EFSTATHIOUF, A.; SMIRLIS, D. Leishmania Protein Kinases: Important Regulators of the Parasite Life Cycle and Molecular Targets for Treating Leishmaniasis. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 1-22, 2021.

FERREIRA, G. R.; SANTOS-OLIVEIRA, J. R.; SILVA-FREITAS, M. L.; HONDA, M.; COSTA, D. L.; CRUZ, A. M.; COSTA, C. H. N. Biomarkers of disease severity in patients with visceral leishmaniasis co-infected with HIV. **Cytokine**, v. 149, 2022.

FREITAS, A. L. Leishmaniose visceral canina: Revisão. **Pubvet**, v. 16, n.10, p. 1-10, 2022.

GAD, B.; SOLANO-GALLEGO, L. Leishmaniasis. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 52, n. 6, p. 1359-1375, 2022.

GRAEPP-FONTOURA, I.; BARBOSA, D. S.; NASCIMENTO, L. F. C.; FONTOURA, V. M.; FERREIRA, A. G. N.; SANTOS, F. A. A. S.; SOUSA, B. S.; SANTOS, F. S.; SANTOS-NETO, M.; SANTOS, L. H.; ABREU-SILVA, A. L. Epidemiological aspects and spatial patterns of human visceral leishmaniasis in Brazil, **Parasitology**, v. 147, n. 14, p. 1665- 1677, 2020

GOMES, M. P.; BARBOSA, D.; GOMES, A. M. T.; SILVA, G.; SOUZA, F. A.; SILVA, A. L. B. A vivência do preconceito após a revelação da soropositividade para HIV. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, v. 15, p. 47-56, 2021.

GUEDES, D. L.; JUSTO, A. M.; BARBOSA JÚNIOR, W. L.; SILVA, E. D.; AQUINO, S. R.; LIMA JÚNIOR, M. S. C.; MONTARROYOS, U.; BEZERRA, G. S. N.; VIEIRA, A. V. B.; PEREIRA, V. R. A.; MEDEIROS, Z. M. Asymptomatic Leishmania infection in HIV-positive outpatients on antiretroviral therapy in Pernambuco, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2021.

GUEDES, D. L.; ZULMA, M.; SILVA, E. D.; VASCONCELOS, A. V. M.; SILVA, M. S.; SILVA, M. A. L.; ARAÚJO, P. S. R.; MARANDA-FILHO, D. B. Visceral Leishmaniasis in Hospitalized Patients in Pernambuco, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, p. 1541-1546, 2018.

- HENN, G. A. L.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; COLARES, J. K. B.; MENDES, L. P.; SILVEIRA, J. G. C.; LIMA, A. A. F.; AIRES, B. P.; FACANHA, M. C. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults?. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 92-98, 2018.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Brasileiro de 2022. Rio de Janeiro: IBGE, 2022.
- KREBS, A. S.; MENDONÇA, L. M.; ZHANG, P. Structural Analysis of Retrovirus Assembly and Maturation. **Viruses**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2022.
- KUMAR, A.; PANDEY, S. C.; SAMANT, M. A Spotlight on the diagnostic methods of a fatal disease Visceral Leishmaniasis. **Parasite Immunology**, v. 42, n. 10, 2020.
- LEITE, N. C.; GARCIA, J. L.; GONÇALVES, I. M. PERFIL PEIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL NO PERÍODO DE 2007 A 2017, **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 7, n. 4, p. 1-5, 2021.
- LINDOSO, J. A. L.; MOREIRA, C. H. V.; CUNHA, M. A.; QUEIROZ, I. T. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. **Dovepress**, v. 10, p. 193-201, 2018.
- LIMA, I. D.; LIMA, A. L. M.; MENDES-AGUIAR, C. O.; COUTINHO, J. F. V.; WILSON, M. E.; PERSON, R. D.; QUEIROZ, J. W.; JERÔNIMO, S. M. B. Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future, v. 12, n. 3, 2018.
- LIRA, J. L. M.; CALADO, M. F.; OLIVEIRA, L. L. Perfil epidemiológico da coinfeção por HIV e leishmaniose visceral no estado de Alagoas, 2009-2019. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. 1-14, 2020.
- LUZ, J. G. G.; NAVES, D. B.; CARVALHO, A. G.; MEIRA, G. A.; DIAS, J. V. L.; FONTES, C. J. F. Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: na overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, e. 12, p. 1-9, 2018.
- MACHADO, C. A. L.; SEVA, A. P.; SILVA, A. A. F. A.; HORTA, M. C. Epidemiological profile and lethality of visceral leishmaniasis/human immunodeficiency vírus co-infection in na endemic area in Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1-8, 2021.
- MANN, S.; FRASCA, K.; SCHERRER, S.; HENAO-MARTINEZ, A.; NEWMAN, S.; RAMANAN, P.; SUAREZ, J. A. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. **Springer Nature**, v. 8, n. 2, 2021.
- MAXFIELD, L.; CRANE, J. S. **Leishmaniosis**. Statpearls, p. 1-18, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531456/>
- MCLAREN, P. J.; FELLAY, J. HIV-1 and human genetic variation. **Nature reviews genetics**, v. 22, p. 645-657, 2021.

