



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

IOLANDA GRAEPP FONTOURA

**ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE
VISCERAL NO BRASIL**

São Luís/MA
2018

IOLANDA GRAEPP FONTOURA

**ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE
VISCERAL NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão – UFMA como requisito para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Abreu Silva
Coorientador: Prof. Dr. David Soeiro Barbosa

São Luís/MA
2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Graepp-Fontoura, Iolanda.

Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral
no Brasil / Iolanda Graepp-Fontoura. - 2018.
155 f.

Coorientador(a): David Soeiro Barbosa.

Orientador(a): Ana Lúcia Abreu-Silva.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccb, 2018.

1. Análise de Aglomerados. 2. Análise Espacial. 3.
Indicadores Ambientais. 4. Leishmaniose Visceral Canina.
5. Leishmaniose Visceral Humana. I. Abreu-Silva, Ana
Lúcia. II. Soeiro Barbosa, David. III. Título.

IOLANDA GRAEPP FONTOURA

**ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO
BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do título de doutora em Ciências da Saúde.

A comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Doutorado em Ciências da Saúde, em sessão pública realizada no dia 02 de julho de 2018, considerou a candidata

(..X..) APROVADA

(.....) REPROVADA

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Abreu Silva
Universidade Federal do Maranhão
Universidade Estadual do Maranhão

Prof. Dr. Luiz Fernando Costa Nascimento
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Universidade de Taubaté

Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. José M. Macário Rebelo
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Jackson Maurício Lopes Costa
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Adolph Heinrich e Esther Bruns Graepp e ao meu irmão André Graepp (in memoriam), os quais foram embora cedo demais. Conquisto esta vitória e dedico a eles, que nem por um minuto se ausentaram dos meus pensamentos. Por terem sido meu porto seguro. Por terem me ensinado desde cedo o significado do amor, do diálogo e da responsabilidade. Por terem me ensinado gradativamente a descobrir o valor da família. Por suas orações e educação constante. Obrigada por terem sido os melhores pais do mundo e obrigada ao meu irmão, que dedicou parte de sua vida em prol da educação das irmãs.

*“O coração do sábio é mestre de sua boca e
aumenta a persuasão nos seus lábios.”*

(Sábio Salomão)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a DEUS, que tudo criou, e ao longo de minha vida concedeu a sustentação necessária a essa jornada de profissionalização e aquisição de conhecimentos.

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para elaboração deste trabalho:

Ao meu esposo Volmar Morais Fontoura, companheiro, capaz de suportar o convívio ao meu lado, de chorar na minha tristeza, vibrar com a minha alegria e que não mediu esforços em auxiliar-me. Eu te amo!

Aos meus filhos Ebenézer e Maikon, pois são pessoas especiais que a vida colocou em meu caminho. Obrigada aos meus eternos amores, amo vocês!

Aos meus irmãos Adolph, André (in memoriam), Marlene, Lídia, Ruth, cunhados (as) e demais familiares. Após essa longa jornada, na certeza que não conseguiria sozinha. Agradeço a vocês pela compreensão do meu tempo restrito, pelas alegrias compartilhadas e pelo incentivo, amo vocês.

Aos meus sobrinhos Heinrich e Karla, bem como ao pastor Dário e Marta que tão bondosamente me acolheram em seus lares enquanto cursava o doutorado.

À Universidade Federal do Maranhão, que me proporcionou a oportunidade de cursar este doutorado, a qual me auxiliou nesta jornada.

Em nome da Prof.^a Dr.^a Floriacy Stabnow Santos e o Prof. Dr. Marcelino Santos Neto, agradeço aos demais colegas de trabalho do curso de enfermagem da UFMA – Campus de Imperatriz pelo apoio, companheirismo e parceria.

Ao meu grande amigo Professor Ribamar Silva, que me ensinou os primeiros passos de como escrever trabalhos científicos.

Aos meus amigos e colegas do curso de doutorado, que durante esses anos compartilharam os desafios e as alegrias.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando C. Nascimento, meu orientador no curso de mestrado, ocasião em que me ensinou a trabalhar com o *software* TerraView e sempre me atendeu quando precisei.

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Abreu Silva, sem a qual este trabalho seria um mero papel. Obrigada pelos valiosos ensinamentos, paciência e dedicação no decorrer da elaboração da tese. Minha admiração, por ser um exemplo de profissionalismo, serviu-me de espelho para o que um dia quero ser.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. David Soeiro Barbosa, que mesmo sem me conhecer aceitou o desafio de auxiliar-me nesta empreitada, seus ensinamentos foram de grande valia para aprimorar meus conhecimentos, principalmente sobre a ferramenta TerraView, leishmaniose visceral e revisão sistemática.

Aos professores, que desde o início do Curso de doutorado, contribuíram enfaticamente com a minha formação. Devo a vocês respeito e agradecimento por terem ido muito além dos livros e teorias.

Agradeço a todos os que acreditaram no meu potencial e que me incentivaram sempre na realização deste sonho. Assim como aos meus amigos da Igreja Adventista do Sétimo Dia, em especial aos membros do Pequeno Grupo “Sementes da Esperança”, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e orando por mim.

À agência financiadora FAPEMA pelo auxílio cedido para a confecção da tese e apoio ao projeto de pesquisa.

SUMÁRIO

PRIMEIRA SEÇÃO	13
1 Introdução	13
2 Revisão da literatura	17
2.1 LV e fatores ambientais	17
2.1.1 História da Leishmaniose Visceral e aspectos epidemiológicos	18
2.1.2 Agente etiológico, ciclo biológico e vetores	22
2.1.3 Aspectos clínicos no cão	26
2.1.4 Aspectos clínicos no homem	28
2.1.6 Diagnóstico e tratamento canino	34
2.1.7 Programa de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral	35
2.1.8 Coinfecção da LVH e HIV	41
2.2 Emprego de ferramentas de análise espacial no estudo da leishmaniose visceral	43
3 Objetivos	46
3.1 Objetivo geral	46
3.2 Objetivos específicos	46
SEGUNDA SEÇÃO	47
4 CAPÍTULO 1 – artigo 1 ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: leishmaniose visceral humana (LVH), leishmaniose visceral canina (LVC) e fatores ambientais	47
5 CAPÍTULO 2 – artigo 2 LEISHMANIA / HIV CO-INFECTION: Epidemiological aspects, sociodemographic features, diagnosis, clinical e therapeutic approaches and its spatial dispersion in Brazil	88
6 CAPÍTULO 3 – artigo 3 - Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review	124
TERCEIRA SEÇÃO	128
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	141
8 CONCLUSÕES	142
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	142
ELEMENTOS PÓS-TEXTUAIS	153
Anexo 1 – Termo de autorização do Comitê de Ética e Pesquisa – CEP	153

LISTA DE SIGLAS

AIH: Assistência e Informação Hospitalar

CDC: Centers for Disease Control

CID: Classificação Internacional de Doenças

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

EMBRAPA: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

ESF: Estratégia de Saúde da Família

FEOP: Federação Educativa de Ouro Preto

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-LVA: Vírus da Imunodeficiência Humana – Leishmaniose Visceral Americana

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IFI: Imunofluorescência Indireta

Ign: Ignorado

INEP: Instituto Nacional de Ensino e Pesquisa

INPE: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais

Hab.: habitantes

LISA: Indicadores Locais de Associação Espacial

LVH: Leishmaniose visceral humana

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCLV: Programa de Controle da Leishmaniose Visceral

SEFIN/RO: Secretaria do Estado de Finanças/Rondônia

SIG: Sistemas de Informação Geográfica

SINAN: Sistema de Informação de Agravos e Notificação

SUS: Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Endemicidade mundial de leishmaniose visceral em 2015	18
Figura 2 - A: Distribuição de casos autóctones de LVH segundo município do Brasil em 2002. Fonte: Ministério da Saúde (2014). B: Mapa de estratificação das áreas de transmissão da leishmaniose visceral segundo município de residência e média de casos humanos no Brasil entre 2007 a 2009	22
Figura 3 - Fêmea de Flebotomíneo adulto (foto ampliada do mosquito sobre a pele humana)	23
Figura 4 - Ciclo evolutivo esquemático de <i>Leishmania</i> sp	25
Figura 5 - Cão com onicogribose (pata do cão com crescimento de unhas)	27
Figura 6 - Cão com lesões de face e de orelha	27
Figura 7 - Cão com LV, apresentando apatia, alopecia e lesões no corpo	27
Figura 8 - LV em humanos (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen – à direita o fígado e à esquerda o baço)	29
Figura 9 - Paciente com LVH forma oligossintomática (sintomas inespecíficos)..	30
Figura 10 - LV - Fase aguda (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)	31
Figura 11 - Paciente com LVH - Período de estado (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)	31
Figura 12 - Período Final - Paciente com LVH (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)	31
Figura 13 – Fluxograma com as medidas recomendadas para o programa de vigilância e controle da LVH em áreas com transmissão moderada e intensa	40
Figura 14 - Distribuição espacial das taxas de mortalidade média anual (por 100.000 habitantes) relacionada à VL após alisamento pelo método empírico local bayesiano por municípios de residência, Brasil, 2000-2011	45

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma doença de grande significância epidemiológica, tornando-se um problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade; e em regiões onde ocorre a sobreposição geográfica da LVH e do vírus imunodeficiência humana (HIV), estes índices são ainda maiores. O objetivo deste estudo foi identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil entre os anos de 2001 e 2015. A metodologia utilizada foi um estudo ecológico e exploratório, utilizando as ferramentas de geoprocessamento para elaborar mapas temáticos, construídos pelo *software* TerraView 4.2.2, com dados secundários obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Esse *software* nos permitiu obter os valores de Moran global – I e Moran local – LISA. Foram relatados 53.994 casos de leishmaniose visceral no período de estudo entre 2001 e 2015, com uma taxa média anual (TMA 2,59/100.000 habitantes (hab.)); sexo masculino, 33.502 (62%, TMA 2,43/100.000 hab.); maior incidência entre indígenas (TMA 2,91/100.000 hab.); faixa etária prevalente entre 1 e 4 anos (30%); maior incidência em <1 ano (TMA 3,76/100.000 hab.); 3.589 óbitos (taxa 0,12/100.000 hab.); proporção maior na região Nordeste, 29.968 (56%); maior incidência na região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.). Maranhão foi o prevalente, com 8.194 (15%) dos casos notificados; maior índice no estado do Tocantins (TMA 21,65/100.000 hab.); 2.231 casos de coinfeção LVH/HIV no período de estudo entre 2007 e 2015 (TMA 0,13/100.000 hab.), em 204 municípios brasileiros (4%). As principais características epidemiológicas dos casos de coinfeção LVH/HIV foram: acomete principalmente homens (77%; TMA 0,20/100.000 hab.); prevalente na faixa etária entre 20 e 39 anos (51%), com maior TMA entre 40 e 59 anos (TMA 0,20/100.000 hab.); concentra-se principalmente na região Nordeste (51%), com maior TMA na região Centro-Oeste (TMA 0,26/100.000 hab.); elevada concentração de casos em Minas Gerais (17%), com maior TMA no estado do Mato Grosso do Sul (TMA 1,17/100.000 hab.). O índice de Moran global foi de 0,46 ($p < 0,01$), o que indicou similaridade entre municípios com presença de autocorrelação espacial significativa. Foi possível observar a presença de aglomerados análogos entre os municípios vizinhos nos mapas temáticos de LVH, Leishmaniose Visceral Canina (LVC), LVH/HIV, HIV, lixo, sem rede de esgoto e menor índice de desenvolvimento humano (IDH). Os mapas de *Moran Map* relativos à região Nordeste, parte da região Centro-Oeste, parte da região Norte e LISA Map mostraram aglomerados estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Conclui-se que a técnica de geoprocessamento possibilitou a detecção e a análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, manutenção das taxas de mortalidade e discreta diminuição nas TMA de casos novos, porém aumento significativo no número de casos de coinfeção LVH/HIV.

Palavras-chave: Análise Espacial. Leishmaniose Visceral Humana. Leishmaniose Visceral Canina. Indicadores Ambientais. Análise de Aglomerados. Brasil.

ABSTRACT

Human Visceral Leishmaniasis (HVL) is a disease of great epidemiological significance, becoming a public health problem, with high morbidity and mortality rates; and in regions where the geographical overlap of HVL and of human immunodeficiency virus (HIV) occurs, these indexes are even higher. This study was aimed to identify spatial patterns of the distribution of visceral leishmaniasis in Brazil between the years 2001 and 2015. The methodology used was an ecological and exploratory study, using the geoprocessing tools to design thematic maps, which were drawn up by the TerraView 4.2.2 software, with secondary data obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and from the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS). This software allowed us to obtain the Moran global – I and Moran local – LISA values. A total of 53,994 cases of visceral leishmaniasis were reported during the study period between 2001 and 2015, with an average annual rate (AAR of 2,59/100,000 inhabitants (inhab.)); male gender, 33,502 (62%, AAR of 2,43/100,000 inhab.); higher incidence among indigenous people (AAR of 2,91/100,000 inhab.); age range prevalent between 1 and 4 years (30%); increased incidence in <1 year (AAR of 3,76/100,000 inhab.); 3,589 deaths (rate of 0,12/100,000 inhab.); greater proportion in the Northeast region, 29,968 (56%); higher incidence in the North region (AAR of 7,04/100,000 inhab.). Maranhão was the prevalent, with 8,194 (15%) of the notified cases; highest index in the state of Tocantins (AAR of 21.65/100,000 inhab.); 2,231 cases of HVL/HIV coinfection in the study period between 2007 and 2015 (AAR of 13/100,000 inhab.), in 204 Brazilian municipalities (4%). The main epidemiological characteristics of the cases of HVL/HIV coinfection were: it mainly affects men (77%; AAR of 0.20/100,000 inhab.); prevalent in the age range between 20 and 39 years (51%), with higher AAR between 40 and 59 years (AAR of 0.20/100,000 inhab.); it is mainly concentrated in the Northeast region (51%), with higher AAR in the Midwest region (AAR of 0.26/100,000 inhab.); increased concentration of cases in Minas Gerais (17%), with higher AAR in the state of Mato Grosso do Sul (AAR of 1.17/100,000 inhab.). The Moran global index was 0.46 ($p<0.01$), which indicated similarities between municipalities with a presence of significant spatial autocorrelation. It was possible to note the presence of similar clusters among the surrounding municipalities in the thematic maps of HVL, Canine Visceral Leishmaniasis (CVL), HVL/HIV, HIV, garbage, without sewage network, and lower human development index (HDI). The maps of Moran Map related to the Northeast region, part of the Midwest region, part of the North region and LISA Map showed statistically significant clusters ($p<0.001$). We conclude that the geoprocessing technique allowed us to detect and analyze the clusters of HVL rates with the proposed variables, as well as the places with higher and lower intervention needs. It was possible to note a gradual decrease in the AAR of HVL, maintenance of mortality rates and slight decrease in the AAR of new cases, but a significant increase in the number of cases of HVL/HIV coinfection

Keywords: Spatial Analysis; Human Visceral Leishmaniasis; Canine Visceral Leishmaniasis; Environmental Indicators; Cluster Analysis; Brazil.

PRIMEIRA SEÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As ações antrópicas têm se tornado cada vez mais intensas, resultando em graves consequências para a saúde, não apenas do ser humano, mas também de todo o planeta. No último século, a evolução tecnológica ultrapassou o limite de exploração da natureza pelo homem, provocando a degradação do meio ambiente, gerando verdadeiras catástrofes e até mesmo uma crise ecológica que o mundo vivencia no período pós-industrial (ALBUQUERQUE et al., 2014; SILVA; ABUD, 2016). E essas mudanças causadas no meio ambiente têm favorecido a transmissão de diversas doenças, como as leishmanioses, que na atualidade ocupam a 6ª posição no *ranking* mundial dentre as doenças infecciosas prioritárias (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015). Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) informou que a leishmaniose visceral (LV) está presente em 80 países, sendo que 90% dos casos ocorrem em sete países, como o Brasil, Etiópia, Quênia, Índia, Sudão, Somália e Sudão do Sul (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2017; MACHADO; SILVA; VILANI, 2016)

A leishmaniose visceral humana (LVH) tornou-se um problema de saúde pública, sendo notificada em diferentes regiões e classes sociais, especialmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, o índice maior de notificações encontrava-se, na década de 90, em torno de 90% das notificações, nos estados nordestinos. No entanto, a expansão desordenada das periferias nas pequenas e grandes cidades, sem infraestrutura adequada, favoreceu ambientes propícios para a proliferação e adaptação do mosquito palha e consequentemente a expansão da doença para outras regiões, como Centro-Oeste e Sudeste. Assim sendo, houve diminuição da porcentagem na região Nordeste para 77% (BRASIL, 2014; BRASIL, 2015).

A leishmaniose visceral é uma doença de grande significância epidemiológica por envolver espécies diferentes do gênero *Leishmania*, comportamentos de vetores flebotomíneos, como o *Lutzomyia longipalpis*,

hospedeiros e reservatórios nos ciclos de transmissão (BARBOSA; WERNECK, 2011; VIANNA et al., 2016). É possível observar um crescente aumento de casos de LV. Clinicamente, esta doença, pode ser classificada nas formas: assintomática, oligoassintomática e calazar clássico. Geralmente caracterizada por febre, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia, podendo vir acompanhada de diarreia e tosse. Os indivíduos mais acometidos são as crianças, principalmente as menores de 1 ano, e a doença pode estar associada a outros processos infecciosos, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), que tem grandes chances de desenvolver a doença com altas taxas de mortalidade e recidivas. Geralmente, a LV é fatal em 95% dos casos se não tratada. Estima-se que, entre 50.000 e 90.000 casos da doença por ano (WHO, 2017).

Trata-se de uma doença endêmica em muitos países, sendo o Brasil responsável pela maioria dos casos na América do Sul. Situações epidemiológicas, socioeconômicas e processos ecológicos podem reduzir o impacto dos programas de controle. No Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de LV (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos, encontram-se o Maranhão, Ceará, Bahia, Piauí, Tocantins, Pará, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2015). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil (DUARTE-CUNHA et al., 2012).

Ainda não foi descoberta nenhuma estratégia eficaz no controle e tratamento da leishmaniose visceral canina (LVC) (COSTA et al., 2013). Tem sido utilizada uma metodologia clássica desde 1950 por órgãos governamentais, porém sem diminuição da incidência da doença em coeficientes aceitáveis, denotando as vulnerabilidades destas estratégias empregadas. As medidas de controle, como a eutanásia de cães positivos sorologicamente e inseticidas, no Brasil, têm sido utilizadas como principal estratégia de combate e controle (ARAÚJO et al., 2013).

Recentemente foi aprovado pela comissão de Assuntos Sociais do Senado Federal o Projeto de Lei da Câmara nº 17, de 2017, que dispõe sobre a proibição da eliminação de cães e gatos, exceto nos casos da eutanásia de males, enfermidades infectocontagiosas, doenças graves que possam colocar em risco a vida humana ou de outros animais (CASTELO BRANCO et al., 2016; VAN

GRIENSVEN et al., 2014).

A sobreposição geográfica da LV e da infecção pelo HIV tornou-se um problema emergente de saúde pública com alto índice de casos e mortalidade. Casos de coinfeção LV/HIV são relatados em 35 países pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A maioria dos casos é registrada em países desenvolvidos, como Espanha, França, Itália e Portugal (KARAGIANNIS VOULES et al., 2013; MARTINS MELO; LIMA; ALENCAR et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2011), sendo prevalente entre os usuários de drogas (BRASIL, 2015), que adquirem as formas amastigotas de *Leishmania* pela picada da agulha (VAN GRIENSVEN et al., 2014). No entanto, altos índices de coinfeção também têm sido registrados em países em desenvolvimento como o Brasil (COTA et al., 2014), a Índia (BURZA et al., 2014) e Etiópia (DIRO et al., 2014, 2015; HURISSA et al., 2010; RITMEIJER et al., 2011). Acomete, especialmente, a faixa etária próxima dos 38 anos, sexo masculino (91,6%), homossexuais (CARVALHO et al., 2013; INOCÊNCIO et al., 2011). Também tem ocorrido aumento de notificações entre heterossexuais e mulheres (COURA-VITAL et al., 2014). A coinfeção tem sido registrada na América do Norte e em outras regiões onde a LV é endêmica (TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015).

O uso das ferramentas de análise espacial e de Sistema de Informação Geográfica (SIG) permite a criação de mapas temáticos que auxiliam na análise e melhor compreensão dos padrões espaciais da distribuição dos dados, possibilitando detectar áreas de maiores riscos, bem como fatores associados, indicando regiões com maiores necessidades de intensificação e/ou priorização de medidas de controle. Modelo de distribuição geográfica tem sido empregado no contexto da LVH (MARTINS-MELO; LIMA; RAMOS; et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013), assim como tem sido amplamente utilizado para análise da distribuição espacial de outros estudos como dengue (RODRIGUES et al., 2016), Zika vírus (OLIVEIRA et al., 2017), entre outros.

Esta pesquisa teve por objetivo identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, nos anos de 2001 a 2015, bem como identificar áreas com altas densidades de taxas de leishmaniose visceral, observando a existência de autocorrelação da leishmaniose visceral global e local e relacioná-la com os fatores envolvidos, como padrões na distribuição da LV associada à coinfeção por HIV, relacionar os dados da leishmaniose visceral

humana (LVH) com leishmaniose visceral canina (LVC), indicadores determinantes na propagação da LVH (lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, domicílios sem instalações sanitárias), índice de desenvolvimento humano (IDH), padrões de ciclicidade e variações sazonais.

A presente tese de doutorado foi redigida de acordo com as normas vigentes no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão e está contemplada em três seções:

Primeira seção: introdução; referencial teórico (aborda as questões ambientais, história da LVH e aspectos epidemiológicos, agente etiológico, ciclo biológico e vetores, coinfeção da LVH/HIV, aspectos clínicos no cão e no homem, bem como vigilância direcionada à população humana e canina, ações preventivas e de controle, emprego de ferramentas de análise espacial), o qual consiste de uma revisão fundamentada em publicações contextualizadas no estudo desenvolvido durante o doutorado; objetivos: geral e específicos.

Segunda seção: resultados e discussão de pesquisa subdivididos em capítulos de acordo com os artigos:

Capítulo 1: artigo intitulado “ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: leishmaniose visceral humana (LVH), leishmaniose visceral canina (LVC) e fatores ambientais”. O artigo descreve sobre os padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil entre os anos de 2001 e 2015. Esse artigo será submetido à revista PLOS Neglected Tropical Diseases (Fator de impacto: 4.75, qualis A2 em medicina 1). Esta seção foi escrita de acordo com os padrões exigidos pelo periódico.

Capítulo 2: artigo intitulado “LEISHMANIA / HIV CO-INFECTION: Epidemiological aspects, sociodemographic features, diagnosis, clinical e therapeutic approaches and its spatial dispersion in Brazil”. O artigo descreve a sobreposição geográfica da ocorrência de leishmaniose visceral (LV) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), no qual foram identificados os padrões da distribuição da LVH associada à coinfeção por HIV no Brasil, no período entre 2007 e 2015. Esse artigo foi submetido à revista PLOS ONE (Fator de impacto: 2.80; qualis B1 em medicina 1). Esta seção foi escrita de acordo com os padrões exigidos pelo periódico.

Capítulo 3: artigo intitulado: “Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) co-infection: Systematic Review”. O artigo apresenta os dados de uma revisão na literatura disponível no PubMed, Scielo e Lilacs relacionada com a LVH e sua coinfeção com HIV. Buscou-se analisar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Esse artigo foi publicado no dia 29 de maio de 2018, na revista *Parasitology* (fator de impacto: 2.71; qualis B1 em Medicina I).

A **Terceira seção** compreende as considerações finais, conclusões e referências bibliográficas. Nos elementos pós-textuais, encontram-se os anexos: termo de aceite do artigo pela revista *Parasitology*; termo de submissão do artigo para revista PLOS ONE e termo de autorização do Comitê de Ética e Pesquisa - CEP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LV e fatores ambientais

Apesar de o ser humano possuir a capacidade de conviver em harmonia com a natureza sem destruí-la, preservando os recursos naturais, a partir de um crescimento econômico de forma organizada e sustentável, geralmente ele não o faz. O homem destrói as florestas e *habitat* naturais, geralmente no que diz respeito a atividades agrícolas ou pastagens, provocando o desenvolvimento de pestes, patógenos e parasitos responsáveis pelo crescimento do número de doenças que antes não existiam ou se existiam eram em áreas isoladas em números irrisórios. Muitas destas espécies vêm sendo modificadas a partir do crescimento da natureza exótica, sejam vírus insetos ou bactérias (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006; GUIMARÃES et al., 2015).

Qualquer alteração no ecossistema pode provocar desorganização nos nichos naturais de animais, que outrora se alimentavam somente de animais silvestres, passando a adaptar-se à vida urbana, podendo provocar perturbações à saúde humana, como é o caso da leishmaniose visceral (ALMEIDA; WERNECK, 2014; GONZÁLEZ; PAZ; FERRO, 2014).

O crescimento desordenado em áreas urbanas, de forma precária, sem estrutura sanitária e em péssimas condições de vida, contribuiu para o

crescimento no número de casos da leishmaniose visceral nessas áreas. O panorama ambiental e episódios de doenças endêmicas são intercedidos pela composição demográfica dos povoados e pelo aspecto socioeconômico local, operando a respeito da sustentabilidade e probabilidades de relação com reservatórios e vetores (CAUÁS et al., 2006).

2.1.1 História da Leishmaniose Visceral e aspectos epidemiológicos

A LV é endêmica em várias partes do mundo, 56 países e em 5 continentes, considerada uma doença negligenciada (MATSUMOTO, 2014; SILVA, 2014). Apresenta alta taxa de mortalidade, principalmente em indivíduos imunossuprimidos e/ou aqueles que vivem em situações precárias e emergentes. É crescente o número de casos entre portadores de HIV/AIDS devido à dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da doença nesses indivíduos coinfectados por LV/HIV, em que as duas doenças favorecem o desenvolvimento uma da outra, bem como a transmissão do parasito por meio da picada da agulha contaminada, compartilhada entre usuários de drogas, tornando desnecessária a presença do inseto vetor e do reservatório canino, principalmente em países da Europa (NEVES, 2016). A doença é amplamente distribuída geograficamente (Figura 1), uma vez que, em 2015, 56 países foram considerados endêmicos por LV. A maioria dos casos (90%) está concentrada em sete países, como Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul, registrada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2017). Na América Latina, do total de casos, 90% são encontrados no Brasil, incidência maior na região Nordeste (BRASIL, 2014; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016).

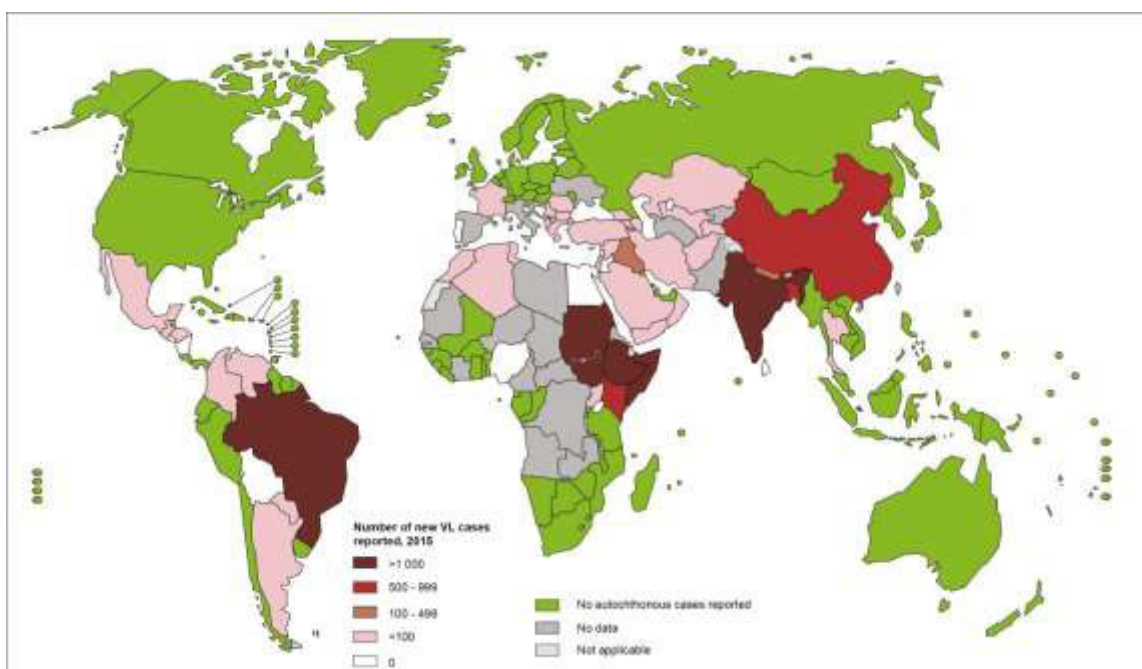


Figura 1 – Endemicidade mundial de leishmaniose visceral em 2015 (WHO, 2017)

A LVH é uma zoonose, que devido às suas características febris, foi muito confundida com outras doenças por não apresentar lesões cutâneas, só foi descrita corretamente em 1822 (OLIVEIRA et al., 2006). Cunningham, em 1885, na Índia, foi o primeiro a fazer observação dos parasitas que causam a LVH (NEVES, 2016). Entretanto, as formas amastigotas do agente etiológico só foram descritas em 1903, por William Boog Leishman, em fragmento de baço de um soldado inglês, proveniente da cidade de Dum Dum, em Calcutá, na Índia, o qual havia morrido de febre dundum (NEVES, 2016; ALMEIDA, 2017; SILVA, 2017). Charles Donovan, também em 1903, evidenciou parasitos em um aspirado esplênico de uma criança hindu com febre irregular (GUIMARÃES, 2014). Nicolle e Comte foram os primeiros a encontrar o parasito em cães na Tunísia em 1908, relacionando o cão como reservatório da doença (SILVA et al., 2011; LEAL, 2017). Em 1931, Theodor Adler, com base nos apontamentos feitos por Sinton, que relacionou a presença de *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae), comprovou a transmissão do parasito por meio da picada de flebotomíneos em *hamsters* (NEVES, 2016).

A LVH é causada por protozoários da ordem *Kinetoplastida* da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, classificação feita por Ross, que denominou a *Leishmania donovani* como o agente etiológico da doença, em

referência a William Boog Leishman e Charles Donovan, denominação normalmente usada na África, Ásia, Europa e América (SILVA, 2014; ALMEIDA, 2017). Laveran & Mesnil considerou o parasito indiano, associado ao calazar, como piroplasma, nomeando-o *Piroplasma donovani*. Em 1904, Rogers encontrou em cultura de sangue citratado a 22° C as formas flageladas. Entretanto, normalmente os nomes para doença foram dados de acordo com a região geográfica encontrada: na Índia recebeu o nome de Kala-azar, “doença negra”, devido à pigmentação escura na pele e febre Dum-Dum; leishmaniose visceral infantil na região do Mediterrâneo; leishmaniose visceral americana ou calazar neotropical na América Latina (NEVES, 2016), também chamada popularmente de “barriga d’água”, “doença do cachorro” e “febre dundum” (BRASIL, 2015; SILVA, 2017), febre assam, febre caquexial, esplenomegalia tropical, doença negra indiana (GUIMARÃES, 2014). O primeiro relato de tratamento para a leishmaniose foi introduzido por Vianna em 1912 (ALMEIDA-SOUZA et al., 2016).

O primeiro relato de LV na América do Sul foi na cidade de Assunção, no Paraguai, descrito por Migone em 1913, através de necropsia de um indivíduo procedente da cidade de Corumbá, Mato Grosso, Brasil (ALMEIDA, 2017). Neste mesmo ano, 1913, também foi registrado o primeiro caso de LVH no Brasil, na cidade de Porto Esperança, no estado do Mato Grosso do Sul. Penna, em 1934, por ocasião de um surto de febre amarela, ao fazer viscerotomias de cadáveres com suspeita de febre amarela, detectou 41 casos de leishmaniose visceral em indivíduos procedentes das regiões Norte e Nordeste (SILVA, 2014). O primeiro caso humano *in vivo* foi diagnosticado entre 1936 e 1939, por Evandro Chagas e Cols, que nomearam o parasito *L. chagasi* e indicaram o flebotomíneo *Lutzomyia longipalps* como possível vetor, descrito em 1937 por Cunha & Chagas (NEVES, 2016). Mangabeira relatou, em 1938, a presença de *Lutzomyia cruzi* em Corumbá, no estado do Mato Grosso do Sul, e que até 2003 não havia sido encontrado *Lutzomyia longipalpis* como sendo o principal transmissor da doença nessa localidade (COURA-VITAL et al., 2014). Apesar das diferenças de nomes e origem geográfica, as pesquisas sugerem que *L. infantum*, denominada por Nicole, e *Leishmania chagasi*, denominada por Evandro Chagas e Cols, sejam a mesma espécie (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2015; SILVA, 2017). Dentre as duas espécies que causam a LV, a *Leishmania donovani* é responsável por infecções em humanos, prevalente nos países do velho mundo, enquanto que a *Leishmania*

infantum acomete tanto humanos como animais nas Américas (BRIGHENTE, 2017).

No Brasil, o primeiro foco da LV em cães foi descrito, em Abaeté, no Pará, por uma comissão do Instituto Oswaldo Cruz. Deane & Deane descreveram, em 1953, na cidade de Sobral, no estado do Ceará, a presença do parasito na pele de cães infectados, demonstrando o mesmo como possível fonte de infecção para o flebotomíneo, contribuindo na transmissão da doença para o homem. Em 1956, Deane confirmou o cão como reservatório doméstico do parasito. Deane & Deane, em 1962, confirmaram a raposa como reservatório silvestre da *Leishmania chagasi* (LEAL, 2017; NEVES, 2016). (BRASIL, 2014). Já em 1957, Brener comprovou que o cão tinha papel fundamental na frequência epidemiológica da LVH no Brasil. Além desses animais, esse protozoário foi encontrado parasitando outros animais além dos cães, como gambás e gatos (ALMEIDA, 2017; BRASIL, 2006), porém ainda não foi bem definido o papel epidemiológico dos felinos domésticos como reservatório do agente da LV (BRIGHENTE, 2017). A doença tem sido encontrada em todas as regiões do Brasil (BELO et al., 2013).

Inicialmente, a leishmaniose visceral foi caracterizada como uma doença típica da zona rural. No entanto, no final da década de 80, houve expansão e adaptação do vetor para áreas urbanas. Esse vetor é encontrado principalmente no peridomicílio, por exemplo, chiqueiro, galinheiro, paiol, canil, mas também pode ocorrer no intradomicílio (NEVES, 2016; SILVA, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2015; SOUZA; LUZ; RABELLO, 2008).

Na década de noventa, os estados do Nordeste registraram 90% dos casos. Contudo, o crescimento desordenado das periferias nas pequenas e grandes cidades, bem como a falta de infraestrutura adequada, contribuiu para a adaptação do vetor e a expansão da LV para outras regiões do Brasil, como Norte, Centro-Oeste e Sudeste, demonstrando a nítida visão de que a doença se encontra em plena expansão. Assim sendo, diminuiu a porcentagem na região Nordeste para 77% (BRASIL, 2014, 2015; MOREIRA, 2017; SILVA, 2017).

No Brasil, atualmente, em torno de 3.500 notificações são registradas, sendo sua incidência cerca de 2/100.000. A letalidade dos casos tem aumentado gradualmente. No ano 2000, a taxa média de letalidade da doença foi 6,4%, com aumento importante, passando de 3,1% para 7,1%, no ano de 2013, apesar de ter

havido diminuição na incidência entre os anos 2000 e 2013, de 1,9 casos para 1,6/ por 100.000 habitantes (BRASIL, 2015; SILVA, 2017).

Na Figura 2, fazendo comparativos entre o mapa A (Distribuição de casos autóctones) e mapa B (estratificação das áreas de transmissão), nota-se que houve um aumento considerável da leishmaniose visceral nos estados brasileiros entre 2002 e 2009. Em 2002, presente em 18 estados e, em 2009, em 23 estados; principalmente em áreas onde antes não havia casos da doença, em 2009 estava presente. Estes dados mostram o grande problema que essa doença representa para a saúde pública. Existe a necessidade de aprimorar as medidas de controle vigentes para a LV, que está se expandindo de forma considerável, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de políticas públicas no intuito de combater o vetor, detectar e tratar precocemente os casos, buscar novas medidas de controle, tanto para o vetor como para os reservatórios, e educação em saúde para a comunidade a fim de conscientizar a população sobre a importância da higiene no peridomicílio. Provavelmente, se o investimento fosse direcionado para o desenvolvimento de alternativas para controle do principal reservatório, o cão, no tratamento e em vacinas, poder-se-ia reduzir estes dados.

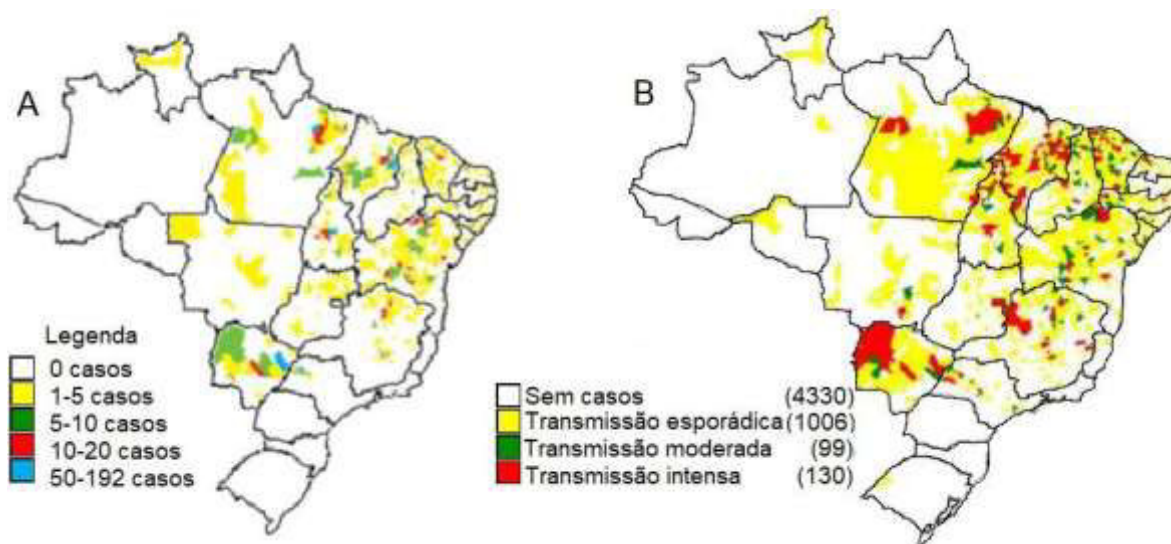


Figura 2 – A: Distribuição de casos autóctones de LVH segundo município do Brasil em 2002. Fonte: Ministério da Saúde (2014). B: Mapa de estratificação das áreas de transmissão da leishmaniose visceral segundo município de residência e média de casos humanos no Brasil entre 2007 e 2009. Fonte: Barbosa e Wernek (2011)

2.1.2 Agente etiológico, ciclo biológico e vetores

A leishmaniose pode apresentar-se de várias formas clínicas, dependendo da espécie da *Leishmania* que infectou o hospedeiro e de fatores ainda não definidos e da resposta imunológica do hospedeiro. Existem basicamente dois tipos de leishmaniose conhecidas: a forma visceral e a forma tegumentar, sendo a forma visceral a de maior gravidade devido ao seu alto índice de mortalidade se não tratada (FU et al., 2013). A infecção é causada por espécies distintas de protozoários do gênero *Leishmania*, sendo que a de maior importância epidemiológica é a leishmaniose tegumentar (LT) e as mais encontradas no Brasil são: a *L. (Leishmania) amazonensies*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (Viannia) braziliensis* (PAIXAO, 2017); e a LV por *L. (Leishmania) donovani* prevalente nos países do velho mundo e *L. (Leishmania) infantum chagasi* encontrada nas Américas (LEAL, 2017).

Os agentes transmissores da leishmaniose são da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae (BRIGHENTE, 2017). Existem diferentes espécies de agentes transmissores, mais de 500, dependendo da região geográfica. No Brasil, o agente transmissor mais comum, encontrado praticamente em todos os locais de sua ocorrência, é o flebótomo *L. longipalpis* e/ou *L. cruzi* (BRIGHENTE, 2017; MONTEIRO et al., 2005). São insetos bem característicos: pequenos, geralmente medem, no máximo, 0,5 cm, de coloração amarelada, aproximando-se da cor palha, razão pela qual são chamados de mosquito-palha (LANE, 2016). Também são chamados de asa-dura porque quando se sentam continuam com as asas eretas e semiabertas, birigui, cangalhinha, tatuquira, asa branca, cangalha, ligeirinho, pelo fato de possuir o voo saltitante, péla-égua e outros; comumente recebem o nome de acordo com suas características. Somente as fêmeas possuem aparelho bucal capaz de picar e sugar o sangue dos vertebrados (ARAÚJO et al., 2013; VIEIRA et al., 2014). Na Figura 3, é possível observar imagens do flebótomo fêmea adulta sobre a pele humana (BRASIL, 2014, 2015).



Figura 3 - Fêmea de Flebotomíneos adulto (foto ampliada do inseto sobre a pele humana). Fonte: Brasil (2014; 2015).

Os flebótomos possuem o ciclo biológico de quatro estágios: ovo, larva, pupa e adultos, dura cerca de 30 dias até a fase adulta e vivem, em média, 20 dias. O ciclo de vida completo, de ovo a adulto, normalmente dura de 30 a 90 dias de acordo com a temperatura (LANE, 2016). Os insetos têm preferências por locais sombreados e úmidos, ricos em materiais orgânicos em decomposição, como folhas, chiqueiros, canis, currais, entre outros, por isso preferem as áreas peridomiciliares. Mesmo na fase adulta, normalmente a maioria não vai além de 250 metros, permanecendo nos locais de seus criadouros (BRIGHENTE, 2017). Possuem hábitos alimentares noturnos, geralmente iniciando sua busca por repasto sanguíneo uma hora após o pôr do sol, com atividade entre as 18h e 6h (LEAL, 2017; MONTEIRO et al., 2005).

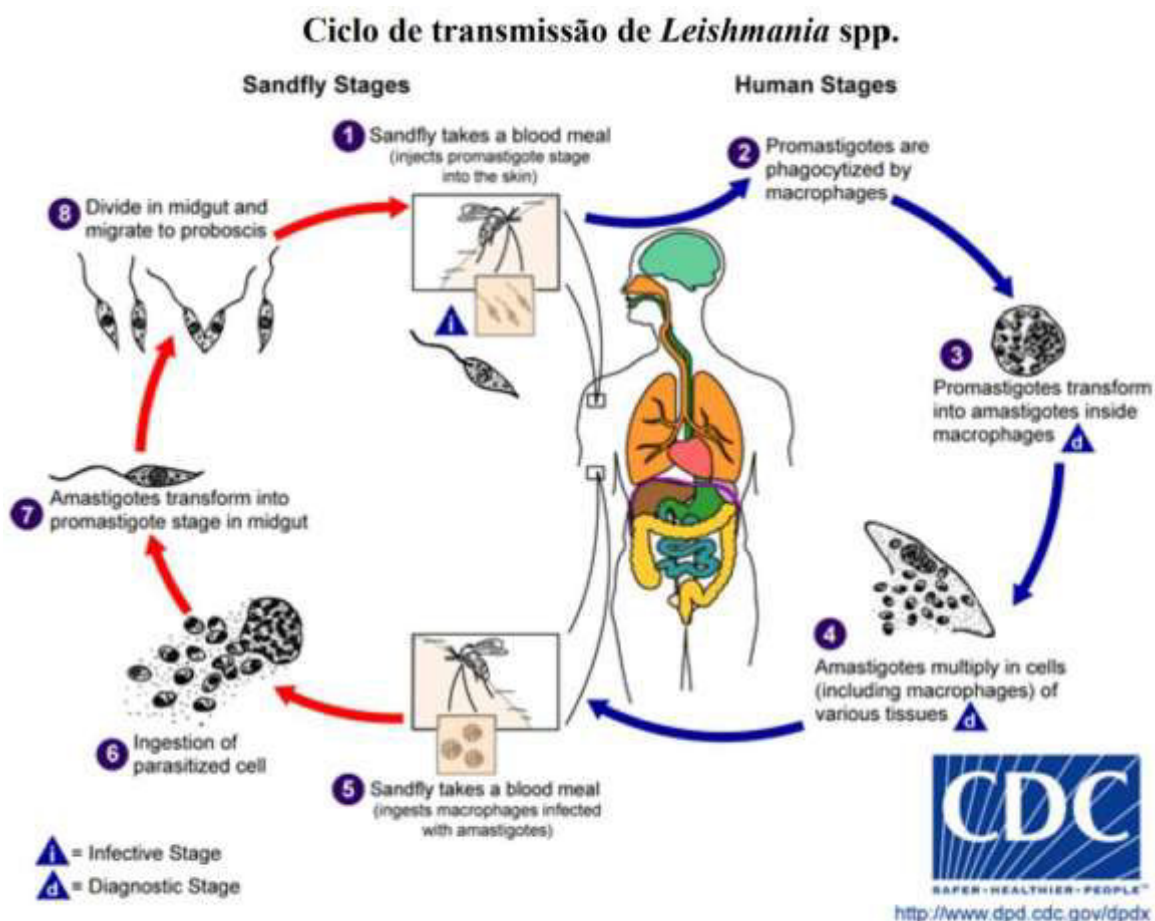
O período de maior transmissibilidade geralmente ocorre logo após períodos chuvosos, ocasião em que os ambientes do peridomicílio ficam propícios para a proliferação populacional de insetos devido ao aumento da umidade, tornando os criadouros do flebótomo favoráveis (LANE, 2016). Animais como aves, porcos e cães no ambiente peridomiciliar servem de fontes alimentares sanguíneas e favorecem o desenvolvimento do vetor auxiliando no ciclo de transmissão da LV (BRIGHENTE, 2017).

Na visão epidemiológica, a leishmaniose visceral é uma zoonose em que os principais reservatórios do protozoário são as espécies canídeos silvestres, como raposas (*Cerdocyon thous* e *Dusicyon vetulus*), o lobo guará (*Spheotos venaticus*), geralmente infectados por *Leishmania infantum*, e o cão (*Canis familiaris*) (PAIXAO, 2017), ou seja, animais mamíferos, sendo a raposa nas zonas silvestre e rural, e o cão nas áreas rural e urbana, os mais importantes (GUIMARÃES, 2014; KESARI et al., 2013). O cão passou a ser o principal reservatório devido à sua proximidade com o ser humano (BRASIL, 2006, 2015),

possivelmente em virtude da capacidade do cão possuir maior parasitismo cutâneo (LEAL, 2017; MATSUMOTO, 2014; PAIXAO, 2017). No entanto, é possível que, na ausência do animal canino, o principal reservatório possa vir a ser outro animal, cavalos, felinos, roedores e marsupiais (LEAL, 2017; PAIXAO, 2017).

Em uma pesquisa realizada no Rio Grande do Norte, verificaram que os flebotomíneos têm preferência alimentar por animais equinos (LINDOSO et al., 2016). Bovinos, em áreas endêmicas, costumam ser picados por flebotomíneos, entretanto ainda existe escassez de estudos nesse assunto sobre a suscetibilidade desses animais. Sabe-se apenas sobre a atração do vetor, o que favorece a contaminação da LV em humanos (PAIXAO, 2017). As opiniões ainda são controversas em relação ao papel do gado na transmissão do kala-azar (WANG et al., 2016). No Nepal, Bern e colaboradores relataram sobre a preferência do vetor por bovinos e bubalinos, em que a presença desses animais no peridomicílio constituía um fator de proteção aos humanos contra a LV (BERN et al., 2000). Há relato do isolamento do parasito em rato preto em outros países (SADEQ, 2016).

No ciclo evolutivo na figura 4, a infecção se inicia no momento do repasto sanguíneo pela fêmea do mosquito *Lutzomya Longipalpis*, onde ocorre a contaminação por amastigotas (forma sem flagelo ou cauda) da *Leishmania*, contidas dentro dos macrófagos da derme do hospedeiro contaminado. Depois de três a quatro dias, os micro-organismos se transformam em promastigotas (forma com flagelo ou com cauda) no intestino do vetor, momento em que as fêmeas do mosquito passam a ser contaminantes. No momento de um novo repasto sanguíneo, o hospedeiro inocula as promastigotas que fagocitadas pelos macrófagos voltam a ser amastigotas novamente (BRASIL, 2014, 2015; SÃO PAULO., 2006)



Fonte: www.cdc.gov

Figura 4 - Ciclo evolutivo esquemático de *Leishmania* sp. (esquerda, promastigotas – no mosquito / Direita, amastigotas – no humano)

Os flebótomos geralmente se infectam com maior facilidade no homem. Pode haver transmissão entre a população canina através da ingestão de vísceras contaminadas. Entretanto, não se tem comprovação de contaminação de canino para canino ou de humano para humano (BRASIL, 2014, 2015; MATSUMOTO, 2014; SÃO PAULO., 2006). Sabe-se que a leishmaniose visceral canina (LVC) precede a LVH, por isso tem sido considerado o cão como fator determinante na transmissão da LVH (PAIXAO, 2017).