MELO, M.C.; FERRAZ, R. O.; NASCIMENTO, J. L.; DONALISIO, M. R. Incidência e mortalidade por AIDS em crianças e adolescentes: desafios na região sul do Brasil. **Ciência & Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n.12, p. 3889-3898, 2016.

MOLLINAR, A. B. P.; PEREIRA, I. P. C.; ARAÚJO, J. S. F.; SMITH, J. S. R.; GUERRA, M. C. A.; MENDONÇA, M. H. R. Qualidade De Vida De Jovens Vivendo Com Hiv, No Brasil, Por Transmissão Vertical: Uma Revisão De Literatura. **Brazilian Journal of health Review**, v. 3, n. 4, p. 9165-9184, 2020.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde – OPAS/OMS. LEISHMAIOSES - **Informe Epidemiológico das Américas: 2018**. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34857/LeishReport6\\_por.pdf?sequence=5](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5) . Acesso em 20 de março de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde. **Atlas Interativo de Leishmanioses nas Américas – Aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais**, 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54129#:~:text=O%20Atlas%20interativo%20de%20leishmaniose,end%C3%AAmicos%20da%20Regi%C3%A3o%20das%20Am%C3%A9ricas> . Acessado em 04 de julho de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde. Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas, 2022. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56487/9789275725030\\_por.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56487/9789275725030_por.pdf?sequence=4&isAllowed=y) . Acessado em 26 de junho de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde. HIV/aids, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hivaids> . Acessado em 23 de março de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde. **Leishmaniose Visceral**, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-visceral> . Acessado em 21 de março de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde. **Leishmaniasis**, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> Acessado em: 20 de julho de 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização da Saúde. **Leishmaniose**, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose> . Acessado em 20 de julho de 2023.

Pan American Health Organization/ World Health Organization/ Institution Repository for Information Sharing. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas, No. 10 (Dezembro 2021)**. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55386>. Acessado em 21 de março de 2023.

RODRIGUES, G. P.; CAMARGO, M. F. N.; CARVALHO, C. C. F.; NETO, E. B. C.; ANDRADE, N. C.; HANAUER, B.; JÚNIOR, J. C. R. C. VISCERAL LEISHMANIASIS-HIV COINFECTION: A CASE REPORT, **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 4, p. 32-36, 2019.

PRADHAN, S.; SCHWARTZ, R. A.; PATIL, A.; GRABBE, S.; GOLDUST, M. Treatment options for leishmaniasis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 47, n. 3, p. 516-521, 2021.

Programa Conjunto das Nações Unidas (UNAIDS). Estatísticas Globais sobre HIV. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/> . Acessado em 20 de julho de 2023.

SASIDHARAN, S.; SAUDAGAR, P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading?. **Springer**, v. 120, p. 1541-1554, 2020.

SAFAVI, M.; ESHAGHI, H.; HAJIHASSANI, Z. Visceral Leishmaniasis: Kala-azar. **Diagnostic Cytopathology**, v. 49, n. 3, p. 443-448, 2020.