O período de incubação do protozoário é bastante variável. Em humanos, apresenta uma média de dois a quatro meses, podendo ser, em extremos, de 10 a 24 meses (GUIMARÃES, 2014). Já em cães, o período é de três a sete meses ou até mesmo anos. O período de transmissibilidade persiste enquanto houver parasitismo no sangue ou pele dos animais infectados. Nos cães, a infectividade permanece mesmo após o estabelecimento clínico. Em

humanos, a incidência maior é em crianças. No entanto, pode ocorrer em todas as faixas etárias. Apenas poucos infectados desenvolvem sinais e sintomas da doença. Uma vez infectado, o ser humano não adquire imunidade permanente. No Brasil, tem-se um índice elevado de portadores assintomáticos, em torno de 40 a 60% dos soropositivos. Em cães, não existe comprovação de predisposição quanto à faixa etária, porém, verificou-se maior incidência em animais caninos sem raça definida, comparados com animais de raças puras. A incidência de cães soropositivos assintomáticos é em torno de 98%, em locais de endemias (BRASIL, 2014; SÃO PAULO., 2006).

2.1.4 Aspectos clínicos no cão

Os sinais clínicos estão diretamente relacionados com o estado imunológico e nutricional do animal, o grau de infecção, bem como possíveis doenças concomitantes que podem afetar o curso da infecção no cão (LEAL, 2017). A evolução da leishmaniose é vagarosa e o começo insidioso. Pode ficar apenas como portador e transmissor, dependendo de sua resposta imunológica (SOUZA; LUZ; RABELLO, 2008). A carga parasitária cutânea, mesmo que seja baixa em cães assintomáticos, pode servir como fonte de contaminação para os flebotomíneos (LEAL, 2017).

Os sinais clínicos em geral incluem alopecia, apatia e descamação eczematosa (Figura 7), em especial periorbitária, lesões de face e orelhas, conjuntivite (Figura 6), nas dobras da pele e articulações, locais de preferência de picadas dos insetos, lesões ulcerativas em mucosas oral e nasal, linfadenomegalia, emagrecimento, crescimento exacerbado das unhas, denominado de onicogrifose (Figura 5), hepatoesplenomegalia, atrofia muscular, hemorragias, diarreias e trombocitopenia (GUIMARÃES, 2014; MATSUMOTO, 2014), linfonodos poplíteos, edema das patas, pelo opaco e alopecia, anorexia, caquexia e morte (LEAL, 2017).



Figura 5 - Cão com onicogrifose (pata do cão com crescimento de unhas)
Fonte: Ministério da Saúde (2014).



Figura 6 - Cão com lesões de face e de orelha
Fonte: Ministério da Saúde (2014).



Figura 7 - Cão com LV, apresentando apatia, alopecia e lesões no corpo
Fonte: Ministério da Saúde (2014).

Os cães podem ser classificados conforme o estágio da doença LVC. De acordo com os sinais clínicos podem ser considerados na fase assintomática, não apresentam sinais sugestivos da infecção por *Leishmania*. Na fase oligossintomática, geralmente, apresentam perda de peso discreta, pelo opaco e

presença de adenopatia linfoide. Na fase sintomática, já estão manifestos todos os sinais mais comuns da doença, incluindo alterações cutâneas (eczema furfuráceo, úlceras, hiperqueratose, alopecia), onicogrifose, ceratoconjuntivite, emagrecimento e paresia dos membros inferiores (GUIMARÃES, 2014).

Na fase assintomática, os cães podem permanecer infectados por anos ou durante toda a vida sem manifestações clínicas ou, ainda, evoluir para a autocura ou para a forma clínica sintomática (LEAL, 2017; MATSUMOTO, 2014). Cães contaminados podem apresentar longos períodos de remissão da doença, podendo reaparecer, entretanto é comum a infecção progredir lentamente para a morte (MATSUMOTO, 2014). Cães infectados assintomáticos podem ser ainda infectantes por flebotomíneos agindo como reservatórios da doença (MENEZES et al., 2015).

2.1.4 Aspectos clínicos no homem

A LVH, clinicamente, é uma enfermidade crônica, generalizada, apresentando (Figura 8), febre irregular com duração longa, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, febre de longa duração, edema, emagrecimento e debilidade progressiva, adinamia, tosse, palidez de pele e mucosas, podendo provocar alopecia, epistaxes, equimoses, petéquias, edema de membros inferiores, gengivorragias, caquexia e óbito. Geralmente apresenta alterações laboratoriais como, anemia com leucopenia, plaquetopenia e hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia (GUIMARÃES, 2014; MATSUMOTO, 2014). Sua letalidade é muito variável, de 10% a 98%, dependendo do tratamento adequado e precoce ou inadequado e/ou não tratado (ALVARENGA et al., 2010).



Figura 8 - LV em humanos (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen – à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: Murray (2005); Almeida (2017).

O aspecto clínico em humanos pode apresentar-se de formas distintas. Na forma assintomática ou oligoassintomática, o indivíduo não apresenta manifestação clínica da doença, apenas é soropositivo, aguda, subaguda ou de forma crônica (ALMEIDA, 2017; LEAL, 2017). Na forma oligossintomática (Figura 9), apresenta apenas alguns sinais e sintomas, isto é, hipertermia, diarreia, anemia discreta e hepatomegalia, que podem persistir por cerca de três a seis meses e evoluir para cura ou para a forma clássica, entre dois e 15 meses. Já na manifestação clássica, os sintomas são acentuados: hepatoesplenomegalia intensa, hipertermia, comprometimento da situação corporal geral, anorexia, diminuição do peso corpóreo progressivo, astenia, anemia, leucopenia, hipergamaglobulinemia e plaquetopenia (ALVARENGA et al, 2010).

Ainda, dentro do quadro da forma clássica, existem três períodos clínicos caracterizados como: inicial ou agudo, período de estado, período final. No período inicial ou agudo (Figura 10), ocorre palidez cutânea e mucosas, hipertermia de duração inferior a 4 semanas, aparência clínica geral resguardada, frequentemente observa-se hepatoesplenomegalia, entretanto o baço não costuma ultrapassar 5 cm do rebordo costal esquerdo, discreta anemia (BRIGHENTE, 2017).

No período de estado (Figura 11), que é sequência do anterior, o paciente apresenta manifestações clínicas exageradas, hepatoesplenomegalia

quase extrema, diminuição do peso, hipertermia diária, palidez cutânea e mucosas hipocoradas (GUIMARÃES, 2014), anorexia, quadros diarreicos, astenia, tosse, edemas nos membros inferiores, em alguns casos pode haver manifestações, como o baço maior que o fígado e epistaxe. Na ausência de diagnóstico e tratamento, a doença evolui para o período final (Figura 12), ocorrendo proeminência de hepatoesplenomegalia, febre contínua, desnutrição (pele seca, cabelos quebradiços e cílios alongados), caquexia e intensa anemia, anasarca, comprometimento mais intenso do estado geral, período em que geralmente ocorre evolução para o óbito (BOTELHO; NATAL, 2009; BRASIL, 2015). No período final, outras manifestações importantes podem estar presentes, tais como hemorragias (epistaxe, petéquias e gengivorragia), ascite e icterícia. O óbito geralmente é determinado pela presença de sangramentos e/ou infecções bacterianas (ALMEIDA, 2017; GUIMARÃES, 2014).

Além das complicações já citadas anteriormente, destacam-se: piodermites, otite média aguda, infecções do trato respiratório e urinário. Se tais infecções não forem tratadas corretamente, podem evoluir para um quadro séptico e evoluir para o óbito (GUIMARÃES, 2014). As hemorragias normalmente ocorrem em resposta à plaquetopenia, sendo a gengivorragia e epistaxe as mais comuns (MATSUMOTO, 2014).



Figura 9 - Paciente com LV forma oligossintomática (sintomas inespecíficos)
Fonte: Brasil (2014).



Figura 10 - LV - Fase aguda (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: Brasil (2014).



Figura 11 - Paciente com LV - Período de estado (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: (BRIGHENTE, 2017).



Figura 12 - Período Final - Paciente com LVH (hepatoesplenomegalia: desenho no abdômen, à direita o fígado e à esquerda o baço)

Fonte: (GUIMARÃES, 2014).

A evolução da LV depende da resposta imune do hospedeiro em relação à persistência e multiplicação do parasita. A ocorrência de uma resposta imune ineficiente dos linfócitos T contra o parasito resulta no surgimento dos sintomas clínicos, ocorrendo aumento dos níveis de anticorpos específicos contra a *Leishmania*, aumentando a carga parasitária na medula óssea, baço, fígado, linfonodos e pele. A doença geralmente é agravada em indivíduos provenientes de populações carentes com baixo nível nutricional, uma vez que a má nutrição pode afetar a resposta imune, facilitando a visceralização de *Leishmania* (ALMEIDA, 2017).

A maior suscetibilidade das crianças pode estar relacionada com o estado imunológico celular imaturo, agravando-se diante da desnutrição, especialmente em áreas endêmicas, bem como sua maior exposição ao vetor no peridomicílio (SILVA, 2017).

2.1.5 Diagnóstico e tratamento humano

Para o tratamento da leishmaniose visceral, faz-se necessário o diagnóstico que, basicamente, está fundamentado no quadro clínico e laboratorial. O diagnóstico conforme o quadro clínico se baseia na presença de febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia (GUIMARÃES, 2014). O diagnóstico da LV, geralmente, está baseado, além do quadro clínico, também nos exames laboratoriais, principalmente o parasitológico (demonstração dos parasitos sob visualização direta, por meio de microscópio, de material como aspirado de medula óssea, baço e fígado, através de isolamento do parasito, após cultivo *in vitro*) (SRIVASTAVA et al., 2011), os moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase – PCR) e os métodos sorológicos (Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI, Aglutinação Direta – DAT, testes imunocromatográficos e Ensaio Imunoenzimático – ELISA) (SILVA, 2017), Western Blot. Os testes sorológicos são amplamente utilizados na Europa, África, América Latina e Ásia (SILVA, 2014), porém são menos eficazes para pacientes co-infectados, que nestes casos são indicados os testes parasitológicos (BARBOSA JÚNIOR et al., 2015).

Os exames sorológicos são métodos indiretos mais empregados para detectar anticorpos *anti-Leishmania*. Contudo, esses testes podem permanecer

positivos por meses ou anos, mesmo após o paciente ter sido tratado conforme a terapêutica preconizada e ser considerado curado (SILVA, 2014). Sendo assim, torna-se difícil diagnosticar recidivas; os testes sorológicos podem ser positivos em pessoas assintomáticas, vivendo em áreas endêmicas expostas à infecção por *Leishmaniose* ainda sem história de LV ou progressão subsequente para LV (BHATTACHARYYA et al., 2014).

Embora a LV seja conhecida há anos, ainda possui um arsenal terapêutico limitado nos países endêmicos (MARTINS-MELO et al., 2014a). A droga disponível nos Estados Unidos e Europa, para tratamento da LV, é o estibogluconato de sódio (Pentostam). Na África e América do Sul, o medicamento mais utilizado tem sido meglumina antimoniató (Glucantime®) (CORTEZ DE SÁ et al., 2015). No Brasil, os medicamentos mais utilizados para o tratamento da leishmaniose visceral são: meglumina antimoniató (Glucantime®) (fármaco de primeira escolha), anfotericina B e anfotericina B lipossomal para pacientes impossibilitados de tomar N-Metil glucamina (imunossuprimidos, como coinfectados LVH/HIV, gestantes, < 1 ano de idade ou > 50 anos, falha no tratamento de primeira escolha, entre outros), sendo estes disponibilizados na rede pública de saúde (BRASIL, 2015; SILVA, 2017; VIEIRA et al., 2014). Não existe tratamento para cães cientificamente comprovado (MATSUMOTO, 2014). Entretanto, são medicamentos que frequentemente geram efeitos colaterais graves, como danos renais, lesões cardíacas e pancreatite, bem como aumento da resistência à droga (MARTINS-MELO et al., 2014a).

Em virtude do custo elevado, toxicidade e efeitos colaterais, tanto dos compostos orgânicos de antimônio como da anfotericina B, tem-se buscado desenvolver novas alternativas (ALMEIDA-SOUZA et al., 2016; CORTEZ DE SÁ et al., 2015), como um agente leishmanicida de baixa toxicidade e alta eficiência, por vários grupos em diferentes partes do mundo. Em um estudo feito por Almeida-Souza e colaboradores, foi possível observar que o suco da *Morinda citrifolia* Linn, comumente conhecido como Noni, tem atividade leishmanicida, sem ação tóxica (ALMEIDA-SOUZA et al., 2016). Dentre as plantas da Rede Nacional de plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde (RENISUS), está o *Crajiú* Verlot, popularmente conhecido como pariri, que tem função leishmanicida com menos toxicidade (CORTEZ DE SÁ et al., 2015).

Os critérios de cura são essencialmente clínicos, como o desaparecimento da febre em torno do quinto dia de tratamento, redução da hepatoesplenomegalia após as primeiras semanas, melhora nos parâmetros hematológicos após a segunda semana, ganho de peso ponderal, melhora do apetite e do estado geral. Deve-se acompanhar o paciente com seguimento nos 3, 6 e 12 meses após o ciclo completo de tratamento e somente após 12 meses sem recaídas com quadro clínico estável é que pode se considerar o paciente curado (BRASIL, 2015; VIEIRA et al., 2014).

2.1.6 Diagnóstico e tratamento canino

Devido a variedade de sintomas da doença, torna-se difícil de estabelecer o diagnóstico clínico da LVC. Assim como, os sintomas no cão podem levar de três meses a anos para se manifestarem, ou permanecer assintomático durante toda a vida. Além disso, os sintomas costumam ser similares à outras doenças. Portanto, a confirmação do diagnóstico pode ser obtida por meio de testes sorológicos, parasitológicos e moleculares. Porém, o exame parasitológico é o mais indicado, onde pode-se observar as formas amastigotas da *Leishmania*, por meio do exame direto de material coletado de linfonodos, biópsia hepática, aspirado esplênico e de medula e esfregaços sanguíneos (SCHIMMING; PINTO E SILVA, 2012).

O tratamento no cão, por meios de condutas tradicionais, tem tido pouca eficácia. O Ministério da Saúde proíbe a utilização de medicamentos humanos em cães, pelo fato de que, apenas provoca uma remissão do quadro, não oferecendo a cura completa do mesmo, podendo o animal, continuar como reservatório do protozoário, podendo provocar resistência às drogas para tratamento humano (BRASIL, 2015; DA SILVA et al., 2015; SÃO PAULO., 2006).

O Projeto de Lei Nº 1.738, de 2011, dispõe sobre o tratamento e vacinação contra leishmaniose visceral canina, aprovado pelo congresso Nacional em setembro de 2015, no entanto é vetado usar medicamentos preconizados pelo Ministério da Saúde para tratamento em humanos (CASTELO BRANCO et al., 2016; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

2.1.7 Programa de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral

A vigilância epidemiológica é indispensável para o Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV), sendo seus objetivos reduzir a letalidade dos casos, através do diagnóstico e tratamento dos mesmos, bem como prevenir novos casos, diminuindo os riscos de transmissão combatendo o agente causador e reservatórios. Através da monitorização dos casos, a vigilância epidemiológica poderá detectar os diferentes casos da doença. São indispensáveis as considerações e as variabilidades do meio ambiente, como a direção dos ventos, mudanças climáticas, temperaturas, umidade relativa do ar e queimadas, porque os vetores das doenças possuem sensibilidades às mudanças do meio (MARTINS-MELO et al., 2014b). A vegetação e hidrografia podem estar relacionadas com a distribuição de flebotomíneos e cães infectados (MENEZES et al., 2015).

As atividades de vigilância epidemiológica dirigidas à população humana devem ser intensas, isto é, fazendo busca ativa de casos suspeitos a fim de descartes de casos negativos e tratamento dos casos positivos. Sempre fazendo preenchimento e notificação das investigações. Realizar atividades educativas com a população, quanto aos sinais e sintomas da doença e que atitudes tomar, são procedimentos de responsabilidade dos municípios (BARBOSA et al., 2014; GUIMARÃES et al., 2015).

As atividades de vigilância dirigidas ao vetor são de responsabilidades do estado. Os municípios devem realizar as atividades de combate ao vetor, entretanto o governo estadual coordena o treinamento, supervisiona as atividades e empresta equipamentos, e o município executa as atividades pactuadas, encaminha os boletins preenchidos e as amostras e divulga os dados locais. Nestas atividades estão incluídas: levantamento e pesquisa entomológica em foco da leishmaniose visceral, bem como, em unidades fixas, atividades educativas para população, no sentido de identificar e comunicar sobre os insetos incômodos. São de suma importância as atividades de detecção de locais de criadouros do vetor: residências de amplos peridomicílios, sem revestimento no

piso, com vegetação abundante onde ocorra acúmulo de material orgânico, como folhas, frutas em decomposição, dejetos de animais; animais domésticos, como suínos, caprinos, canídeos, equinos, galináceos, bovinos, e outros que possam servir de abrigos e/ou criadouros para o flebotomíneo (FURTADO et al., 2015; GONTIJO; MELO, 2004).

Todo cão proveniente de áreas endêmicas é considerado caso suspeito, a partir de manifestações clínicas que estejam relacionadas com os sintomas de leishmaniose visceral, como apatia, febre irregular, emagrecimento, úlceras cutâneas, principalmente no focinho, extremidades e orelhas, descamação furfurácea, crescimento exagerado das unhas, conjuntivite, fezes com sangue, paresia do trem posterior (SÃO PAULO., 2006).

A partir do momento em que se detecta a presença de reservatório canino da leishmaniose visceral, devem ser desenvolvidas ações de vigilância, principalmente no que diz respeito à classe médica veterinária, alerta à população quanto aos sinais e sintomas da doença, tanto no ser humano como no cão, buscando comunicar os casos suspeitos para que se possa fazer investigação, medidas preventivas quanto à eliminação dos possíveis criatórios do vetor. Cabe ao poder público programar e desenvolver obras de limpeza urbana em praças públicas, logradouros, terrenos baldios, entre outros, procurando destinar, de forma apropriada, a matéria orgânica recolhida. No momento em que se detecta uma suspeita clínica, confirmado ou suspeito de leishmaniose visceral no cão, há necessidade de delimitar a área para investigar o foco, em um raio mínimo de 100 cães para exames, local onde deverá ocorrer busca ativa de animais sintomáticos para exame parasitológico a fim de detectar a espécie da *Leishmania*, avaliando a prevalência canina e medidas preventivas (MONTEIRO et al., 2005).

Em relação às ações preventivas referentes à população canina, no que diz respeito aos cães errantes, são fundamentais por serem fontes ambulantes da leishmaniose visceral. O Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde prevê a eliminação de cães infectados como medida de controle da LVH, em que os casos confirmados leishmanioses viscerais caninas deverão ser encaminhados para a prática da eutanásia (BRASIL, 2014). Todavia, é uma medida de controle que tem sido fortemente contestada, com requerimentos veementes para revisão desse instrumento de política pública, os quais argumentam sobre o elevado

custo emocional para os proprietários dos animais, gastos para os cofres públicos, pouca eficácia, uma vez que os casos de LVH têm aumentado mesmo com a utilização das diretrizes preconizadas. Os cães não são os únicos reservatórios, não há associação entre abate dos cães infectados e redução dos casos notificados de LVH, a reorganização do peridomicílio é mais eficaz e as famílias que têm seus cães eutanasiados, geralmente, adquirem novos cães, que possivelmente vão se tornar novas fontes de infecção (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016).

O Projeto de Lei da Câmara nº 17, de 2017, dispõe sobre a proibição da eliminação de cães e gatos em canis públicos, estabelecimentos oficiais congêneres, órgãos de controle de zoonoses. No dia 31 de maio de 2017, foi aprovado pela Comissão de Assuntos Sociais. No entanto, faz exceção da eutanásia em casos de males ou doenças graves que coloquem em risco a saúde humana ou de outros animais (SENADO FEDERAL, 2017).

Orienta-se a utilização de coleiras contendo deltametrina 4%, a qual protege o cão de picadas do mosquito-palha. No entanto, aconselha-se o uso de coleira de forma interrupta, fazendo a troca a cada quatro meses. Sugere-se, também, a utilização de repelente e uso de telas, tipo malha fina, em canis coletivos ou individuais (BRASIL, 2014).

Com alusão à vacina, anti-leishmaniose visceral canina, a *Leishimmune*, registrada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, durante os anos de 2003 a 2006, em Nota Técnica espedida em 2005, comprovou-se que sua prevenção é baixa, apenas 76% dos casos, podendo o cão ficar sorologicamente positivo, sem que se tenha certeza se foi por infecção natural ou provocada pela própria vacina. De fato, a falta de comprovação científica do seu efeito preventivo da infecção e infectividade do animal para o vetor impossibilita sua utilização com segurança, necessitando-se que seja estabelecido o custo-benefício satisfatório e custo-efetividade da mesma. Assim, a vacina não é recomendada pelo Ministério da Saúde, até que se concluam os estudos referentes à fase III, conforme nota técnica de esclarecimento do dia 3 de maio de 2009 (BRASIL, 2015; SÃO PAULO., 2006).

Todo indivíduo proveniente de áreas com ocorrência de leishmaniose visceral com esplenomegalia e febre é considerado caso humano suspeito, como também pessoas que venham de áreas sem história de leishmaniose visceral,

porém, com esplenomegalia, onde foram descartadas as doenças prevalentes da região. Só é considerado caso humano confirmado aquele que, no exame laboratorial parasitológico foram encontrados parasitas ou imunofluorescência reativa de 1:80 e diagnósticos diferenciais descartados. Também existe o caso clínico epidemiológico, no qual, sem confirmação laboratorial, mas com suspeita clínica, responde favoravelmente ao tratamento (GONTIJO; MELO, 2004).

A notificação de casos positivos ou suspeitos é compulsória para investigação pelos serviços de saúde através de uma ficha de investigação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN. A detecção dos casos de leishmaniose visceral é feita através de demanda espontânea à unidade de saúde, busca ativa dos casos, visitas domiciliares pelos profissionais de saúde da Estratégia de Saúde da Família – ESF e de encaminhamento suspeito às unidades de saúde hospitalar ou básica. Sendo por cura, por descarte ou por morte, o encerramento dos casos humanos devem ser no máximo em 180 dias no SINAM (BRASIL, 2015; SÃO PAULO., 2006).

Quanto à classificação dos casos em humanos, existem os casos confirmados clínico-laboratorial ou clínico-epidemiológico, descartados quando exames parasitológicos e/ou sorológicos são negativos ou sem resposta favorável ao tratamento. A partir do momento em que se confirma a doença, é de suma importância que se faça uma vigilância importante durante toda a evolução clínica, buscando reduzir a letalidade dos casos, bem como recidiva, complicações, acompanhando até a cura clínica. É importante fazer busca ativa dos faltosos às consultas agendadas no transcurso do tratamento, utilizando-se de táticas locais (GONTIJO; MELO, 2004).

As medidas preventivas direcionadas à população humana requerem, principalmente, proteção individual, através do uso de mosquiteiros com tela fina, evitar exposição nos horários de atividades do vetor, isto é, no crepúsculo e à noite, usar repelentes, tela fina nas portas e janelas. Já as medidas relacionadas ao vetor dizem respeito ao saneamento ambiental como a limpeza adequada dos abrigos dos animais, quintais, praças públicas, terrenos baldios, evitar permanência de animais dentro do domicílio, eliminação da fonte de umidade e destino adequado aos resíduos sólidos e orgânicos, entre outras, para evitar o estabelecimento e proliferação do vetor (GONTIJO; MELO, 2004). Fiscalizar e combater a destruição ambiental previsível, para evitar a destruição dos habitats

naturais, para evitar a desestabilização dos nichos dos vetores e hospedeiros silvestres, evitando que estes se aproximem do ambiente peridomiciliar (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016).

O conhecimento sobre as características epidemiológicas e dos elementos que fazem parte da cadeia de transmissão da LV ainda é insuficiente. O controle, basicamente, está centrado em diagnóstico e tratamento precoce dos casos, diminuição da população dos flebotomíneos, buscando extinguir os reservatórios e atividades de instrução em saúde (SANTINI et al., 2015). As características adaptativas do vetor *L. longipalpis* no peridomicílio, criadouros, infestação de áreas de matas, resistência a inseticidas, dificultam o controle epidemiológico (MARTINS-MELO et al., 2014b).

Na Figura 14 está exposto o fluxograma de medidas recomendadas pelo Ministério da Saúde para o controle da leishmaniose visceral, no que diz respeito a áreas de transmissibilidade de moderada a intensa.

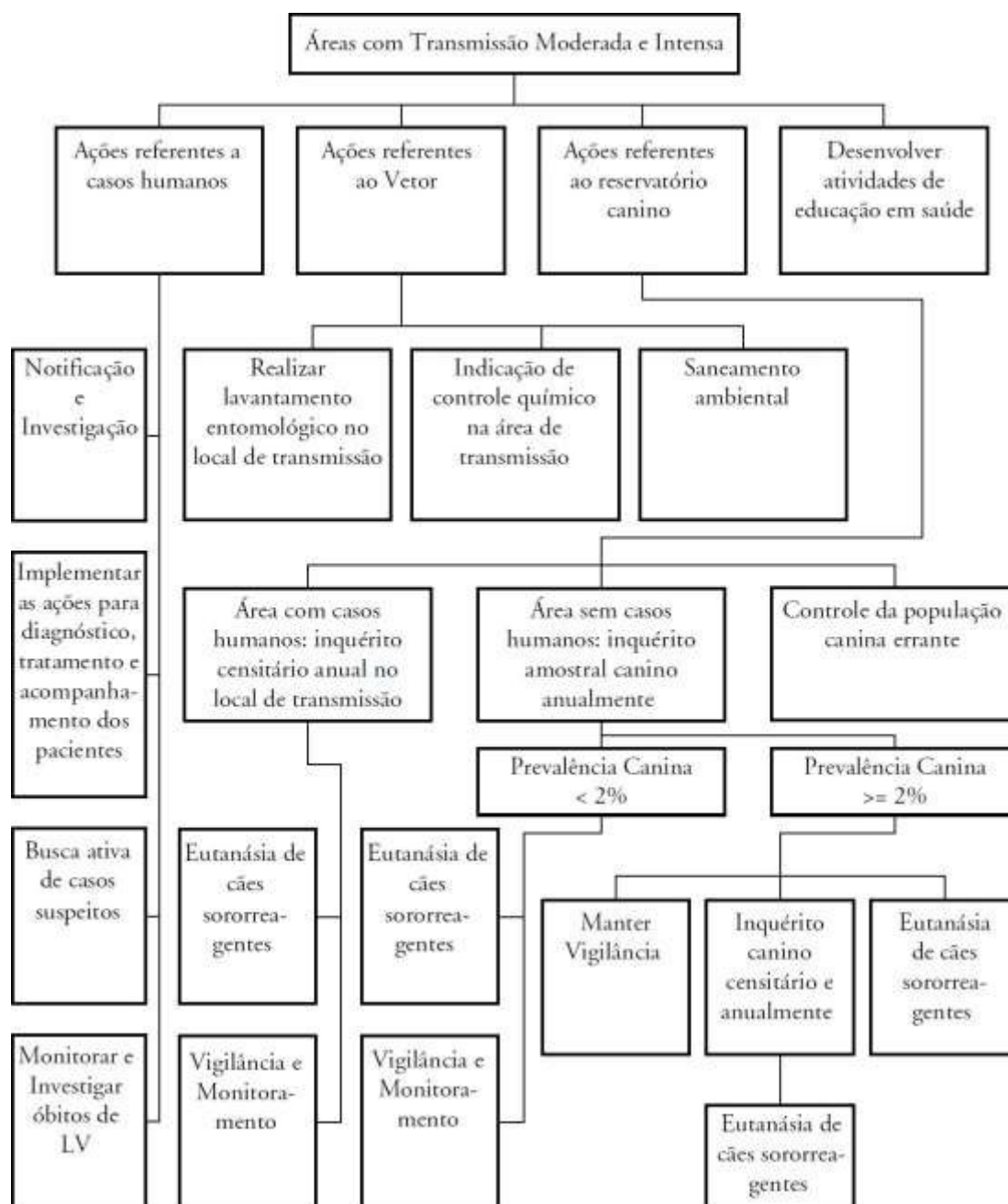


Figura 13 – Fluxograma com as medidas recomendadas para o programa de vigilância e controle da Leishmaniose visceral (LV) em áreas com transmissão moderada e intensa
 Fonte: BRASIL (2014).

As ações de controle referentes ao vetor estão relacionadas ao saneamento ambiental, investigação entomológica para verificar a presença do *L. longipalpis* e/ou *L. cruzi* e, se for encontrado, realização de controle químico no interior das casas e canis pela borrifação de inseticidas residuais. No entanto, este procedimento é temporário porque depois de algum tempo o inseticida perde o efeito, exigindo um programa contínuo (BRASIL, 2015; SÃO PAULO., 2006).

2.1.8 Coinfecção da LVH e HIV

A sobreposição geográfica da *Leishmania* e HIV tem gerado a coinfecção LVH/HIV, com altos índices de morbimortalidade, tornando-se um problema para saúde pública (BRASIL, 2015; LINDOSO et al., 2014; MARTINS-MELO et al., 2014a). O perfil epidemiológico desta coinfecção tem sido modificado tanto em países em desenvolvimento (HERRADOR et al., 2015) quanto em desenvolvidos, como Espanha, França e Itália (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012), devido à expansão da LVH de áreas rurais para áreas urbanas, locais prevalentes de HIV (DRUZIAN et al., 2015), interiorização do HIV, de áreas urbanas para rurais, ocorrendo cada vez mais o aumento da sobreposição geográfica de ambas as doenças, com comportamento emergente.

No Brasil, o primeiro caso de HIV foi notificado em 1980 (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012). O primeiro caso de coinfecção foi descrito em 1985, no Sul da Europa (SILVA, 2014). A partir de 1987, a coinfecção LVH/HIV tem sido descrita no Brasil (BRASIL, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015). Os dados de HIV estão disponíveis no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) desde 1980, LVH desde 2001 e da coinfecção a partir de 2007. Tem um campo de identificação da coinfecção nas fichas de notificação de LVH devido aos altos índices de LVH/HIV (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012).

Em relação às características epidemiológicas da LVH/HIV, a maior prevalência ocorre em homens (91,6%) (BRASIL, 2014, 2015; SÃO PAULO., 2006). A maior suscetibilidade do sexo masculino pode estar relacionada a fatores socioeconômicos, comportamentais e ambientais, no que diz respeito aos hábitos e exposição ao vetor devido ao tipo de trabalho, entre outros, porém ainda é uma questão de debate (MARTINS-MELO et al., 2014b). O homem, geralmente, tem maior risco de adoecer do que a mulher, no entanto, até os 19 anos, esta diferença não está bem clara, a suscetibilidade em adoecer parece ser semelhante entre os gêneros, porém essa vulnerabilidade é maior notada após os 20 anos, período em que os homens adultos são mais acometidos (BOTELHO; NATAL, 2009). Esta coinfecção afeta principalmente homens na fase adulta entre 20 e 50 anos de idade, média de 38 anos (MARTINS-MELO et al., 2014b). A incidência de LVH/HIV é maior entre indivíduos com a cor parda, porém com

maior índice entre indígenas com LVH sem HIV e da cor preta entre portadores de HIV (169,09) (GUIMARÃES, 2014).

Em razão do intenso parasitismo em macrófagos circulantes de pacientes coinfectados e pouca resposta a anticorpos, o exame parasitológico direto de parasitos é o mais indicado para diagnóstico (ALBUQUERQUE et al., 2014) do que os testes sorológicos (SILVA, 2014). No entanto, em um estudo realizado por Barbosa Junior, dos 15 pacientes coinfectados, apenas três pacientes foram positivos em citologia de medula óssea, quatro ao teste imunocromatográfico baseado em rK39 (rK39 ICT), cinco pelo teste de aglutinação de látex (KAtex), três apresentaram reação convencional em cadeia da polimerase (PCR) e seis PCR em tempo real. Mas, todos os pacientes foram positivos ao teste de aglutinação direta (DAT). O teste de aglutinação de látex (KAtex) é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnosticar pacientes coinfectados por LV/HIV (BARBOSA JÚNIOR et al., 2015).

Altas taxas de mortalidade são frequentes entre os pacientes coinfectados por LVH/HIV (TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015) devido ao atraso no diagnóstico e tratamento (BOTELHO; NATAL, 2009; BRASIL, 2015), e as taxas de cura costumam ser baixas, em torno de 78% em relação à LVH que normalmente gira em torno de 91% (LINDOSO et al., 2014; SINHA et al., 2011), com maior toxicidade das drogas. Os pacientes portadores de HIV, além de serem mais suscetíveis à leishmaniose visceral, entre 100 e 2320 vezes mais, do que as pessoas sem HIV, também representam um grande desafio de se estabelecer o diagnóstico e a terapêutica (SILVA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010).

Os pacientes coinfectados costumam demorar mais tempo do que a LVH para negativar os exames de LVH, mesmo após o uso da terapia específica, o que favorece as recidivas frequentes (SANTOS-OLIVEIRA et al., 2013) e aumento das taxas de mortalidade (SILVA, 2014). Em um estudo feito por Gomes, Romero e Werneck (2012), nos pacientes com LVH/HIV, as recidivas foram duas vezes maiores do que os indivíduos com LVH sem HIV.

A coinfecção da LVH/HIV e LVH tem mudado seu perfil epidemiológico e aumentado sua morbimortalidade, o que requer atenção urgente dos órgãos de vigilância epidemiológica. A LVH tem se expandido para outras áreas e mantido

os focos antigos, indicando ineficiência nas medidas de controle atuais (MARTINS-MELO et al., 2014a).

As medidas de controle para a coinfeção LVH/HIV ainda são desafios enormes (FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016; ARAÚJO, 2012).

Deve-se investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, portadores de HIV com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH e vice-versa visando diagnóstico e tratamento precoce, fazendo uso de profilaxia secundária (MARTINS-MELO, 2014; BRASIL, 2015). Fazer notificação compulsória para que sejam alimentados os bancos de dados de instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) (ALBUQUERQUE, 2014). Diante disso, observa-se as muitas barreiras no combate e controle da LVH, bem como a coinfeção LV/HIV (MENON et al., 2016).

2.2 Emprego de ferramentas de análise espacial no estudo da leishmaniose visceral

Através de análise espacial, torna-se possível estudar a distribuição de doenças ou serviços de saúde, entre outros, levando em conta o georreferenciamento geográfico do dado em estudo. Procura descrever as amostras espaciais de morbidade ou mortalidade, assim como os fatores integrados a esses exemplos, buscando estabelecer a relação entre as distintas variáveis geográficas. Entre as etapas, encontra-se a visualização de onde são mapeados os episódios, a apreciação exploratória das informações, que consiste em exposição dos modelos espaciais e semelhanças entre mapas e modelagem em que são testadas as suposições a respeito da amostra observada pelo meio de padrões estatísticos espaciais (BARBOSA; WERNECK, 2011; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016).

O TerraView é um *software* do Sistema de Informações Geográficas (SIG) brasileiro que permite a manipulação de dados geográficos distribuídos de forma gratuita pelo Instituto Nacional de Pesquisa Espaciais (INPE). Para que se possa processar os dados da pesquisa, usa-se os programas Excel e Access para gerenciar as planilhas dos dados e executores da estatística descritiva convencional, juntamente com o TerraView. Este SIG dinâmico auxilia na

manipulação e visualização de dados sobre a base cartográfica da extensão de estudo, no qual foram avaliadas as taxas de Moran global e local de estimação (CAMPOS JÚNIOR, 2007; CARVALHO et al., 2014; GONÇALVES; NASCIMENTO COSTA; BRAGA, 2011).

O índice de Moran global é utilizado para detectar o grau de dependência espacial no coeficiente de autocorrelação no conjunto de dados. Geralmente, este índice varia entre -1 e +1, que pode ser atribuído um nível de significância chamado de p-valor (<0.05); o que mais se aproxima de um indica similaridade entre vizinhos e o resultado zero identifica valores sem correlação, assim como os negativos indicam não similaridades. Através do “LISA MAP”, tendo como base a autocorrelação local, é possível identificar regiões com correlação local com significância diferente do observado no restante dos dados. Através do Moran Map, obtém-se os dados com algum nível de significância na interface (DUARTE-CUNHA et al., 2012; NASCIMENTO, et al., 2007).

A ferramenta de geoprocessamento tem sido muito útil, não somente para a saúde pública, como também para outras áreas. Existem vários exemplos em que foi utilizado o geoprocessamento (MARTINS-MELO; LIMA; RAMOS; et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013; RODRIGUES et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017). Os autores Martins-Melo, Lima e Ramos et al (2014) realizaram um estudo de análise espacial da distribuição de taxas de mortalidade relacionadas à LV no Brasil entre os anos de 2000 a 2011. A análise espacial permitiu identificar aglomerados espaciais em várias regiões do Brasil. Na Figura 15 estão expostos os dados de distribuição espacial das taxas de mortalidade por LV, média anual por 100.000 habitantes, conforme os municípios de residência.

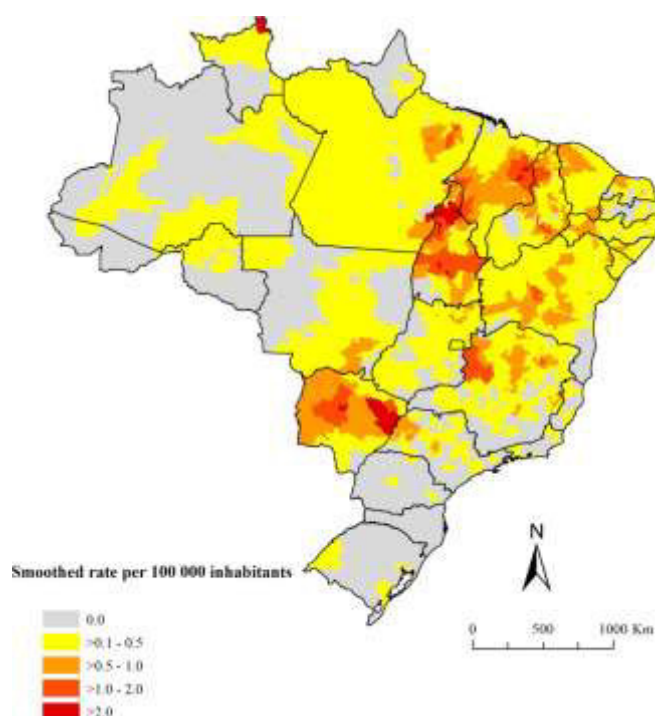


Figura 14 - Distribuição espacial das taxas de mortalidade média anual (por 100.000 habitantes) relacionada à VL após alisamento pelo método empírico local bayesiano por municípios de residência, Brasil (2000-2011)
 Fonte: Martins-Melo; Lima; Ramos et al (2014).

Em um estudo de pesquisa espacial, Karagiannis-Voules et al. (2013) relataram os dados de incidência de leishmaniose cutânea (LC) e LV no Brasil, com base no modelo geoestatístico por 100.000 habitantes entre os anos de 2001 a 2010. Neste trabalho, determinaram os padrões espaciais e temporais e detectaram aglomerados suavizados pelo método Bayesiano, de dados de LC e LV.

O estudo realizado por Rodrigues et al. (2016) analisou a evolução espacial e temporal da incidência da dengue no Brasil entre os anos de 2001 a 2012. Por meio do modelo de regressão multinível, puderam encontrar associações entre a incidência de dengue e os fatores climáticos e outros.

Em um estudo, por meio de análise espacial, Oliveira et al (2017) avaliaram os dados relacionados com o Zika vírus no Brasil. Através da distribuição dos dados detectaram os aglomerados de casos notificados entre 2015 e 2016.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil com variáveis socioambientais entre os anos de 2001 e 2015.

3.2 Objetivos específicos

- Detectar a distribuição espacial dos aglomerados e a incidência de leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2001 a 2015;
- Identificar padrões na distribuição da LVH associada à coinfeção por HIV;
- Comparar os dados da LVH com LVC;
- Relacionar indicadores determinantes na propagação da LVH: lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, domicílios sem instalações sanitárias e índice de desenvolvimento humano (IDH);

SEGUNDA SEÇÃO

Capítulo 1 – Artigo 1

ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: leishmaniose visceral humana (LVH), leishmaniose visceral canina e fatores ambientais

**Título curto: leishmaniose visceral humana (LVH), leishmaniose visceral
canina e fatores ambientais**

Iolanda Graepp Fontoura^{1,5&*}, David Soeiro Barbosa^{2&}, Luiz Fernando Costa Nascimento³; Volmar Moraes Fontoura⁴, Adriana Gomes Nogueira⁵, Francisca Aline Arrais⁵, Benedito Salazar Souza⁶, Ana Lúcia Abreu-Silva^{1,7&}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil;

²Departamento de Parasitologia, Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil;

³Universidade de Taubaté e Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São Paulo, Brasil;

⁴Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual do Tocantins, Augustinópolis, Brasil;

⁵Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, Maranhão, Brasil

⁶Instituto de Ensino Superior do Maranhão IESMA/UNISULMA

⁷Departamento de Patologia, Universidade Estadual do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil

*Autor Correspondente:

E-mail: iolanda.graepp@hotmail.com

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma doença de grande significância epidemiológica, tornando-se um problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade. O objetivo deste estudo foi identificar padrões espaciais da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil entre os anos de 2001 e 2015. A metodologia utilizada foi um estudo ecológico e exploratório, utilizando as ferramentas de geoprocessamento para elaborar mapas temáticos, construídos pelo *software* TerraView 4.2.2, com dados secundários obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), com intuito de identificar a distribuição espacial dos aglomerados de taxas de incidência da LVH e razão por leishmaniose visceral canina (LVC), analisando a autocorrelação global e local, características epidemiológicas, bem como as tendências das taxas de LVH por municípios. Foram relatados 53.994 casos de leishmaniose visceral no período de estudo, com uma taxa média anual (TMA) de 2,59/100.000 habitantes (hab.); sexo masculino 33.502 (62%, TMA 2,43/100.000 hab.); maior incidência entre indígenas (TMA 2,91/100.000 hab.); faixa etária prevalente entre 1 e 4 anos (30%); maior incidência em <1 ano (TMA 3,76/100.000 hab.); 3.589 óbitos (TMA 0,12/100.000 hab.); 49.043 foram casos novos (TMA 1,71/100.000 hab.); 39.924 curados (TMA 1,40/100.000 hab.) e 2.262 (TMA 0,08/100.000 hab.) apresentaram recidivas; proporção maior na região Nordeste 29.968 (56%); maior incidência na região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.); Maranhão foi prevalente, com 8.194 (15%) dos casos notificados; maior índice no estado do Tocantins (TMA 21,65/100.000 hab.). Foi possível observar a presença de aglomerados análogos entre os municípios vizinhos nos mapas temáticos de LVH com similaridade aos mapas de LVC, indicando os efeitos da sobreposição dessas doenças. Os municípios com as maiores taxas de lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, sem rede de esgoto e menor IDH, encontram-se nas regiões Norte e Nordeste, estados com as maiores taxas de LVH. O índice de Moran global foi de 0,46 ($p < 0,01$), o que indicou similaridade entre municípios com presença de autocorrelação espacial significativa. Os mapas de Moran Map e LISA Map mostraram aglomerados estatisticamente significantes ($p < 0,001$) relativos à região Nordeste, parte da região Centro-Oeste e parte da região Norte. Conclui-se que a técnica de geoprocessamento possibilitou a detecção e a análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, manutenção das taxas de mortalidade e discreta diminuição nas TMA de casos novos.

Palavras-chave: Análise Espacial; Leishmaniose Visceral Humana; Leishmaniose Visceral Canina; Indicadores Ambientais; Brasil.

ABSTRACT

Human Visceral Leishmaniasis (HVL) is a disease of great epidemiological significance, becoming a public health problem, with high morbidity and mortality rates. This study was aimed to identify spatial patterns of the distribution of visceral leishmaniasis in Brazil between the years 2001 and 2015. The methodology used was an ecological and exploratory study, using the

geoprocessing tools to design thematic maps, which were drawn up by the TerraView 4.2.2 software, with secondary data obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and from the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS), with the purpose of identifying the spatial distribution of clusters of HVL and reason for Canine Visceral Leishmaniasis (CVL), incidence rates by analyzing the global and local autocorrelation, epidemiological characteristics, as well as the trends in HVL rates per municipalities. A total of 53,994 visceral leishmaniasis cases were reported during the study period, with an average annual rate (AAR) of 2,59/100,000 inhabitants (inhab.); male gender, 33,502 (62%, AAR of 2,43/100,000 inhab.); higher incidence among indigenous people (AAR of 2,91/100,000 inhab.); age range prevalent between 1 and 4 years (30%); higher incidence in <1 year (AAR of 3,76/100,000 inhab.); 3,589 deaths (AAR of 0,12/100,000 inhab.); 49,043 were new cases (AAR of 1,71/100,000 inhab.); 39,924 healed (AAR of 1,40/100,000 inhab.) and 2,262 (AAR of 0.08/100,000 inhab.) showed recurrences; greater proportion in the Northeast region, 29,968 (56%); higher incidence in the North region (AAR of 7,04/100,000 inhab.); Maranhão was prevalent, with 8,194 (15%) of the notified cases; higher index in the state of Tocantins (AAR of 21,65/100,000 inhab.). It was possible to note the presence of similar clusters among the surrounding municipalities in the thematic maps of HVL with similarity to the maps of CVL, thereby indicating the effects of the overlap of these diseases. The municipalities with the highest rates of garbage thrown in vacant lots or public spaces, without sewage network and lower HDI, are located in the North and Northeast regions, states with the higher HVL rates. The Moran global index was 0.46 ($p < 0.01$), which indicated similarities between municipalities with a presence of significant spatial autocorrelation. The maps of Moran map and LISA map showed statistically significant clusters ($p < 0.001$) related to the Northeast region, part of the Midwest region and part of the North region. We conclude that the geoprocessing technique allowed us to detect and analyze the clusters of HVL rates with the proposed variables, as well as the places with higher and lower intervention needs. It was possible to note a gradual decrease in the AAR of HVL, maintenance of mortality rates and slight decrease in the AAR of new cases.

Keywords: Spatial Analysis; Human Visceral Leishmaniasis; Canine Visceral Leishmaniasis; Environmental Indicators; Brazil.

1 Introdução

As ações antrópicas têm se tornado cada vez mais intensas, resultando em graves consequências para a saúde, não apenas do ser humano, mas também de todo o planeta. No último século, a evolução tecnológica ultrapassou o limite de exploração da natureza pelo homem, provocando degradação do meio ambiente, gerando verdadeiras catástrofes e até mesmo uma crise ecológica que o mundo vivencia no período pós-industrial (ALBUQUERQUE et al., 2014; SILVA; ABUD, 2016). E essas mudanças causadas ao meio ambiente têm favorecido a

transmissão de diversas doenças, como as leishmanioses, que na atualidade ocupam 6ª posição no *ranking* mundial dentre as doenças infecciosas prioritárias (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015).

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) informou que a leishmaniose visceral (LV) está presente em 56 países, sendo que em 90% dos casos ocorre em sete países, como o Brasil, Etiópia, Quênia, Índia, Sudão, Somália e Sudão do Sul (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2015)

A leishmaniose visceral (LV) tornou-se um problema de saúde pública, sendo notificada em diferentes regiões e classes sociais, especialmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, o índice maior de notificações encontrava-se, na década de 90, em torno de 90% das notificações nos estados nordestinos. No entanto, a expansão desordenada das periferias nas pequenas e grandes cidades, sem infraestrutura adequada, favoreceu ambientes propícios para a proliferação e adaptação do mosquito-palha e consequentemente a expansão da doença para outras regiões, como Centro-Oeste e Sudeste. Assim sendo, fez diminuir a porcentagem na região Nordeste para 77%. (BRASIL, 2014, 2015).