SANTOS, G. O.; JESUS, N. P. S.; BRAZ, J. V. C.; SANTOS, V. S.; LEMOS, L. M. D. Prevalence of HIV and associated factors among visceral leishmaniasis cases in an endemic area of Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1-4, 2018.

SANTOS, M. A.; RODRIGUES, S. L. C.; NASCIMENTO, A. L. F.; RODRIGUES, J. S.; GOES, M. A. O. Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 4, p. 428-434, 2018a.

SANTOS, A. T. O. *et al.* PATOLOGIA E PATOGÊNESE DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA. **Revista Saúde dos Vales**, v. 1, n. 1, p. 19-37, 2019.

SERAFIM, T. D.; INIGUEZ, E.; OLIVEIRA, F. Leishmania infantum, **Trends in Parasitology**, v. 36, e. 1, p. 80-81, 2020.

SILVA, A. B.; FREITAS, F. I. S.; MOTA, C. A. X.; FREIRE, M. E. M.; COELHO, H. F. C.; LIMA, C. M. B. L. Análise dos fatores que influenciam a ocorrência da Leishmaniose Visceral Humana. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, p. 1-13, 2021.

SILVA, B. B. L.; ALVES, A. K. R.; ALMEIDA, B. C.; PEREIRA, R. B.; CASTRO, M. R.; SANTOS, V. A. P. P.; FONTENELE, M. J. A.; SILVA, L. S.; OLIVEIRA, A. C.; NOGUEIRA, F. D.; ALVES, F. R. O.; VERAS, I. L.; SILVEIRA, M. Q. F. B. Análise dos perfis epidemiológicos da leishmaniose visceral e da coinfeção leishmaniose-HIV no Piauí, 2007 a 2019. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. 1-11, 2021a.

SILVA, F. S.; SILVA, J. O.; AGUIAR, M. F. F.; NETO, J. J. L. S.; ROCHA, R. G. R.; GUIMARÃES, V. H. D. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in the municipality of Montes Claros-MG, *Acta Scientiarum*, v. 43, p. 1-8, 2021b.

SILVESTRIM, P. R.; TOMEDI, D. J. G.; RICARDO, I. N.; BOLORINO, N.; CARDOSO, J. V. R.; MONTEIRO, I. V. RIBEIRO, L. C. G.; TIROLI, C. F.; MONTANHA, R. M.; PIERI, F. M. A relação entre os determinantes sociais da saúde e os casos de HIV/AIDS em menos de 21 anos: revisão integrativa, v. 9, n. 11, p. 1-21, 2020.

SOUSA-PAULA, L. C.; OTRANTO D.; DANTAS-TORRES F. *Lutzomyia longipalpis* (Sand Fly). **Trends in Parasitology**, v. 36, e. 9, p. 796-797, 2020.

SOUZA, S. R.; COSTA, A. P. Perfil epidemiológico de leishmaniose visceral humana no Brasil entre 2011-2020. **PUBVET**, v. 17, n. 01, p. 01-08, 2023.

WHO/World Health Organization. Guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581526/#ch3.s5> . Acessado em 27 de junho de 2023.

WHO/World Health Organization. Leishmaniasis, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> . Acessado em 18 de julho de 2023.

WILHELM, T.J. Viszerale Leishmaniose. **Der Chirurg**, v. 90, p. 833-837, 2019.

ZAYAS, J. P.; MAMEDE, J. I. HIV Infection and Spread between Th17 Cells. **Viruses**, v. 14, n. 2, p. 1-33, 2022.

ZILA, V.; MARGIOTTA, E.; TURONOVA, B.; MULLER, T. G.; ZIMMERLI, C. E.; MATTEI, S.; ALLEGRETTI, M.; BORNER, K.; RADA, J.; MULLER, B.; LUSIC, M.; KRAUSSLICH, H. G.; BECK, M. Cone-shaped HIV-1 capsids are transported through intact nuclear pores. **Cell**, v. 184, n. 4, e. 18, p. 1032-1046, 2021.