A LV é uma doença de grande significância epidemiológica por envolver espécies diferentes do gênero *Leishmania*, comportamentos de vetores flebotomíneos, como o *Lutzomyia longipalpis*, hospedeiros e reservatórios nos ciclos de transmissão (BARBOSA; WERNECK, 2011; VIANNA et al., 2016). É possível observar um crescente aumento de casos de LV. Esta pode ser classificada de moderada a grave, geralmente caracterizada por febre, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia, podendo vir acompanhada de diarreia e tosse. Os indivíduos mais acometidos são as crianças, principalmente as menores de 1 ano, e a doença pode estar associada a outros processos infecciosos, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), que tem grandes chances de desenvolver a doença com altas taxas de mortalidade e recidivas. Geralmente, a leishmaniose visceral é fatal em 95% dos casos se não tratada. Estima-se que, entre 50.000 e 90.000 casos da doença por ano, houve cerca de 40.000 mortes anuais, sendo que 1 milhão de pessoas estão sob risco em áreas endêmicas (WHO, 2017).

Trata-se de uma doença endêmica em muitos países, como a Índia, o Nepal,

Bangladesh, o Sudão e o Brasil, sendo este último o responsável pela maioria dos casos na América do Sul. No Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de leishmaniose visceral (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos, encontram-se o Maranhão, Ceará, Bahia, Piauí, Tocantins, Pará, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2015). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil (DUARTE-CUNHA et al., 2012).

Situações epidemiológicas, socioeconômicas e processos ecológicos podem reduzir o impacto dos programas de controle (OTRANTO; DANTAS-TORRES, 2013). Ainda não foi descoberta nenhuma estratégia eficaz no controle e tratamento da LVC (COSTA et al., 2013). Tem sido utilizada uma metodologia clássica desde 1950 por órgãos governamentais, porém sem diminuição da incidência da doença em coeficientes aceitáveis, denotando as vulnerabilidades destas estratégias empregadas. As medidas de controle, como a eutanásia de cães positivos sorologicamente e inseticidas, no Brasil, têm sido utilizadas como principal estratégia de combate e controle (ARAÚJO et al., 2013).

O uso das ferramentas de análise espacial e de Sistema de Informação Geográfica (SIG) permite a criação de mapas temáticos que auxiliam na análise e melhor compreensão dos padrões espaciais da distribuição dos dados, possibilitando detectar áreas de maiores riscos, bem como fatores associados indicando regiões com maiores necessidades de intensificação e/ou priorização de medidas de controle. Modelo de distribuição geográfica tem sido empregado no contexto da LVH (BARBOSA; WERNECK, 2011; BARBOSA et al., 2014; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013), assim como tem sido amplamente utilizado para análise da distribuição espacial de outros estudos, como dengue (RODRIGUES et al., 2016), Zika vírus (DE OLIVEIRA et al., 2017), entre outros.

Esta pesquisa teve por objetivo identificar padrões espacial da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil com variáveis socioambientais entre os anos de 2001 e 2015, bem como identificar áreas com altas densidades de taxas de leishmaniose visceral, observando a existência de autocorrelação da leishmaniose visceral global e local.

Material e métodos

Elegeram-se o Brasil por apresentar elevado número de casos notificados de LV, localizado na América do Sul. Limita-se com o oceano Atlântico, Argentina, Bolívia, Colômbia, Guiana, Guiana Francesa, Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai e Venezuela. Ocupa uma área territorial total de 8.514.876 km² com população de 190.755.799 habitantes de acordo com o último censo em 2010 (IBGE, 2017). É dividido em cinco regiões geográficas, Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Possui 27 unidades federativas, sendo um distrito federal, 26 estados e 5.570 municípios. O Índice de Desenvolvimento Humano – IDH é de 0,744, ocupando o 79º lugar no *ranking* mundial. Em relação ao domicílio, 87,4% possuem coleta de lixo, 82,7% têm abastecimento de água e 67,2% esgotamento sanitário. Relativo à mortalidade infantil, ocorrem 15,6 óbitos em menores de um ano de idade para cada mil nascidos vivos. Na Figura 1, encontra-se o mapa do Brasil dividido por estados (IBGE, 2017).



Figura 1 – Divisão geográfica do Brasil e suas 27 unidades federativas
Fonte: IBGE (IBGE, 2017).

Foi realizado um estudo exploratório com delineamento ecológico (comparações de grupos ao invés de indivíduos, onde os dados individuais não

são disponíveis), sobre a ocorrência da leishmaniose visceral humana no Brasil, no período entre 2001 e 2015. Foram analisadas as características epidemiológicas, por meio das ferramentas de geoprocessamento, para identificar os padrões espaciais dos casos de LVH, relacionando com a LVC e os fatores ambientais envolvidos, bem como, as tendências temporais e identificação das áreas de alto risco.

A seleção de indicadores foi baseada na distribuição dos casos notificados de LVH e a sua relação com os fatores de risco para sua ocorrência. A análise foi fundamentada em indicadores determinantes da LVH. Foram comparadas as características epidemiológicas da LVH com sexo, cor da pele/etnia, faixa etária, evolução, tipo de entrada, exames de diagnóstico, com os anos de estudo agrupados de forma trienal (2001-2003, 2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015 e total), bem como dados referentes ao tipo de entrada e evolução, região e estados. Foram analisados os padrões de ciclicidade e variação sazonal por meses do ano e ao longo dos anos de estudo.

Os dados populacionais foram oriundos do *Censo Demográfico* de 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> e <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175>) e projeção da população residente segundo o ano (IBGE, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>). Para análise da sobreposição da LVH e leishmaniose visceral canina (LVC), foram utilizados todos os dados encontrados de LVH (2001 a 2015) no DATASUS e de LVC (2006 a 2016) fornecidos por meio de banco de dados, pela Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT/DEVIT/SVS/MS) (leishmanioses@saude.gov.br). São dados referentes a todos os casos identificados por meio de inquéritos caninos sorológicos e demanda espontânea encaminhados pelos municípios à coordenação entre os anos de 2006 e 2016. No entanto, estes dados não permitem inferência de prevalência da LVC por municípios, pois se desconhece as áreas trabalhadas, universo de cães e tipo de inquérito (amostral ou censitário).

Os dados de saneamento básico foram obtidos no DATASUS, conforme o senso de 2010 sobre municípios que “não têm instalação sanitária” (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/sanbr.def>) e lixo “jogado em terreno baldio ou logradouro”

(<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/lixbr.def>). Os dados referentes ao índice de desenvolvimento humano (IDH) foram obtidos no IBGE (<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php>). Os dados baixados em “csv”, pelo programa TabWin, obtidos no DATASUS, permitiram a expansão de sua extensão em “dbf”.

As características epidemiológicas de LVH estão representadas por número absoluto, porcentagem (%) e taxa média anual (TMA) (por 100.000 habitantes), disposta em tabelas. Para analisar os padrões de ciclicidade, foram calculadas as taxas por 100.000 habitantes de acordo com os anos, conforme a projeção da população residente no Brasil por ano, e a variação sazonal foi analisada de acordo com os casos notificados, conforme cada região, segundo os meses do ano. Foram calculadas as taxas por 100.000 habitantes e a proporção para análise comparativa entre as características clínicas e laboratoriais de LVH.

Os padrões espaciais foram analisados por meio das ferramentas do Sistema de Informação Geográfica – SIG, que foram úteis na avaliação da distribuição geográfica, bem como dependência espacial das taxas de LV conforme os municípios de residência do Brasil (n = 5.570).

A construção dos mapas temáticos ocorreu a partir de taxas brutas calculadas por 100.000 (MARTINS-MELO et al., 2014b). O mapa de LVC foi construído a partir de dados caninos, no formato por razão de LV: número de casos de LVC dividido pelo número de casos de LVH (número de casos conforme os anos equivalentes) multiplicado por 100.

Foi empregada a estimativa dos índices de Moran Global e índice de Moran Local – LISA, que estimam a correlação espacial e autocorrelação local, auxiliando na identificação de sub-regiões com ocorrência de atrelamento espacial. Foi utilizado um critério de vizinhança de primeira ordem para concretização dos cálculos, em que se definiu como vizinhos os municípios que fazem fronteira (BARBOSA; WERNECK, 2011; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016). O índice de Moran Global é definido entre -1 e 1, valor próximo a zero sugere ausência de correlação e próximo a 1 indica dependência espacial positiva com maior semelhança entre os municípios adjacentes (agrupamento); e a dependência espacial negativa é apontada como -1, indicando dissimilaridade (dispersão). O índice de valor baixo e significância superior a 0,05 mostra que não se pode rejeitar a hipótese de que não existe autocorrelação

espacial; já se o índice for alto e o valor de p menor que 0,05, deve-se aceitar a hipótese de que há autocorrelação espacial. Para avaliar a significância do teste, foi utilizado o critério de 99 permutações (INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS), 2015; MARTINS-MELO et al., 2014a).

Para observar a presença da sobreposição entre a LVH e LVC, foram analisados todos os dados disponíveis. Foram feitas análises de dados em relação a saneamento básico (lixo jogado em terreno baldio ou logradouro e residências que não têm instalação sanitária) e IDH, tendo como denominador as estimativas populacionais de 2010, de acordo com cada município, multiplicadas por 100.000 habitantes (FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016). Sendo definida em quantis, forma que melhor representou os dados, usando os intervalos: 0.0 (sem casos), > 0.1 - 5.0 (muito baixo), > 5.0 - 10.0 (baixo), > 10.0 - 20.0 (médio), > 20.0 (alto), formato utilizado para classificar a taxa bruta por 100.000 habitantes. Os mapas coropléticos foram construídos para melhor visualização da variação do atributo (BARBOSA; WERNECK, 2011; INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS), 2015).

Na geração do mapa LISA Map, foram mostrados os aglomerados dos casos de LVH, sugerindo locais com maior e menor necessidade de intervenções, em que o “0” indica não significantes ($p>0,05$), mostrando inexistência de autocorrelação, “1” teve autocorrelação baixa, com confiança de 95% ($p=0,05$), “2” autocorrelação média, 99% de confiança ($p=0,01$), e “3” indicou existência de autocorrelação elevada, 99,9% ($p=0,001$) (BARBOSA et al., 2014; CARVALHO et al., 2014; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016).

Os dados para a construção dos mapas de Moran Map foram gerados, indicando que houve nível de significância na interface (> 95% de confiança), e sugeriram os locais com prioridade de intervenção (INPE, 2015), tendo como critério: “0” não significante=NS (ausência de dados); “1” Q1 – alto-alto, alta prioridade (valores positivos, médias positivas); “2” Q2 – baixo-baixo, baixa prioridade (valores negativos, médias negativas); “3” Q3 – alto-baixo (valores altos da variável e baixo dos vizinhos) e “4” Q4 – baixo-alto (valores baixos da variável e alto dos vizinhos), sendo considerados de média prioridade (associação espacial negativa) (BARBOSA; WERNECK, 2011; FONTOURA; FONTOURA; NASCIMENTO, 2016). É possível que possa ocorrer minimização de oscilações

aleatórias, uma vez que foram analisados vários anos consecutivos, conforme cada variável.

Este estudo teve aprovação pelo comitê de ética da Universidade Federal do Maranhão – UFMA sob o número do parecer: 1.073.550 e CAAE: 41557314.5.0000.5087.

Resultados

Foram relatados 53.994 casos de leishmaniose visceral no período de estudo entre 2001 e 2015, representando uma taxa média anual (TMA) de 2,59 casos/100.000 habitantes (hab.). As características predominantes de LVH foram sexo masculino, 33.502 (62%; TMA 2,43/100 mil hab.), e cor da pele parda (70%), no entanto a maior incidência foi encontrada entre indígenas (TMA 2,91/100.000 hab. faixa etária em crianças entre 1 e 4 anos, 30%), porém com maior incidência em menores de 1 ano (TMA 3,76/100.000 hab.); foram notificados 3.589 óbitos (TMA 0,12/100.000 hab.); 39.924 (TMA 1,40/100.000 hab.) foram considerados curados; 49.043 eram casos novos (TMA 1,71/100.000 hab.); e 2.262 (TMA 0,08/100.000 hab.) apresentaram recidivas; dos testes para diagnósticos realizados, 20.131 casos (TMA 0,71/100.000 hab.) foram confirmados pelo exame parasitológico e 22.142 pelo teste de imunofluorescência indireta (TMA 0,78/100.000 hab.); coinfeção por LVH/HIV 2.231 (TMA 0,13/100.000 hab.) (Tabela 1).

Ao longo dos anos, a TMA foi de 2,29/100.000 hab. de LVH entre 2001 e 2003, com aumento entre os anos 2004-2006 com TMA 2,81/100.000 hab. e diminuição gradativa leve entre os anos 2007 a 2015 (TMA 2,69; 2,58; 2,55/100.000 hab., respectivamente). Foi incidente e prevalente no sexo masculino (com variação da proporção entre 60% a 65%; a TMA teve variação entre 2,08 e 2,58/100.000 hab.); apresentou diminuição gradativa leve na proporção de casos no sexo feminino (variou entre 40% e 35%); a TMA teve uma discreta elevação entre os anos de 2004 a 2006 (de 1,35 para 1,63/100.000 hab.) e decréscimo gradativo discreto até 2015 (Tabela 1).

A LVH foi prevalente na cor parda ao longo dos anos (variou entre 64% e 76%), porém com maiores taxas e aumento considerável da incidência entre indígenas (TMA 1,34 a 4,28/100.000 hab.). Houve decréscimo no decorrer dos anos, tanto na proporção como incidência, entre indivíduos da cor branca,

cor/etnia menos incidente, apesar de ter sido o segundo grupo com maior prevalência. A maior incidência foi entre pacientes na cor da pele amarela (TMA 1,39/100.000 hab.) entre 2001 e 2003, com aumento entre 2004 e 2006 (TMA 1,68/100 mil hab.) e diminuição após (variação entre 1,46; 1,58 e 1,01/100 mil hab.); a TMA de indivíduos acometidos pela LVH da cor preta teve aumento considerável de 0,95 entre 2001 e 2003 para 2,30/100.000 hab., maior TMA, entre 2004 e 2006, com diminuição para 1,98 entre 2007 e 2009, e aumento gradativo discreto até 2015 (Tabela 1).

A faixa etária prevalente foi entre 1 e 4 anos com decréscimo nos anos de 2007 a 2009 (de 34% para 30%) e diminuição progressiva discreta após (variação de 34% a 25%); no entanto, as maiores taxas foram encontradas em menores de 1 ano, com aumento considerável entre 2004 e 2006 (TMA de 3,01 para 4,02/100 mil hab.), decréscimo após, entre os anos de 2007 a 2012 (TMA 3,90; 3,82/100 mil hab.), e aumento entre os anos de 2013 a 2015 (TMA 4,13/100.000 hab.); a segunda maior proporção foi na faixa etária entre 20 e 39 anos (variação entre 19% a 23%), grupo de pessoas economicamente ativas.

A maior proporção (24%) no número de óbitos e incidência (TMA 0,15/100 mil hab.) foi entre os anos de 2004 a 2006, com decréscimo entre 2007 e 2009 e leve aumento após (variação da TMA entre 0,11 a 0,15/100.000 hab.). O número de pacientes que evoluíram para cura foi maior entre os anos de 2004 a 2006, 9.186 (23%; TMA 1,61/100.000 hab.), com diminuição nos anos seguintes. Houve um aumento considerável de casos novos de 7.963 entre os anos de 2001 a 2003 (TMA 1,39/100 mil hab.) para 10.814 entre 2004 e 2006 (TMA 1,89/100 mil hab.), com discreta diminuição gradativa nos anos posteriores; entretanto, as recidivas foram maiores entre os anos de 2013 a 2015, 558 casos (25%; TMA 0,10/100.000 hab.) (Tabela 1 e Figura 2).

Quanto aos testes positivos de diagnósticos (Tabela 1), a maioria foi por meio do exame parasitológico entre os anos de 2001 a 2003, 3.553 casos (TMA 0,62/100 mil hab.), e 2004 a 2006, 5.065 casos (TMA 0,89/100.000 hab.), no entanto, a partir dos anos entre 2007 e 2009, houve uma inversão considerável tanto no número como na incidência entre os casos diagnosticados pelos dois métodos, em que o número de testes positivos de imunofluorescência indireta passou a ser maior, de 5.153 casos (TMA 0,90/100.000 hab.), em relação ao exame parasitológico de 4.432 casos (TMA 0,77/100.000 hab.). Apesar de ter

havido um decréscimo no número de diagnósticos positivos em ambos os testes, a imunofluorescência ainda foi o que apresentou mais resultados positivos, prevalente durante todo o período de 2001 a 2015, e o exame parasitológico apresentou mais resultados negativos do que o de imunofluorescência, sendo que o parasitológico apresentou aumento de resultados negativos ao longo dos anos, diferente dos resultados de imunofluorescência que se manteve em torno de 14% a 13%, com aumento para 17% entre 2013 e 2015. Houve aumento importante de casos notificados de coinfeção por LVH/HIV entre os anos de 2007 a 2015 (período com dados notificados disponíveis no DATASUS), com maior proporção e incidência entre os anos de 2013 a 2015 (41%; aumento gradativo das TMA 0,09; 0,14; 0,16/100.000 hab.).

Tabela 1 – Características epidemiológicas de LVH no Brasil (2001 a 2015)

	2001-2003			2004-2006			2007-2009			2010-2012			2013-2015			Total		
Sexo	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa**
Masculino	5.354	60	2.08	6.994	61	2.58	7.179	63	2.56	6.896	62	2.44	7.079	65	2.50	33.502	62	2.43
Feminino	3.604	40	1.35	4.557	39	1.63	4.265	37	1.47	4.175	38	1.42	3.891	35	1.32	20.492	38	1.45
Total	8.958	100	2.29	11.551	100	2.81	11.444	100	2.69	11.071	100	2.58	10.970	100	2.55	53.994		2.59
Cor /Etnia																		
Branca	1173	25	0.43	2233	22	0.82	2088	20	0.76	1733	17	0.63	1.416	14	0.52	8.643	19	0.64
Preta	413	9	0.95	1003	10	2.30	863	8	1.98	891	9	2.05	903	9	2.07	4.073	9	1.86
Amarela	87	2	1.39	105	1	1.68	91	1	1.46	99	1	1.58	63	1	1.01	445	1	1.45
Parda	2975	64	1.21	6712	66	2.72	7252	70	2.94	7231	72	2.93	7.731	76	3.13	31.901	70	2.56
Indígena	33	1	1.34	68	1	2.77	72	1	2.93	87	1	3.55	105	1	4.28	365	1	2.91
Faixa etária																		
< 1 a	898	10	3.01	1.262	11	4.02	1.086	9	3.90	969	9	3.82	1.047	10	4.13	5.262	10	3.76
1 a 4 anos	3.014	34	2.47	3.963	34	3.09	3.400	30	2.91	2.935	27	2.94	2.710	25	2.71	16.022	30	2.83
5 a 9 anos	1.184	13	0.77	1.419	12	0.88	1.351	12	0.89	1.041	9	0.77	986	9	0.73	5.981	11	0.81
10 a 14 anos	590	7	0.37	643	6	0.38	628	5	0.42	551	5	0.35	500	5	0.32	2.912	5	0.37
15 a 19 anos	571	6	0.34	605	5	0.35	591	5	0.39	574	5	0.37	494	5	0.32	2.835	5	0.36
20 a 39 a anos	1.712	19	0.46	2.130	18	0.54	2.310	20	0.56	2.464	22	0.58	2.507	23	0.59	11.123	21	0.54
40 a 59 anos	722	8	0.40	1.128	10	0.60	1.481	13	0.69	1.737	16	0.77	1.876	17	0.83	6.944	13	0.65
60 a 64 anos	104	1	0.09	137	1	0.11	201	2	0.13	256	2	0.15	254	2	0.15	952	2	0.13
65 a 69 anos	67	1	0.09	120	1	0.15	139	1	0.15	190	2	0.18	210	2	0.20	726	1	0.15
70 a 79 anos	84	1	0.20	101	1	0.23	185	2	0.35	237	2	0.41	274	2	0.48	881	2	0.33
> 80 anos	29	0	0.17	41	0	0.23	65	1	0.27	111	1	0.42	107	1	0.40	353	1	0.29
Evolução^a																		
Óbitos	609	17	0.11	850	24	0.15	647	18	0.11	716	20	0.13	767	21	0.13	3589	7	0.12
Cura	7.114	18	1.24	9.186	23	1.61	8.109	20	1.42	8186	21	1.43	7.329	18	1.28	39924	93	1.40
Tipo de entrada^a																		
Caso novo	7.963	16	1.39	10.814	22	1.89	10.136	21	1.77	10195	21	1.78	9.935	20	1.74	49043	96	1.71
Recidivas	423	19	0.07	485	21	0.08	333	15	0.06	463	20	0.08	558	25	0.10	2262	4	0.08
Exames de diagnóstico^{&}																		
Parasit. (+)	3553	81	0.62	5065	81	0.89	4432	80	0.77	3744	78	0.65	3337	76	0.58	20131	79	0.71
Parasit. (-)	809	19	0.14	1205	19	0.21	1134	20	0.20	1075	22	0.19	1072	24	0.19	5295	21	0.18
IFI imuno (+)	3370	86	0.59	4611	86	0.81	5153	87	0.90	5149	87	0.90	3859	83	0.67	22142	86	0.78
IFI imuno (-)	551	14	0.10	767	14	0.13	750	13	0.13	798	13	0.14	800	17	0.14	3666	14	0.13
Co-infecção HIV																		
Total	-	-	-	-	-	-	496	22	0.09	820	37	0.14	915	41	0.16	2231		0.13

n: número absoluto de casos; %: entre grupos na vertical e total na horizontal; ^a: valores de % comparados na horizontal e total na vertical; [&]: % calculada entre positivo e negativo nos exames parasitológicos e positivo e negativo do exame de imunofluorescência indireta; *: taxa média trienal por 100 mil habitantes; **: média da taxa média anual; **Diag. imun. IFI (+)(-)**: diagnóstico de imunofluorescência indireta positivo e

negativo; **Diag. Parasit. (+)(-)**: diagnóstico parasitológico positivo e negativo; **obs.:** não foram considerados valores ignorados ou não especificados.

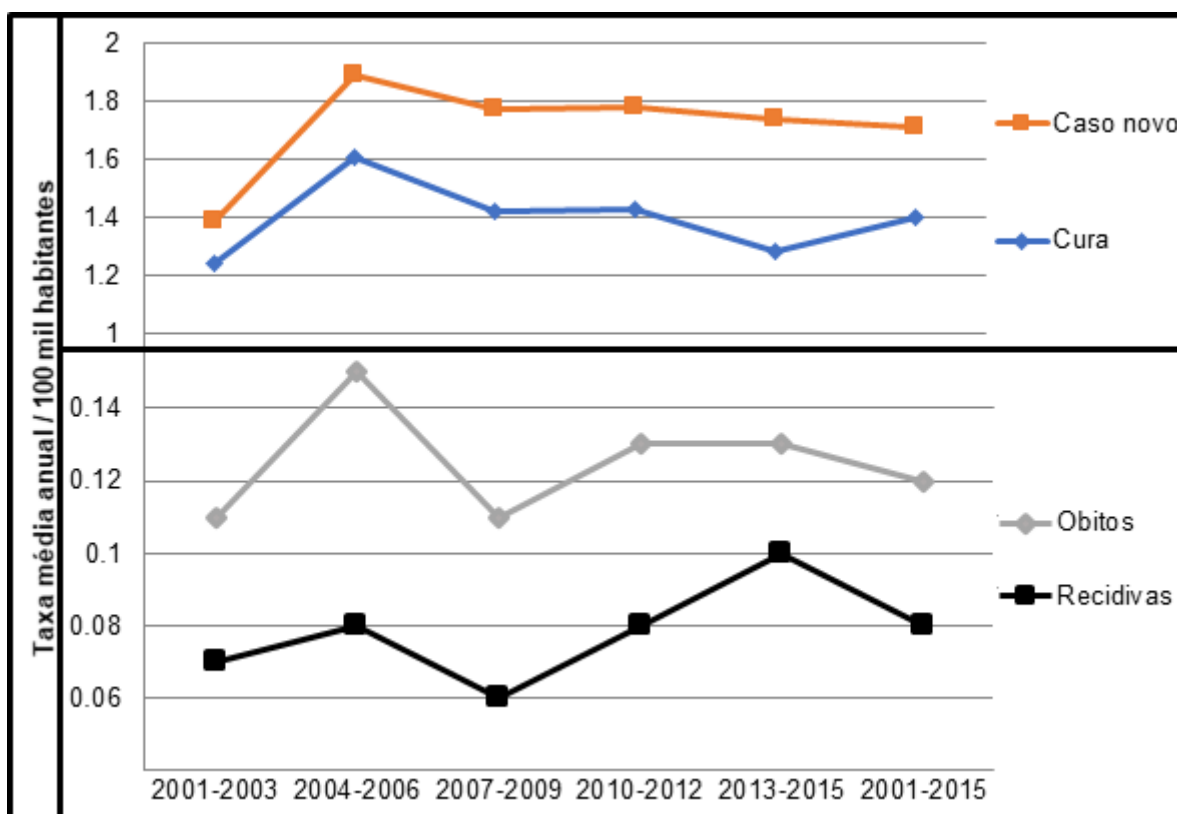


Figura 2 – Dados do tipo de entrada e evolução da LVH distribuídos no formato de taxas, entre os anos de 2001 e 2015, Brasil.

A proporção maior de casos de LVH foi na região Nordeste, 29.968 (56%), porém a maior incidência foi na região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.). Dentre os estados que apresentaram as maiores taxas de LVH, o Maranhão (MA) foi prevalente com 8.194 (15%) dos casos notificados, todavia o índice maior foi do estado do Tocantins (TO) (TMA 21,65/100.000 hab.) (Tabela 2).

As maiores taxas apresentadas, de acordo com a classificação de maiores para menores, referentes ao valor total de casos notificados, primeiramente vêm da região Norte (TMA 7,04/100.000 hab.), região Nordeste (TMA 6,39/100.000 hab.), região Centro-Oeste (TMA 3,66/100.000 hab.), região Sudeste (TMA 1,41/100.000 hab.) e por último a região Sul (TMA 0,03/100.000 hab.). A maior proporção de casos de LVH ao longo dos anos foi na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2003 (65%; TMA 6,65/100.000 hab.), com decréscimo após entre 2007 e 2009 (49%) e aumento entre 2013 e 2015 (62%). A região Norte teve a segunda maior incidência entre os anos de 2001 a 2003 (TMA 5,15/100 mil hab.), nos anos posteriores, entre 2004 e 2012, apresentou aumento (TMA 7,68 a 7,74/100.000

hab.), sendo a maior incidência no período, com diminuição importante entre os anos de 2013 a 2015 (TMA 5,29/100.000 hab.) (Tabela 2 e Figura 3).

Em ordem de classificação, os estados que notificaram acima de 60 casos de LVH entre 2001 e 2015, conforme as maiores TMA, foram Tocantins (TMA 21,65/100.000 hab.), Mato Grosso do Sul (taxa 8,85/100.000 hab.), Maranhão (taxa 8,23/100.000 hab.), Piauí (TMA 7,92/100.000 hab.), Ceará (TMA 5,59/100.000 hab.), Pará (TMA 4,31/100 mil hab.), Rio Grande do Norte (taxa 2,80/100.000 hab.), Bahia (TMA 2,66/100.000 hab.), Sergipe (TMA 2,48/100.000 hab.), Roraima (TMA 2,37/100.000 hab.), Minas Gerais (TMA 2,32/100.000 hab.), Alagoas (TMA 1,95/100.000 hab.), Pernambuco (TMA 1,24/100.000 hab.), Mato Grosso (TMA 1,14/100.000 hab.), Paraíba (TMA 1,07/100.000 hab.), Goiás (TMA 0,58/100.000 hab.), São Paulo (TMA 0,50/100.000 hab.), Distrito Federal (TMA 0,43/100.000 hab.) e Espírito Santo (TMA 0,11/100.000 hab.).

Dentre os estados que apresentaram as maiores TMA de LVH, o Maranhão foi prevalente no número de casos notificados entre 2001 e 2006 (20% e 15%), com diminuição (13%) após, perdendo para o Ceará entre 2007 e 2009 (16%) e assumindo a primeira posição novamente entre 2013 e 2015 (18%). Entretanto, as maiores TMA foram apresentadas no estado do Tocantins durante todo o período de estudo, sendo que, entre os anos de 2004 a 2006, teve diminuição da incidência (TMA 14,14/100.000 hab.), com aumento considerável entre os anos de 2007 a 2009 (TMA 32,07/100.000 hab.), discreta diminuição entre 2010 e 2012 (TMA 29,15/100.000 hab.) e decréscimo importante entre 2013 e 2015 (TMA 15,88/100.000 hab.).

Tabela 2 - Características epidemiológicas de LVH em relação às regiões e estados do Brasil (2001 a 2015)

Variáveis	2001-2003			2004-2006			2007-2009			2010-2012			2013-2015			Total		
Região	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa*	n	%	Taxa**
Norte	1256	14	5.15	2015	17	7.68	2445	21	8.90	2240	20	7.74	1530	14	5.29	9486	18	7.04
Nordeste	5850	65	6.65	6305	55	6.89	5591	49	5.87	5464	49	5.68	6758	62	7.02	29968	56	6.39
Sudeste	1286	14	0.96	2298	20	1.63	2394	21	1.65	2231	20	1.53	1826	17	1.25	10035	19	1.41
Sul	7	0	0.02	13	0	0.03	16	0	0.03	19	0	0.04	15	0	0.03	70	0	0.03
Centro-Oeste	576	6	2.64	918	8	3.94	991	9	4.02	1111	10	4.35	836	8	3.26	4432	8	3.66
Estados																		
AL	415	5	4.43	167	1	1.78	91	1	0.97	106	1	1.13	120	1	1.28	899	2	1.95
BA	1012	11	2.41	1419	13	3.37	819	7	1.95	1117	10	2.66	1270	12	3.02	5637	10	2.66
CE	781	9	3.08	1356	12	5.35	1788	16	7.05	1562	14	6.16	1668	15	6.58	7155	13	5.59
DF	11	0	0.14	37	0	0.48	46	0	0.60	31	0	0.40	43	0	0.56	168	0	0.43
ES	12	0	0.11	9	0	0.09	10	0	0.09	11	0	0.10	18	0	0.17	60	0	0.11
GO	69	1	0.38	95	1	0.53	102	1	0.57	118	1	0.66	155	1	0.86	539	1	0.58
MA	1864	20	9.45	1698	15	8.61	1436	13	7.28	1275	12	6.46	1921	18	9.74	8194	15	8.23
MG	1012	11	1.72	1419	13	2.41	1591	14	2.71	1520	14	2.59	1236	11	2.10	6778	13	2.32
MS	466	5	6.34	723	6	9.84	683	6	9.30	800	7	10.89	556	5	7.57	3228	6	8.85
MT	40	0	0.44	64	1	0.70	160	1	1.76	165	1	1.81	83	1	0.91	512	1	1.14
PA	580	6	2.55	1390	12	6.11	1093	10	4.81	986	9	4.34	808	7	3.55	4857	9	4.31
PB	164	2	1.45	99	1	0.88	87	1	0.77	116	1	1.03	145	1	1.28	611	1	1.07
PE	467	5	1.77	302	3	1.14	238	2	0.90	230	2	0.87	417	4	1.58	1654	3	1.24
PI	722	8	7.72	945	8	10.10	722	6	7.72	558	5	5.96	763	7	8.16	3710	7	7.92
RN	312	3	3.28	190	2	2.00	260	2	2.74	299	3	3.15	273	2	2.87	1334	2	2.80
RR	24	0	1.78	34	0	2.52	10	0	0.74	40	0	2.96	59	1	4.37	167	0	2.37
SE	111	1	1.79	129	1	2.08	151	1	2.43	203	2	3.27	183	2	2.95	777	1	2.48
SP	415	5	0.34	612	5	0.49	788	7	0.64	689	6	0.56	551	5	0.45	3055	6	0.50
TO	645	7	15.54	587	5	14.14	1331	12	32.07	1210	11	29.15	659	6	15.88	4432	8	21.65

n: número absoluto de casos; *: taxa média trienal por 100 mil habitantes; **: média da taxa média anual; **obs.:** não foram considerados valores ignorados ou não especificados.

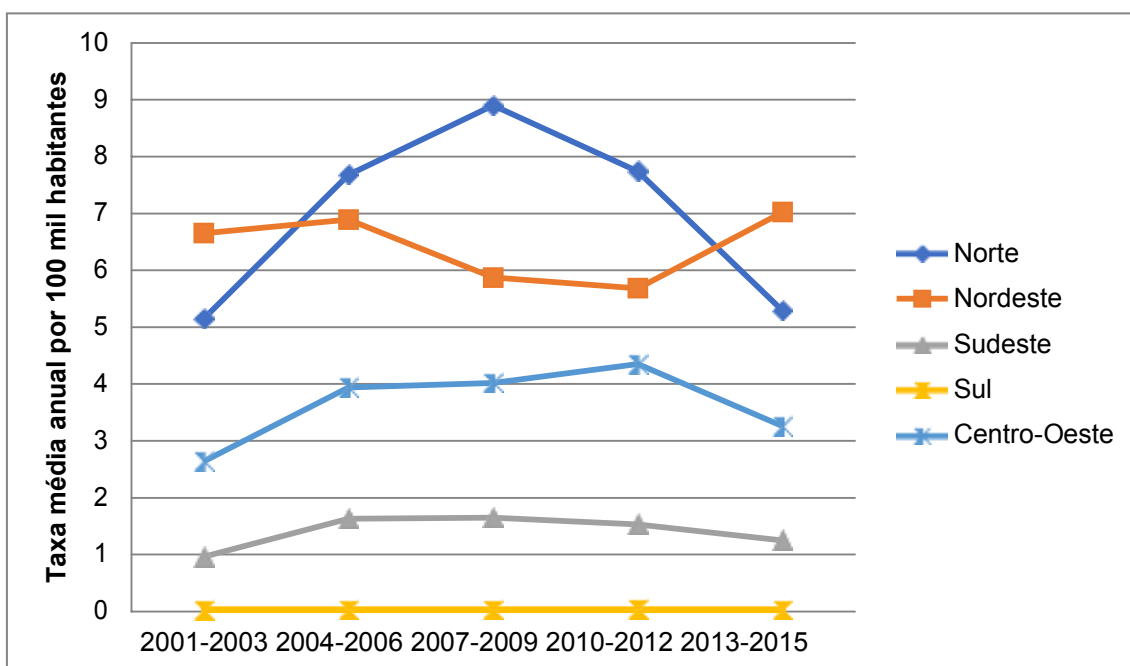


Figura 3 – Taxas de LVH distribuídas ao longo dos anos de forma trienal, de acordo com as regiões do Brasil, entre os anos de 2001 a 2015.

De acordo com os meses do ano, conforme a distribuição por porcentagens, tanto as porcentagens do valor total como as das regiões Centro-Oeste e Sul foram similares, sendo o maior pico em março e dois picos menores nos meses de julho a agosto e entre outubro e novembro. No entanto, nas regiões Sudeste e Nordeste, observa-se uma tendência crescente atingindo o pico máximo em agosto e decrescendo gradativamente após. Porém, na região Norte, nota-se uma elevação gradativa atingindo o pico máximo entre maio e junho, com tendência decrescente gradativamente após (Figura 4).

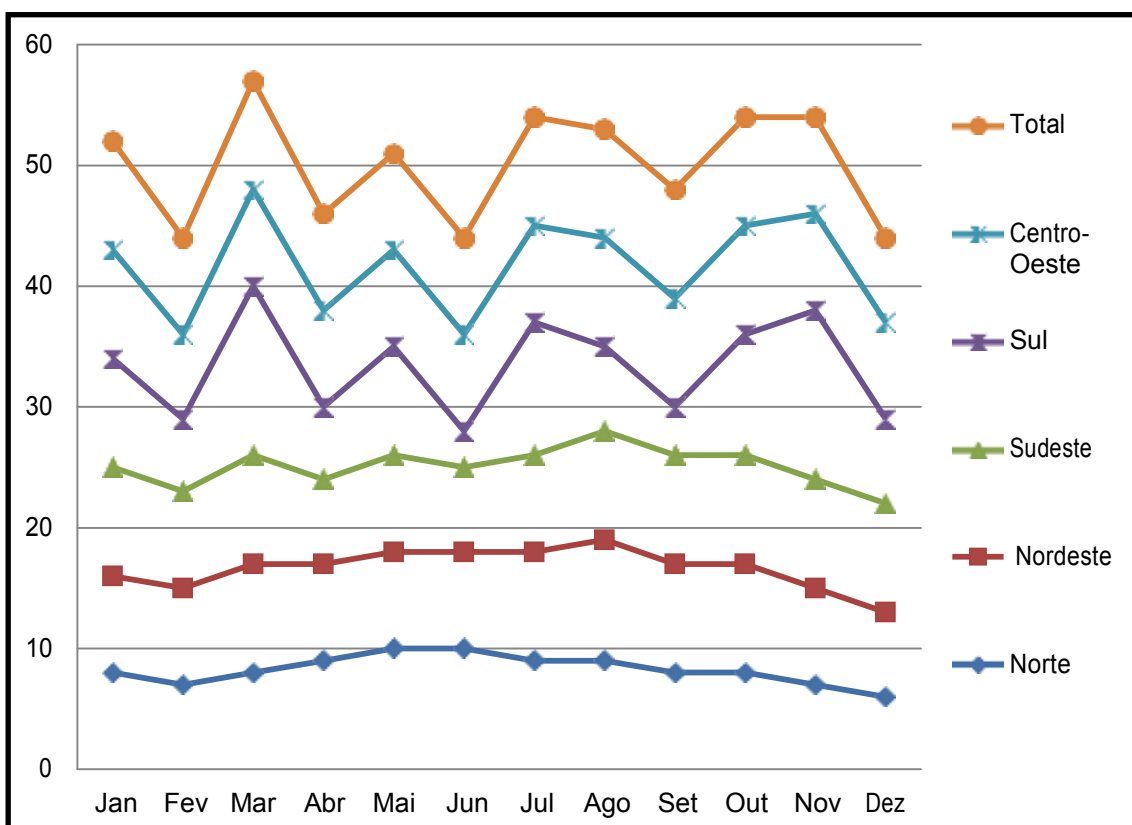
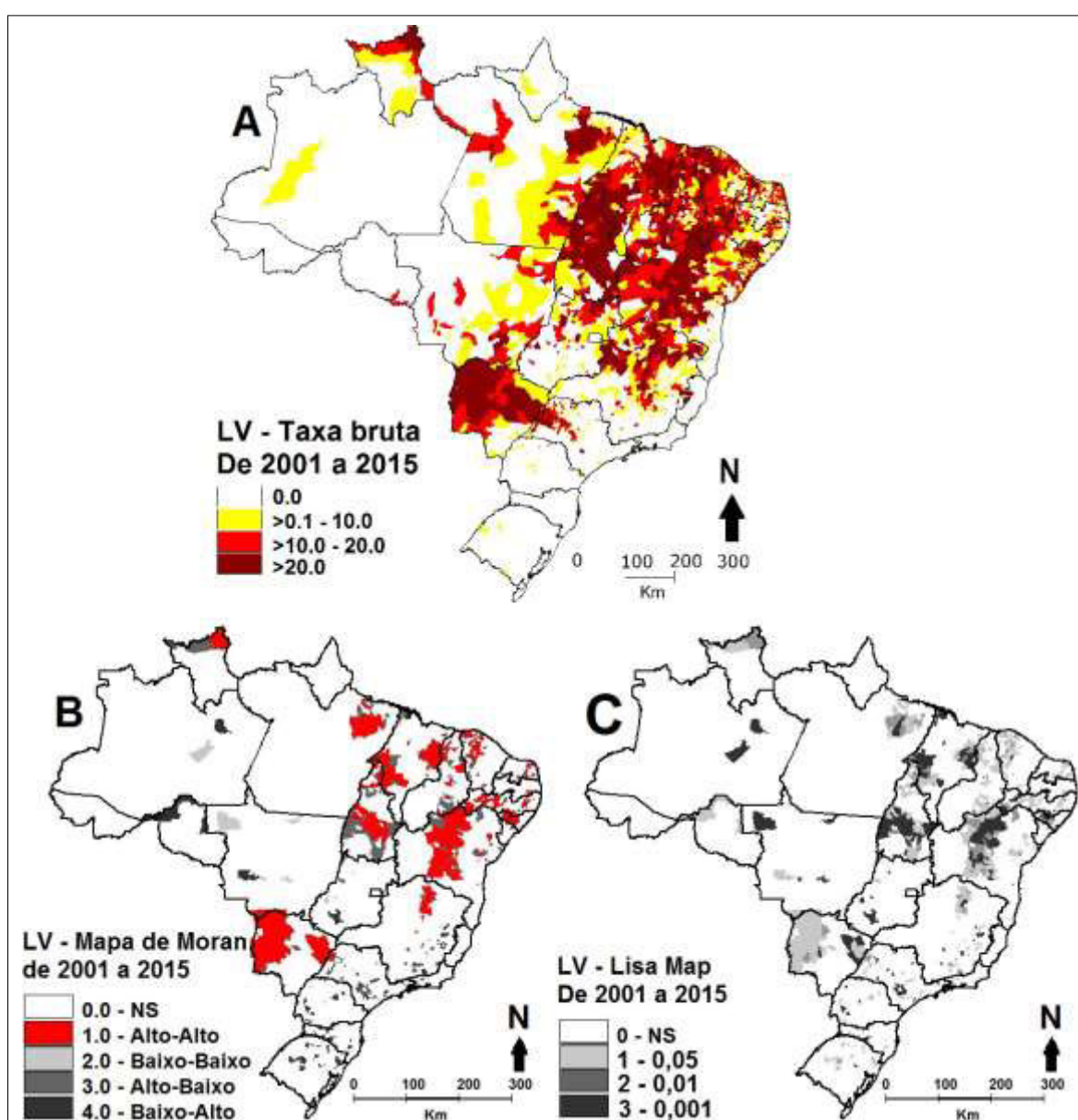


Figura 4 – Distribuição da LVH por região de notificação, em porcentagens, conforme os meses do ano, entre os anos de 2001 a 2015, Brasil.

Os mapas temáticos mostraram a presença de municípios e/ou aglomerados, estatisticamente significantes ($p < 0,05$), com altas taxas de LVH, nas regiões Nordeste, Norte, Centro-Oeste e Sudeste (Figura 5 - A), com maior concentração de taxas de LVH encontrada na região Nordeste, abrangendo os nove estados nordestinos. Na região Norte, houve concentração de aglomerados em todo o estado do Tocantins e sudeste do estado do Pará, e na região Centro-Oeste brasileira, os aglomerados de taxas englobaram praticamente todo o estado do Mato Grosso do Sul e parte central e sul do estado de Mato Grosso. O índice de Moran global foi de 0,46 ($p < 0,01$), indicando similaridade entre os municípios vizinhos.

A Figura 5 – B apresenta os aglomerados dos municípios conforme o índice de Moran de LVH, podendo ser visualizados por meio do mapa de Moran Map. Em destaque na cor vermelha estão os aglomerados com taxas “alto-alto” de LVH, os quais concentram-se ao norte do estado de Roraima; nordeste do estado do Pará; região central do estado do Tocantins; aglomerados em todos os

estados do Nordeste, especialmente ao leste e sul do estado do Maranhão; centro-norte e centro-sul da Bahia; norte do estado de Minas Gerais; norte e sudoeste do estado de Mato Grosso do Sul. Os aglomerados de taxas baixas “baixo-baixo” de LVH, na cor cinza claro, foram localizados na região Sul, parte da região Norte, Sudeste e Centro-Oeste. Em relação ao mapa de Lisa Map (Figura 5 – C), foi possível observar os aglomerados dos municípios estatisticamente significantes ($p < 0,001$) na cor escura, os quais correspondem aos aglomerados de taxas dos casos notificados de LVH.



5 - Dados de LVH por municípios de residência, Brasil: A - Distribuição de taxa bruta por 100.000 hab.; B - Moran Map; C - Lisa Map, entre os anos de 2001 a 2015.

Percebeu-se a presença de aglomerados de razão por municípios, dos casos de LVC, no Brasil entre 2006 e 2016 em relação à LVH. Dos 27 estados brasileiros, 22 notificaram episódios de LVC. A Figura 6 exibe a distribuição da taxa bruta de LVC. Por meio do índice de Moran Global da LVC 0,44 ($p < 0,01$), foi possível sugerir similaridade nos padrões da distribuição da razão por LVC, bem como presença de correlação espacial entre os municípios vizinhos.

A constatação da similaridade entre a distribuição das taxas de LVH (Figura 5 - A) e razão da LVC (Figura 6 - A) foi possível por meio dos mapas temáticos, que de forma visual demonstraram a presença de aglomerados entre os municípios com valores elevados conforme a razão da LVC, o que coincide com os aglomerados de taxas semelhantes de municípios com LVH, abrangendo todos os estados nordestinos, parte dos estados da região Norte, Centro-Oeste e Sudeste. Na região Norte, houve concentração de aglomerados em todo o estado do Tocantins, sudeste do estado do Pará e na região Centro-Oeste brasileira. O aglomerado, tanto de taxa de LVH como por razão de LVC, englobou praticamente todo o estado do Mato Grosso do Sul e parte central e sul do estado de Mato Grosso. A presença da sobreposição de ambas as doenças, humana e canina, é um fato comprovado neste estudo.

Através dos mapas de Moran Map, (Figura 6 - B) foi possível comparar os aglomerados dos municípios, conforme o índice de Moran, entre LVH (Figura 5 - B) e LVC. Observa-se certa similaridade entre os aglomerados com valores “alto-alto” (cor vermelha) de LVH e LVC, os quais se sobrepõem ao norte do estado de Roraima; nordeste do estado do Pará; região central do estado do Tocantins; aglomerados na maioria dos estados nordestinos, especialmente ao Norte do Piauí e Ceará; norte do estado de Minas Gerais; norte e sudoeste do estado de Mato Grosso do Sul. Já os aglomerados de taxas baixas “baixo-baixo” de LVH e razão por LVC, na cor cinza escuro, foram localizados na região Sul, parte da região Norte, Sudeste e Centro-Oeste. No Lisa Map, tanto a LVH (Figura 5 - C) como a LVC (Figura 6 - C), observou-se, na cor escura, os aglomerados dos municípios estatisticamente significantes ($p < 0,001$), onde é possível notar certa similaridade entre os aglomerados de ambas as figuras.

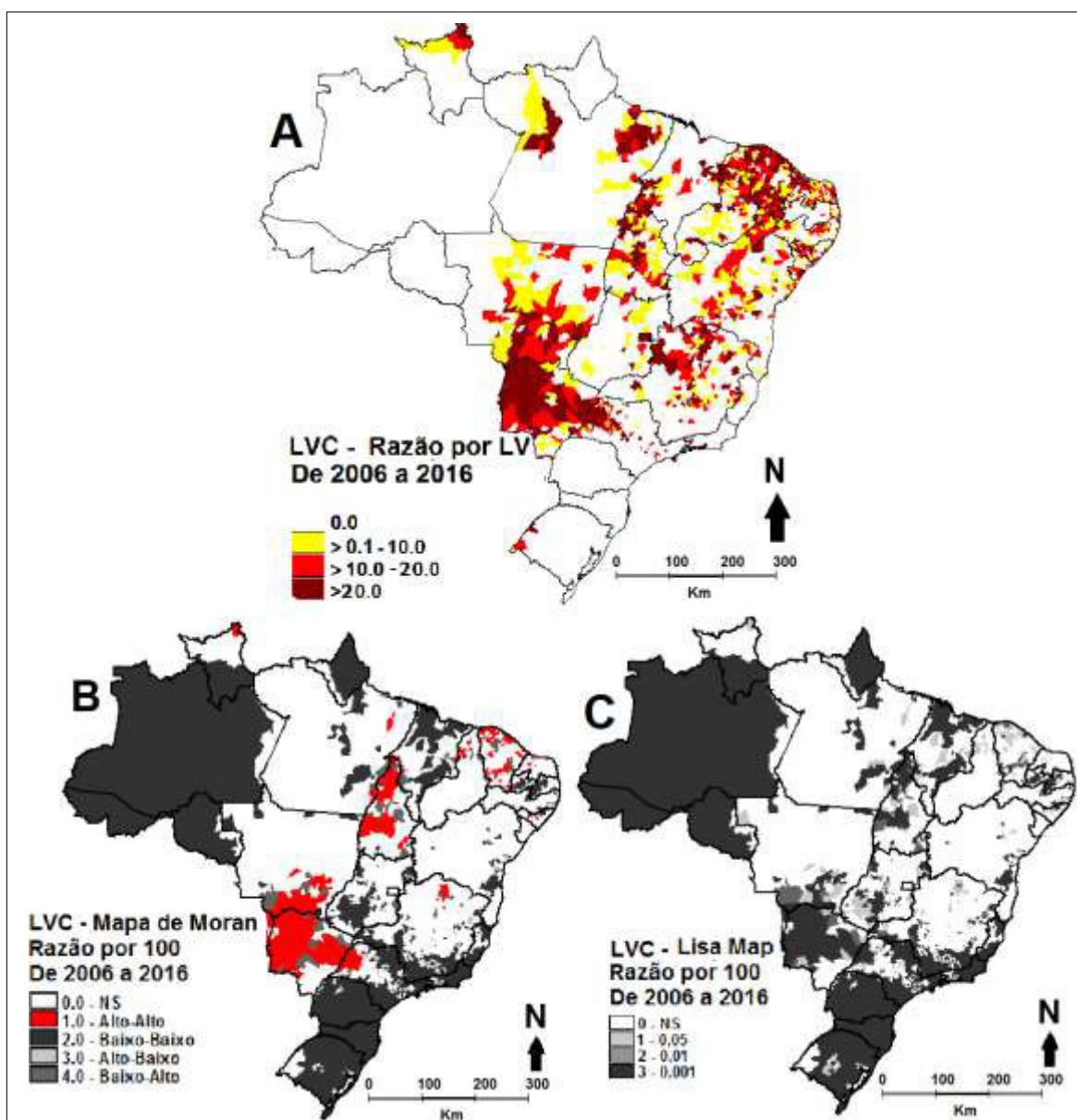


Figura 6 – A: Distribuição por razão de LVC / LVH por 100, por municípios do Brasil (2006 a 2016). B – Moran Map de razão de LVC / LVH por 100, por municípios do Brasil (2006 a 2016). C – LISA Map de razão de LVC / LVH por 100, por municípios do Brasil (2006 a 2016)

Entre os mapas de lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, saneamento básico sem rede de esgoto e menor IDH, constatou-se semelhança na distribuição de aglomerados de taxas por municípios, no ano de 2010. Em especial, na região Nordeste, onde foram encontradas as maiores taxas de LVH. Os mapas de Moran Map identificaram as taxas inversamente proporcionais com

taxas alto-alto nas regiões Norte e Nordeste e baixo-baixo nas regiões Sudeste e Sul, locais com baixas taxas de LVH (Figura 7).

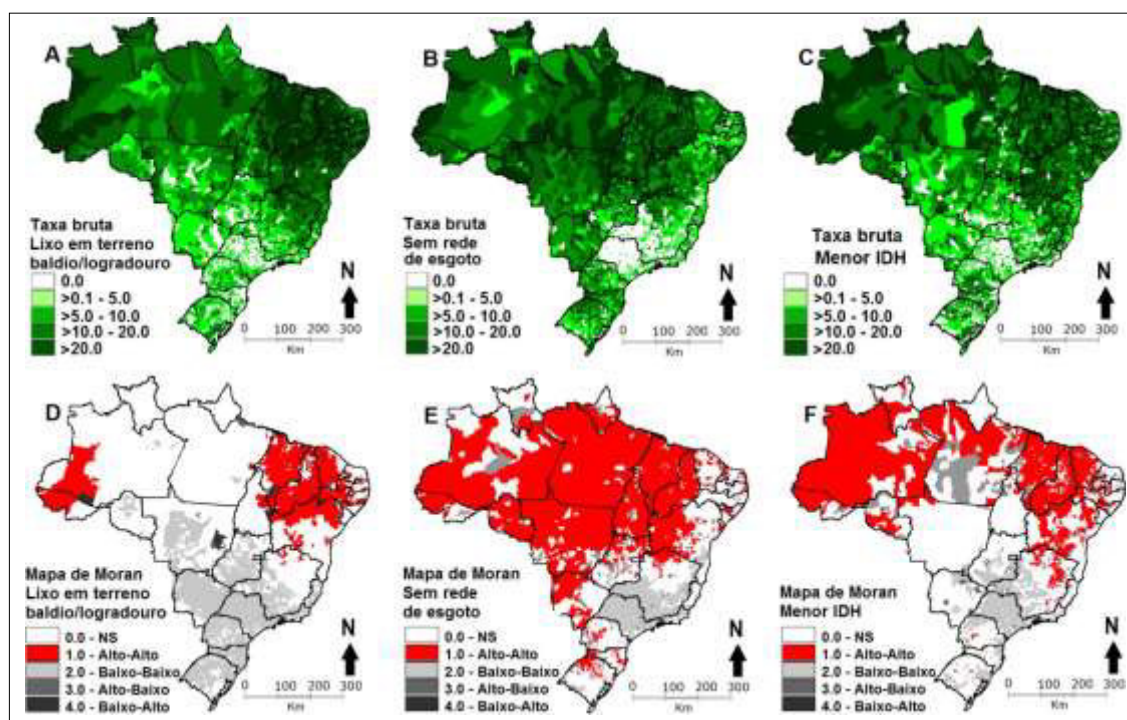


Figura 7 – Distribuição espacial por taxa bruta por 100 mil habitantes, por municípios de residência do Brasil. A – Lixo jogado em terreno baldio ou logradouro; B – sem rede de esgoto; C – menor IDH. Mapas de Moran Map: D – lixo jogado em terreno baldio ou logradouro; E – sem rede de esgoto; F – menor IDH.

DISCUSSÃO

Esta análise de base populacional, exibe uma visão abrangente da LVH no Brasil. Nesse sentido, foram avaliados o processo de expansão da LVH, assim como da distribuição espacial. Aglomerados geográficos da LVH foram evidenciados neste estudo. Mesmo que, o número de casos notificados apresentaram diminuição discreta a nível nacional nos últimos anos, tem se expandido geograficamente para outras regiões, são dados preocupantes, com diferentes padrões relacionados entre grupos das regiões, como sexo, faixa etária, cor da pele (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012), tornando-se um problema para saúde pública (ALVAR et al., 2008; BRASIL, 2015; LINDOSO et al., 2014; MARTINS-MELO et al., 2014a;). A LVH encontra-se em expansão geográfica no Brasil (SILVA, 2017). O perfil epidemiológico desta doença tem sido

modificado em países em desenvolvimento (HERRADOR et al., 2015) devido à expansão da LVH de áreas rurais para áreas urbanas (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; DRUZIAN et al., 2015).

A maior prevalência encontrada entre o sexo masculino pode estar relacionada a fatores socioeconômicos, comportamentais e ambientais, (MARTINS-MELO et al., 2014b). A literatura aponta que a doença atinge ambos os sexos, porém o masculino é descrito como o mais suscetível (LANE, 2016). Esta maior suscetibilidade do sexo masculino, bem como o homem tem maior risco de adoecer do que a mulher (BOTELHO; NATAL, 2009). Foi prevalente na faixa etária entre 1 e 4 anos, com maior incidência entre menores de 1 ano, possivelmente porque as crianças têm maior suscetibilidade à morbidade e mortalidade, provavelmente pelo contato maior com animais, ciclo de transmissão domiciliar/peridomiciliar e vetores, como também deficiência nutricional e imunitária (GUIMARÃES et al., 2015; MARTINS-MELO et al., 2014a).

A prevalência de LVH maior entre indivíduos com a cor da pele parda e maior incidência entre indígenas. Populações indígenas são mais susceptíveis à LVH, possivelmente por atividade garimpeira, aumento da imigração de áreas endêmicas, visita a familiares levando cão contaminado ou contaminado no local visitado (GUIMARÃES et al., 2015; SILVA; ABUD, 2016).

O método para diagnóstico de LVH utilizado com maior número de positividade foi o exame de imunofluorescência indireta. O exame de fluorescência é mais eficaz que o exame parasitológico, uma vez que é feito a partir da resposta de anticorpo (ALBUQUERQUE et al., 2014; COTA et al., 2014, 2013; DRUZIAN et al., 2015; TÁVORA; NOGUEIRA; GOMES, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010).

De acordo com o DATASUS, dentre os pacientes com LVH, 93% foram considerados curados e 7% evoluíram para o óbito. A LVH é uma enfermidade potencialmente letal se não for tratada e diagnosticada precocemente (MARTINS-MELO et al., 2014a). Quanto ao tipo de entrada, 96% eram casos novos e 4% recidivas. As taxas de mortalidade geralmente são mais elevadas em imunodeprimidos, bem como as recidivas (GOMES; ROMERO; WERNECK, 2012).

Este é o primeiro estudo que analisa a LVH comparando variáveis como a sobreposição da LVH e LVC em nível de Brasil, bem como dados

referentes a saneamento básico (lixo jogado no domicílio ou terreno baldio e municípios sem rede de esgoto) e IDH, por meio das técnicas de geoprocessamento, utilizando o *software* TerraView 4.2.2 para análise da distribuição de taxas/razão e detecção dos aglomerados estatisticamente significantes. A distribuição espacial da LVH é heterogênea, no entanto, por meio das diferentes técnicas de análise espacial, é possível identificar áreas com maiores e menores necessidades de intervenções, onde as medidas de controle, quando orientadas, tornam-se mais eficazes (MARTINS-MELO et al., 2014a; SILVA; ABUD, 2016).

A taxa média anual (TMA) de LVH, a nível nacional, foi de 2,59 por 100.000 habitantes. Ao analisar a distribuição espacial das taxas de LVH, observa-se que houve registro da LVH em todas as regiões brasileiras. Porém, com aglomerados prevalentes na região Nordeste. Entretanto, a maior taxa foi encontrada na região Norte (taxa 7,04/100 mil hab.), especificamente no estado do Tocantins (taxa 21,65/100 mil hab.). Os casos notificados por LVH têm aumentado e expandido para outras áreas no estado do Tocantins (SILVA; ABUD, 2016). A ocupação irregular do solo provoca desequilíbrio ambiental. A LV é uma doença ligada à pobreza, o que também a perpetua (LANE, 2016). O elevado número de casos na região Nordeste reflete as condições socioambientais que favorecem a propagação da LVH (DA SILVA et al., 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b)

De acordo com os mapas de Moran de LVH, entre as regiões com maior necessidade de intervenção (vermelho = alto-alto) está a região Nordeste, parte da região Norte e parte da região Centro-Oeste. O Mapa lisa Map indicou os aglomerados estatisticamente significantes ($p < 0,001$) (CAMPI; NASCIMENTO, 2014).

Por meio dos dados de LVC, foi possível observar similaridade entre os aglomerados de LVH e LVC, confirmando que os municípios onde mais ocorre LVC também ocorre LVH. Assim, observa-se que a sobreposição de ambas as doenças, LVH e LVC, favorece sua disseminação, bem como a importância da presença do cão para o ciclo de transmissão de LVH (URSINE et al., 2016).

Precárias condições de vida em uma comunidade favorecem a proliferação de doenças (CASTELO BRANCO et al., 2016; DIRO et al., 2014). Os principais aglomerados de municípios com as menores taxas saneamento básico,

referentes a lixo jogado em terreno baldio ou logradouro, sem rede de esgoto e menor IDH, encontram-se nas regiões Norte e Nordeste, regiões com as maiores taxas de LVH. Há necessidade de se trabalhar na correção de problemas como a infraestrutura precária, acondicionamento adequado do lixo e melhora dos indicadores de IDH (BRASIL, 2014; URSINE et al., 2016). A falta de saneamento básico e os criadouros de animais no peridomicílio favorecem a infecção humana e canina por atrair o *L. longipalpis* (LANE, 2016).

A partir do momento em que se investe na melhora das más condições de vida de uma população, há tendência de ocorrer minimização da disseminação e aumento de doenças. Os números de casos de LVH aumentam em regiões com condições propícias ao desenvolvimento de flebotomíneos, especialmente no peridomicílio (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; DRUZIAN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2011). Em um local onde foram adotadas medidas de controle rigoroso, reorganização do peridomicílio, como construção de locais adequados para abrigos de animais longe da residência, melhora nas instalações sanitárias, acondicionamento adequado do lixo, poda de árvores, foi possível reduzir drasticamente o número de flebotomíneos em torno de 90% (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016). O desconhecimento, tanto da população como dos profissionais de saúde, adicionado à ausência de infraestrutura para o diagnóstico e tratamento precoce nos serviços de saúde, tem contribuído para expansão da LV no Brasil (LANE, 2016).

A LVH tem mudado seu perfil epidemiológico e aumentado sua morbimortalidade, o que requer atenção urgente dos órgãos de vigilância epidemiológica, visando às medidas preventivas e interventivas, como o combate do vetor e criadouros, principalmente investimentos pelos órgãos responsáveis na correção das deficiências em infraestrutura de saneamento básico, como acondicionamento adequado de lixo, rede de esgoto, especialmente em comunidades sob más condições de vida (URSINE et al., 2016). A LVH tem se expandido para outras áreas e mantido os focos antigos, indicando ineficiência nas medidas de controle atuais.

O cão doméstico é o principal reservatório, contribuindo para a disseminação da doença. Geralmente, os casos caninos precedem o surgimento de casos humanos (MARTINS-MELO et al., 2014a). Diante de casos de LV suspeitos, com sinais clínicos de LVC e/ou LVH, proveniente de área endêmica,

deve-se investigar mediante teste sorológico ou exame parasitológico (BRASIL, 2014, 2015). As ações de vigilância consistem em alertar os serviços de saúde quanto ao risco de transmissão da LVC e/ou LVH; alertar a população sobre os sinais e sintomas clínicos da LVH e LVC; medidas de controle para eliminação dos possíveis criadouros do flebótomo; limpeza pública (terrenos baldios, praças e jardins, logradouros, entre outros); destino adequado para matéria orgânica recolhida; delimitar a área do foco (local do primeiro caso canino) em um raio de 100 cães examinados; diagnosticar e tratar precocemente os casos de LVH (BRASIL, 2014; SÃO PAULO., 2006).

A eliminação de cães infectados está prevista como medida de controle pelo Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, que dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais, com base na resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, do conselho Federal de Medicina Veterinária (BRASIL, 2014; MACHADO; SILVA; VILANI, 2016). No entanto, esta medida de controle vem sendo fortemente criticada, com solicitações veementes para revisão desse instrumento de política pública, com alegações fundamentadas em elevado custo emocional para os donos dos animais e gastos para os cofres públicos (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016).

Ainda existem muitos obstáculos para controle da LVH com enormes desafios (DE ARAÚJO et al., 2012; MENON et al., 2016; SILVA; ABUD, 2016). Deve-se investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH visando ao diagnóstico e tratamento precoce (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010; BRASIL, 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b) e fazer notificação compulsória (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010) para que sejam alimentados os bancos de dados de instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) (ALBUQUERQUE et al., 2014; DAS et al., 2014; DE ARAÚJO et al., 2012). Entretanto, apesar da adoção de medidas preventivas, com intuito de interromper o ciclo da transmissão, como tratamento precoce dos casos humanos positivos, controle químico dos vetores, eliminação dos reservatórios domésticos infectados, tem ocorrido acréscimo no impulso da LVH na saúde pública nacional (MACHADO; SILVA; VILANI, 2016). As características adaptativas do vetor *L.*

longipalpis dificultam o controle epidemiológico (CASTELO BRANCO et al., 2016; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

As medidas de controle para a coinfeção LV/HIV ainda são maiores do que as de LVH apenas, uma vez que envolvem medidas de controle para o HIV também. A LVH tem migrado de áreas rurais para urbanas, locais com maior concentração de casos de HIV, bem como o HIV tem se expandido entre áreas rurais e entre os países em desenvolvimento (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; DRUZIAN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2011). Dessa forma, é possível observar que existem muitos obstáculos no controle da LV (MENON et al., 2016) e, conseqüentemente, a coinfeção LVH/HIV. É preciso investigar todos os pacientes, em áreas endêmicas, portadores de HIV com sinais e sintomas clínicos característicos de LVH e vice-versa, buscando estabelecer o diagnóstico e tratamento precoce, fazendo uso de profilaxia secundária (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010; BRASIL, 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b). A OMS preconiza a todos os pacientes portadores de HIV com sintomatologia clássica, que estão ou estiveram em áreas endêmicas de LVH, que estes deverão realizar pesquisa direta, cultura, PCR, sorologia, bem como, em casos de LVH, teste de HIV, fazendo sempre a notificação compulsória (ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2010).

Dados secundários estão sujeitos às limitações devido a possíveis inconsistências de informações e/ou subnotificações, apesar do progresso significativo na qualidade e cobertura de informações nos últimos anos (CARDIM; VIEIRA; CHIARAVALLI-NETO, 2015; MARTINS-MELO et al., 2014b). O DATASUS tem sido amplamente utilizado como fonte de informações (CAMPI; NASCIMENTO, 2014). O número de casos de LVH poderia ser maior se não houvesse tantos itens ignorados ou em branco, os quais deveriam ter sido preenchidos ou notificados corretamente, limitando, assim, a confiabilidade dos dados.

7 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que, usando a técnica de geoprocessamento, tornou-se possível mapear os dados notificados referentes à LVH, bem como as comparações entre as variáveis propostas, como a sobreposição da LVH e LVC, dados de saneamento básico, como a presença de lixo nos logradouros ou em terreno baldio, municípios sem rede de esgoto e IDH. Dessa forma, possibilitou a detecção e análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, as taxas de mortalidade se mantiveram estabilizadas nos últimos 5 anos, bem como discreta diminuição nas TMA de casos novos nos últimos 9 anos, demonstrando, assim, que de alguma forma as ações interventivas têm surtido efeito para a redução dos casos de LVH, apesar dos muitos obstáculos para controle da LVH com enormes desafios e obstáculos. Este estudo demonstrou alta representatividade dos dados notificados, apesar das limitações. Espera-se colaborar no planejamento das ações em saúde e na definição de um plano nacional de gestão mais próximo da realidade epidemiológica e social do Brasil. Portanto, é imprescindível a adoção de medidas mais eficazes de prevenção e controle da LV no país.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, Leonardo Cordenonzi Pedrosa De et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 38–46, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000100038&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.
- ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, Priscilla et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 692–697, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000500016&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.
- ALMEIDA, Andréa S.; WERNECK, Guilherme L. Prediction of high-risk areas for

visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International Journal of Health Geographics**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 13, 2014. Disponível em: <<http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-13>>. Acessado em 18/03/2018.

ALMEIDA, Valter dos Anjos. Alterações na medula óssea e distúrbios hematológicos na leishmaniose visceral canina. **Tese (Doutorado) - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO GONÇALO MONIZ**, [s. l.], p. 101, 2017. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19339>>. Acessado em 18/03/2018.

ALMEIDA-SOUZA, Fernando et al. Ultrastructural Changes and Death of *Leishmania infantum* Promastigotes Induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2016, p. 1–9, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5063540>>. Acessado em 18/03/2018.

ALVAR, Jorge et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 334–59, table of contents, 2008. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00061-07>>. Acessado em 18/03/2018.

ALVARENGA, Daniel Gomes De et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000200017&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda De et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. e2540, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820760&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acessado em 18/03/2018.

BARBOSA JÚNIOR, Walter Lins et al. Rapid Tests and the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Coinfection. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 967–9, 2015. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.14-0798>>. Acessado em 18/03/2018.

BARBOSA, David Soeiro et al. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 56–62, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.002>>. Acessado em 18/03/2018.

BARBOSA, David Soeiro; WERNECK, Guilherme Loureiro. Spatial distribution and definition of priority areas for surveillance of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão, Brazil, 1999-2007. **FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz Escola**

Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca Programa de Pós-graduação Epidemiologia em Saúde Pública, [s. l.], p. 30–61, 2011. Disponível em: <<http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-596706>>. Acessado em 18/03/2018.

BELO, Vinícius Silva et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. e2182, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002182>>. Acessado em 18/03/2018.

BERN, Caryn et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 63, n. 3-4, p. 184–8, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388512>>. Acessado em 18/03/2018.

BHATTACHARYYA, Tapan et al. Significantly Lower Anti-Leishmania IgG Responses in Sudanese versus Indian Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2675, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002675>>. Acessado em 18/03/2018.

BOTELHO, Andrea Cristina Alpoim; NATAL, Delsio. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 503–508, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

BOURGEOIS, Nathalie et al. Long-Term Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 13–19, 2008. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-200805010-00002>>. Acessado em 18/03/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave Normas e Condutas. **MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica**, [s. l.], p. 1 – 60, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>. Acessado em 18/03/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1ª. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br/epub/manual-de-vigilancia-e-controle-da-leishmaniose-visceral-2/nostico_leishmania_hiv.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV**. 1ª. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <[recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf%3E](#)>. Acessado em 18/03/2018.

BRIGHENTE, Kate Bastos dos Santos. Identificação por PCR de infecção natural de flebotomíneos por *Leishmania (Leishmania) infantum* em uma micro-área do município de Dracena, São Paulo. **Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências**, [s. l.], p. 90, 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/iolan/Downloads/Katecorrigida.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

BURZA, Sakib et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e3053, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003053>>. Acessado em 18/03/2018.

CAMPI, Stephani Felício da Silva; NASCIMENTO, Luiz Fernando C. Spatial distribution of C-sections within the state of São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 419–423, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000500419&lng=en&tling=en>. Acessado em 18/03/2018.

CAMPOS JÚNIOR, DUNEZEU ALVES. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NA ZONA URBANA DE ILHÉUS, BAHIA, BRASIL, 2000 – 2004. **Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária**, [s. l.], p. 68, 2007. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/SSLA-7TWJWW/tese_formatada_para_gr_fica_25_2.pdf?sequence=1>. Acessado em 18/03/2018.

CARDIM, Marisa Furtado Mozini; VIEIRA, Carolina Portugal; CHIARAVALLOTI-NETO, Francisco. Spatial and spatiotemporal occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 716–723, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000600716&lng=en&tling=en>. Acessado em 18/03/2018.

CARVALHO, Flávia Lopes et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil]. **Ciência & saúde coletiva**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1305–12, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670458>>. Acessado em 18/03/2018.

CARVALHO, R. M. et al. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, Sao Paulo, in 2006 and 2011. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 565–570, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.06.016>> <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=0104-4230&lng=en&nrm=iso> <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015147941>> <<http://www.scopus.com/inward/reco rd.url?ei>>. Acessado em 18/03/2018.

CASTELO BRANCO, Patrícia Valéria et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido ®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 806, p. 34–39, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007>>. Acessado em 18/03/2018.

CAUÁS, Renata Cavalcanti et al. Diarréia por rotavírus em crianças desnutridas hospitalizadas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [s. l.], v. 6, n. Supl 1, p. s77–s83, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500011&lng. Acessado em 18/03/2018.

CORTEZ DE SÁ, Joicy et al. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0973-0>>. Acessado em 18/03/2018.

COSTA, Dorcas L. et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathogens and global health**, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 78–87, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683334>>. Acessado em 18/03/2018.

COTA, Gláucia F. et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. e2816, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002816>>. Acessado em 18/03/2018.

COTA, Gláucia Fernandes et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 570–7, 2013. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0239>>. Acessado em 18/03/2018.

COURA-VITAL, Wendel et al. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. e3374, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003374>>. Acessado em 18/03/2018.

DA SILVA, Thais Almeida Marques et al. Genetic homogeneity among *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* isolates from dog and human samples in Belo Horizonte Metropolitan Area (BHMA), Minas Gerais, Brazil. **Parasites & vectors**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 226, 2015. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84928532616&partnerID=tZOtx3y1>>. Acessado em 18/03/2018.

DANTAS-TORRES, Filipe; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 352–356, 2006. Disponível

em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000400007&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

DAS, Sushmita et al. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. **Journal of clinical microbiology**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 1238–41, 2014. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.02819-13>>. Acessado em 18/03/2018.

DE ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. e1511, 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001511>>. Acessado em 18/03/2018.

DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 23, n. 17, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617313685>>. Acessado em 18/03/2018.

DIRO, Ermias et al. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e2875, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002875>>. Acessado em 18/03/2018.

DIRO, Ermias et al. Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e0004087, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004087>>. Acessado em 18/03/2018.

DRUZIAN, Angelita F. et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003982, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003982>>. Acessado em 18/03/2018.

DUARTE-CUNHA, M. et al. [Epidemiological aspects of leprosy: a spatial approach]. **Cad Saude Publica**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1143–1155, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666818>>. Acessado em 18/03/2018.

DUPNIK, Kathryn M. et al. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. **Drug Dev Res**, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 451–462, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ddr.20452>>. Acessado em 18/03/2018.

FONTOURA, Iolanda Graep; FONTOURA, Volmar Moraes; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. **Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1088, 2016. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.4136/ambi-agua.1870%09>>. Acessado em 18/03/2018.

FU, Qing et al. Endemic characteristics of infantile visceral leishmaniasis in the People's Republic of China. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 143, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3669108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acessado em 18/03/2018.

FURTADO, Aline Santos et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 3935–3942, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001203935&lng=pt&nrm=iso&tling=en>. Acessado em 18/03/2018.

GÓES, Marco Aurélio De Oliveira; DE MELO, Cláudia Moura; JERALDO, Verônica De Lourdes Sierpe. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782095>>. Acessado em 18/03/2018.

GOMES, Marcia Leite de Sousa; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. **Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**, [s. l.], p. 105, 2012. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655603&indexSearch=ID>>. Acessado em 18/03/2018.

GONÇALVES, ANNELISE; NASCIMENTO COSTA, MARIA DA Conceição; BRAGA, JOSE UÉLERES. Análise da distribuição espacial da mortalidade neonatal e de fatores associados, em Salvador, Bahia, Brasil, no período 2000-2006. **Cad. Saúde Pública**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1581–1592, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n8/13.pdf>>. Acessado em 18/03/2018.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300011&lng=pt&tling=pt>. Acessado em 18/03/2018. Acessado em 18/03/2018.

GONZÁLEZ, Camila; PAZ, Andrea; FERRO, Cristina. Predicted altitudinal shifts and reduced spatial distribution of *Leishmania infantum* vector species under climate change scenarios in Colombia. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 129, p. 83–90, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X13002192>>. Acessado em 18/03/2018.

GUERIN, Philippe J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control,

diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet. Infectious diseases**, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 494–501, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150849>>. Acessado em 18/03/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira. EXPANSÃO E URBANIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DETERMINANTES NO PROCESSO DE TRANSMISSÃO EM ÁREA URBANA NO MUNICÍPIO DE RONDONÓPOLIS/MT (2003 - 2012). **Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde**, [s. l.], p. 132, 2014. Disponível em: <[http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2978/1/ALEXANDER GONCALVES FERREIRA GUIMARAES.pdf](http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2978/1/ALEXANDER_GONCALVES_FERREIRA_GUIMARAES.pdf)>. Acessado em 18/03/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state of Mato Grosso, from 2003 to 2012: Human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 291–300, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000300291&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

HERRADOR, Zaida et al. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e0003594, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003594>>. Acessado em 18/03/2018.

HURISSA, Zewdu et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. **Tropical Medicine & International Health**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 848–855, 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x>>. Acessado em 18/03/2018.

IBGE. **Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100600.pdf>>. Acessado em 18/03/2018.

INOCÊNCIO, Raquel da Luz et al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 677–679, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq508>>. Acessado em 18/03/2018.

INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS). AULA 8 – Operações de Análise Espacial. In: **Inpe**. [s.l.: s.n.]. p. 1–53.

KARAGIANNIS-VOULES, Dimitrios-Alexios et al. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. e2213, 2013. Disponível em:

<<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002213>>. Acessado em 18/03/2018.

KESARI, Shreekant et al. Appraisal of Phlebotomus argentipes habitat suitability using a remotely sensed index in the kala-azar endemic focus of Bihar, India. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 108, n. 2, p. 197–204, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762013000200197&lng=en&tng=en>. Acessado em 18/03/2018.

LANE, Viviane Fragoso de Moura. Análise Epidemiológica Da Leishmaniose Visceral Humana No Brasil: Contribuição Às Políticas De Controle. **tese (Doutorado) - Universidade de Brasília**, [s. l.], p. 158, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/21419/1/2016_VivianeFragosodeMouraLane.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

LEAL, GLEISIANE GOMES DE ALMEIDA. “ E fetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da Leishmaniose Visceral Canina ”. **tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas.**, [s. l.], p. 100, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/8477/1/TESE_EfetividadeColeiraImpregnada.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

LINDOSO, José Angelo et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. e3136, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003136>>. Acessado em 18/03/2018.

LINDOSO, José Angelo Lauletta et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, [s. l.], v. Volume 8, p. 147–156, 2016. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/leishmaniasisndashhiv-coinfection-current-challenges-peer-reviewed-article-HIV>>. Acessado em 18/03/2018.

MACHADO DA SILVA, Alba Valéria et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. **Geospatial health**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 33, 2011. Disponível em: <<http://geospatialhealth.net/index.php/gh/article/view/155>>. Acessado em 18/03/2018.

MACHADO, Carlos José Saldanha; SILVA, Erica Gaspar; VILANI, Rodrigo Machado. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. **Saúde e Sociedade**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 247–258, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902016000100247&lng=pt&nrm=iso&tng=en>. Acessado em 18/03/2018.

MAHAJAN, Raman et al. **Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India**. [s.l: s.n.]. v. 61 Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/civ530>>.

Acessado em 18/03/2018.

MARQUES, Nuno et al. [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. **Acta medica portuguesa**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 291–8, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198072>>. Acessado em 18/03/2018.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 4, 2014. a. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/trstmh/tru050>>. Acessado em 18/03/2018.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 108, n. 6, p. 338–47, 2014. b. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/trstmh/tru050>>. Acessado em 18/03/2018.

MATSUMOTO, Patricia Sayuri Silvestre. Análise Espacial Da Leishmaniose Visceral Canina Em Presidente Prudente - Sp. **Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia**, [s. l.], p. 147, 2014. Disponível em: <<http://200.145.6.238/bitstream/handle/11449/115755/000805696.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acessado em 18/03/2018.

MENEZES, Júlia Alves et al. An Integrated Approach Using Spatial Analysis to Study the Risk Factors for Leishmaniasis in Area of Recent Transmission. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, n. CI, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/621854/>>. Acessado em 18/03/2018.

MENON, Sonia S. et al. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. **Tropical Medicine and Health**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 9, 2016. Disponível em: <<http://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-016-0011-z>>. Acessado em 18/03/2018.

MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 837–842, 2007. Disponível em: <<http://www.jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/dkm294>>. Acessado em 18/03/2018.

MONTEIRO, Érika Michalsky et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 147–152, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000200004&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

MOREIRA, Douglas de Souza. ANÁLISE FOSFOPROTEÔMICA E GENÔMICA

FUNCIONAL DE LINHAGENS DE *Leishmania* spp. SENSÍVEIS E RESISTENTES AO ANTIMÔNIO TRIVALENTE. **Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou**, [s. l.], p. 158 f, 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19543/2/Tese_BCM_DouglasdeSouzaMoreira.pdf. Acessado em 18/03/2018.

NASCIMENTO, E. T. et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 298–300, 2011. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474157. Acessado em 18/03/2018.

NASCIMENTO, Luiz Fernando C. et al. Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba , 1999 a 2001. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 94–100, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000100013. Acessado em 18/03/2018.

NEVES, DAVID PEREIRA. **PARASITOLOGIA HUMANA**. [s.l: s.n.]. v. 13^o edição. p. 490. São Paulo, SP. Atheneu Editora São Paulo LTDA 2016.

OLIVEIRA, De Andrade et al. Epidemiologia Da Leishmaniose Visceral Americana Em Campo Grande , Ms , 1999 a 2003: **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, [s. l.], n. 1415-6938, 2006. Disponível em: <http://ucsj.redalyc.org/articulo.oa?id=26012756011>. Acessado em 18/03/2018.

OTRANTO, Domenico; DANTAS-TORRES, Filipe. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. **Trends in Parasitology**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 339–345, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003>. Acessado em 18/03/2018.

PAIXAO, MIRIAN DOS SANTOS. Análise Espacial e Detecção de Tripanosomatídeos em Animais de Produção de Região Endêmica para Leishmaniose Visceral. **Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu**, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/151274/paixao_ms_dr_bot_sub.pdf?sequence=6&isAllowed=y. Acessado em 18/03/2018.

RITMEIJER, Koert et al. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 53, n. 12, p. e152–e158, 2011. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir674>. Acessado em 18/03/2018.

RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. e0165945, 2016. Disponível em:

<<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165945>>. Acessado em 18/03/2018.

SADEQ, Mina. Spatial patterns and secular trends in human leishmaniasis incidence in Morocco between 2003 and 2013. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 48, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0135-8>>. Acessado em 18/03/2018.

SANTINI, María Soledad et al. Lutzomyia longipalpis Presence and Abundance Distribution at Different Micro-spatial Scales in an Urban Scenario. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003951, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003951>>. Acessado em 18/03/2018.

SANTOS-OLIVEIRA, Joanna R. et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 208, n. 1, p. 57–66, 2013. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jit135>>. Acessado em 18/03/2018.

SÃO PAULO. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. **Secretaria de Estado da Saúde, Coordenação Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves**, [s. l.], p. 161, 2006.

SCHIMMING, Bruno Cesar; PINTO E SILVA, José Ricardo Carvalho. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, [s. l.], n. 19, p. 1–17, 2012. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/QKOIwIDa047cxSZ_2013-6-24-15-1-25.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

SILVA, MAURO ROBERTO BIÁ DA. Avaliação da Acurácia de Testes Imunocromatográficos rK39 no Diagnóstico da Leishmaniose Visceral em Pacientes Coinfectados com HIV. **Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública**, [s. l.], p. 87 f, 2014. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4442/5/Tese_Mauro_Roberto_Biá_da_Silva_-_2014.pdf>. Acessado em 18/03/2018.

SILVA, THAIS ALMEIDA MARQUES DA. LEISHMANIOSE VISCERAL: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL, AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM BELO HORIZONTE E MINAS GERAIS BELO. **tese (Doutorado) - Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais**, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <<http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/468D.PDF>>. Acessado em 18/03/2018.

SILVA, Carlos Eduardo De Farias; ABUD, Ana Karla De Souza. Anaerobic biodegradation of sugarcane vinasse under mesophilic conditions using manure as inoculum. **Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 763, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-993X2016000400763&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

SINHA, Prabhat K. et al. Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. e91–e98, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir521>>. Acessado em 18/03/2018.

SOUZA, Camila Luciano Narciso De; LUZ, Zélia Profeta; RABELLO, Ana. Análise da informação sobre a leishmaniose visceral disponível em portais brasileiros da rede mundial de computadores: internet. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 352–357, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000400006&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 18/03/2018.

SOUZA, Guenael Freire De et al. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 147–150, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000200001> %0A>. Acessado em 18/03/2018.

SRIVASTAVA, Pankaj et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 1–6, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.09.006>>. Acessado em 18/03/2018.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes; NOGUEIRA, Marina Bizerril; GOMES, Sofia Teixeira. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 651–6, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.07.004>>. Acessado em 18/03/2018.

URSINE, Renata Luiz et al. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 111, n. 8, p. 505–511, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000800505&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

VAN GRIENSVEN, Johan et al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Individuals in Endemic East African Countries: The Way Forward? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e3011, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003011>>. Acessado em 18/03/2018.

VIANNA, Elisa Neves et al. Abundance of Lutzomyia longipalpis in urban households as risk factor of transmission of visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 302–310, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000500302&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

VIEIRA, Carolina Portugal et al. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 350–358, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000300350&lng=en&tlng=en>. Acessado em 18/03/2018.

WANG, Li-ying et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the oases of the plains of Kashi Prefecture, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 148, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1430-8>>. Acessado em 18/03/2018.

WHO, World Health Organization. **Leishmaniasis**. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acessado em 18/03/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>>. Acessado em 18/03/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa**. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/190168>>. Acessado em 18/03/2018.

5 CAPÍTULO 2 – artigo 2

LEISHMANIA / HIV CO-INFECTION: Epidemiological aspects, sociodemographic features, diagnosis, clinical e therapeutic approaches and its spatial dispersion in Brazil

PLOS ONE

LEISHMANIA/HIV CO-INFECTION: Epidemiological aspects, sociodemographic characteristics, diagnosis, clinical e therapeutic approaches and its spatial dispersion in Brazil

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	LEISHMANIA/HIV CO-INFECTION: Epidemiological aspects, sociodemographic characteristics, diagnosis, clinical e therapeutic approaches and its spatial dispersion in Brazil
Short Title:	CO-INFEÇÃO LEISHMANIA / HIV Leishmania/HIV co-infection in Brazil
Corresponding Author:	Iolanda Graepp-Fontoura Universidade Federal do Maranhao Imperatriz, MABRAZIL
Keywords:	Spatial analysis; Human visceral leishmaniasis; HIV; co-infection; Brazil
Abstract:	The geographic overlap of the occurrence of human visceral leishmaniasis (HVL) and human immunodeficiency virus (HIV) infection resulted in the emergence of VL/HIV co-infection, becoming a public health problem with high morbidity and mortality. The objective of this study was to identify patterns in the distribution of HVL associated with HIV co-infection in Brazil between 2007 and 2015. An exploratory study with an ecological design, using the geo-processing tools to construct thematic maps was carried out though TerraView software 4.2.2, with secondary data, aiming to identify the spatial distribution of the agglomerates of VL/HIV incidence rates, global and local autocorrelation, as well as epidemiological characteristics, analysis of the trends of HVL/HIV rates with the overlap of HVL and HIV were analyzed. HVL/HIV is present in 204 Brazilian municipalities (4%), 33,082 cases of HVL were reported, of which 2,219 (9%) were co-infected with HVL/HIV, with an mean annual rate (MAR) of 0.13/100,000 inhabitants (inhab); 243,376 HIV cases were reported (MAR 20.88/100,000 inhabitants). Being the main characteristics: men (77%, MAR 0.20/100,000 inhabitants); 20 to 39 years old (51%), highest MAR 40 and 59 years old (MAR 0.20/100,000 inhabitants); mainly concentrated in the Northeast region (51%) with the highest MAR in the Central West region (MAR 0.26/100,000 inhabitants); high concentration of cases in Minas Gerais (17%) with the highest MAR in the state of Mato Grosso do Sul (MAR 1.17/100,000 inhabitants); 1,244 (67%) by the parasitological exam, most used technique; 1,435 (79%) cured and 373 (21%) evolved to death (MAR 0.02/100,000 inhabitants); 1,749 (81%) new cases and 414 (19%) relapses. The Moran Global Index was 0.10 ($p < 0.01$), indicating the presence of spatial autocorrelation between the agglomerates of the rates of similar municipalities. In spite of the overlap of HVL and moderate HIV in the Northeast region, in relation to other prevalent regions of HVL/HIV, the co-infection of both diseases was high in the northeastern states, but the high incidence of both diseases was found in the (MAR 16.03/100,000 inhabitants) and a high rate of HVL (MAR 6.05/100,000 inhabitants), which has favored HVL/HIV co-infection in this state. It is suggested that there is a relationship between the overlap of HVL and HIV, with the spatial patterns of the distribution of VL/HIV co-infection, as well as the increase and expansion of cases.
Order of Authors:	Iolanda Graepp-Fontoura David Soeiro Barbosa Volmar Morais Fontoura Rosane Nassar Meireles Guerra Ana Lúcia Abreu-Silva
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response

LEISHMANIA/HIV CO-INFECTION: Epidemiological aspects, sociodemographic characteristics, diagnosis, clinical e therapeutic approaches and its spatial dispersion in Brazil

Título curto: CO-INFEÇÃO LEISHMANIA / HIV Leishmania/HIV co-infection in Brazil

Iolanda Graepp Fontoura^{1&*}, David Soeiro Barbosa^{2&}, Volmar Moraes Fontoura³, Rosane Nassar Meireles Guerra¹, Ana Lúcia Abreu-Silva^{1,4&}

¹Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Maranhão, Avenue of Portuguese 1966, Bacanga, São Luís, Maranhão, Brazil;

²Department of Parasitology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Avenue Presidente Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;

³Department of Nursing, State University of Tocantins, Pedro Ludovico 535 Augustinópolis, Tocantins, Brazil;

⁴Department of Pathology, State University of Maranhão, Cross Paulo VI Cidade Universitária, São Luís, Maranhão, Brasil

*Corresponding author:

E-mail: iolanda.graepp@hotmail.com

&These authors also contributed to this work.

ABSTRACT

Background

26 The geographic overlap of the occurrence of human visceral leishmaniasis (HVL) and human
27 immunodeficiency virus (HIV) infection resulted in the emergence of VL/HIV co-infection,
28 becoming a public health problem with high morbidity and mortality. The objective of this
29 study was to identify patterns in the distribution of HVL associated with HIV co-infection in
30 Brazil between 2007 and 2015.

31 **Methods**

32 An exploratory study with an ecological design, using the geo-processing tools to construct
33 thematic maps was carried out through TerraView software 4.2.2, with secondary data, aiming
34 to identify the spatial distribution of the agglomerates of VL/HIV incidence rates, global and
35 local autocorrelation, as well as epidemiological characteristics, analysis of the trends of
36 HVL/HIV rates with the overlap of HVL and HIV were analyzed.

37 **Results**

38 HVL/HIV is present in 204 Brazilian municipalities (4%), 33,082 cases of HVL were reported,
39 of which 2,219 (9%) were co-infected with HVL/HIV, with an mean annual rate (MAR) of
40 0.13/100,000 inhabitants (inhab); 243,376 HIV cases were reported (MAR 20.88/100,000
41 inhabitants). Being the main characteristics: men (77%, MAR 0.20/100,000 inhabitants); 20
42 to 39 years old (51%), highest MAR 40 and 59 years old (MAR 0.20/100,000 inhabitants);
43 mainly concentrated in the Northeast region (51%) with the highest MAR in the Central West
44 region (MAR 0.26/100,000 inhabitants); high concentration of cases in Minas Gerais (17%)
45 with the highest MAR in the state of Mato Grosso do Sul (MAR 1.17/100,000 inhabitants);
46 1.244 (67%) by the parasitological exam, most used technique; 1,435 (79%) cured and 373
47 (21%) evolved to death (MAR 0.02/100,000 inhabitants); 1,749 (81%) new cases and 414
48 (19%) relapses. The Moran Global Index was 0.10 ($p < 0.01$), indicating the presence of spatial
49 autocorrelation between the agglomerates of the rates of similar municipalities. In spite of the
50 overlap of HVL and moderate HIV in the Northeast region, in relation to other prevalent

51 regions of HVL/HIV, the co-infection of both diseases was high in the northeastern states, but
52 the high incidence of both diseases was found in the (MAR 16.03/100,000 inhabitants) and
53 a high rate of HVL (MAR 6.05/100,000 inhabitants), which has favored HVL/HIV co-infection
54 in this state.

55 **Conclusions**

56 It is suggested that there is a relationship between the overlap of HVL and HIV, with the
57 spatial patterns of the distribution of VL/HIV co-infection, as well as the increase and
58 expansion of cases.

59 Keywords: Spatial analysis, Human visceral leishmaniasis, HIV, co-infection, Brazil

60

61 **Introduction**

62

63 The geographic overlap of human visceral leishmaniasis (HVL) and human
64 immunodeficiency virus (HIV) infection has become an emerging public health problem with
65 a high case-fatality rate. HVL/HIV co-infection cases are reported in 35 countries by the World
66 Health Organization (WHO) [1]. Most of the cases are registered in developed countries such
67 as Spain, France, Italy and Portugal [2–6], being more prevalent among drug users [8], who
68 are usually contaminated with HIV by sharing contaminated syringes, as well as acquire the
69 *Leishmania amastigote* forms by the needle bite [9,10]. However, high rates of co-infection
70 have also been recorded in developing countries such as Brazil [11,12], India [13–15] and
71 Ethiopia [16–19]. It affects, especially, the age group close to 38 years old, male (91.6%),
72 and homosexuals [7,20,21]. There has also been an increase in notifications between
73 heterosexuals and women [22]. Co-infection has been reported in regions where VL is not
74 endemic, as in North America [23].

75 Patients with HVL/HIV show clinical manifestations similar to patients with HVL,
76 such as anemia, cough, weight loss, bleeding, fever, edema, cutaneous pallor and

77 hepatosplenomegaly [24,25], except for the presence of diarrhea, more frequent in co-
78 infected patients [26,27]. If not diagnosed and treated properly in a timely manner, co-
79 infection can be fatal. It may be more aggressive or even not manifesting specific clinical
80 signs, such as absence of hepatosplenomegaly [28], making its diagnosis more difficult
81 [29,30], since, clinical manifestations are similar to other diseases [31]. The gold standard
82 examination for the diagnosis of HVL in people living with HIV is the parasitological medulla
83 [23,32]. Considering high rates of drug resistance [21,31], low therapeutic response,
84 relapses, high adverse reactions and deaths, treatment of HVL/HIV is still a huge challenge
85 [6,26]. Liposomal amphotericin B is the recommended therapy and prophylaxis [8,11,33],
86 according to WHO [7,22,34]. Even after considering normal clinical cure in hematological
87 parameters, absence of fever and hepatosplenomegaly [11], the patient should continue to
88 be followed indefinitely [7,8]. The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) is
89 recommended [12,27,28] to have a better treatment efficacy and fewer relapses.

90 HVL/HIV co-infection in Brazil is associated with high morbidity and mortality rates
91 and occurs in the five Brazilian regions. The epidemiological profile of co-infection has been
92 modified due to the expansion of HVL to urban areas, prevalent HIV sites, as well as the
93 internalization of HIV to rural areas [8,24,33,35]. Both the parasite and the vector have
94 adaptive facilities to different environments [7,17,36].

95 The use of spatial analysis tools and Geographic Information System (GIS) allows
96 the creation of thematic maps that help in the analysis and better understanding of the spatial
97 patterns of data distribution, hindering to detect areas of greater risk, as well as associated
98 factors indicating regions with greater needs for intensification and/or prioritization of control
99 measures [3,25,37–39]. Geographic distribution models were little used in the context of HVL
100 and HIV co-infection. However, it has been widely used to analyze the spatial distribution of
101 other studies focused on HVL [1,38,23,35,37], dengue [40], Zika virus [41], among others.

This study aimed to identify spatial patterns in the distribution of HIV co-infection in Brazil, from 2007 to 2015, with epidemiological and temporal aspects analysis, as well as clinical and laboratory characteristics, comparing the data on HIV-free HVL overlap and HIV.

METHODS

Study area

Brazil was chosen because of the increase and expansion of reported cases of VL/HIV co-infection. It is located in South America, divided into five geographic regions, North, Northeast, Midwest, Southeast, and South that comprise 27 federative units, being a federal district, 26 states and 5,570 municipalities (Figure 01) [42].

Figure 1 - Geographical division of Brazil by the 5 regions and 27 federative units.
Source: Adapted from the National Institute of Space Research - INPE [43]

An exploratory study was conducted with ecological design on the occurrence of HVL associated with HIV co-infection in Brazil between 2007 and 2015, based on secondary data. Epidemiological characteristics and geo-processing tools were used to identify spatial patterns of HVL and HIV geographic overlapping rates, comparing with HVL/HIV co-infection, temporal trends, as well as identification of high and low-risk areas.

The selection of indicators was based on the distribution of the rates of cases reported according to the year of the first symptoms of VL/HIV and their relation with the risk factors for their occurrence. The analysis was based on determinant indicators of VL/HIV co-infection, with the comparative analysis of the geographical overlap of HVL and HIV among

the epidemiological characteristics of the same study period from 2007 to 2015 (gender, age, skin color/ethnicity, region and state of residence), cyclical patterns and seasonal variations (months of the year and throughout the study years), clinical and laboratory characteristics, comparing data from HVL/HIV and HVL without HIV (methods of diagnosis, evolution, confirmatory criteria, type of entry). Population data came from the DATASUS website “Resident Population – Brazil”, population of 2012 and the “Demographic Census of 2010” of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>). All cases of VL/HIV (2007 to 2015) reported in the 5,570 municipalities of Brazil according to the residence, obtained from DATASUS, in the database of the Information System of Notification Diseases (SINAN, <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>) according to the list of morbidity of the 10th Review of the International Classification of Diseases (ICD-10) “visceral leishmaniasis - B55”, delimiting “co-infection” HIV: yes”, being analyzed with the proposed variables. For the analysis of the geographical overlap of VL/HIV co-infection, the SINAN data of “AIDS cases - from 1980” (2007 to 2015) and HVL (2007 to 2015) were also included for the construction of related maps.

Statistical analysis

For analysis of the epidemiological aspects, the rates were calculated according to each year and the mean annual rate (MAR) was calculated (divided the number of cases reported according to the first symptoms, between 2007 and 2015, divided by the population DATASUS population (gender, age, region and state) and multiplied by 100,000 inhabitants (Table 1), as well as the statistical analysis of absolute numbers and incidence of reported cases.

154 The rates per 100,000 inhabitants were calculated according to the Brazilian
155 resident population in 2012 to analyze the temporal patterns of cyclicity (Figure 2 and Table
156 2) and the seasonal variation were analyzed according to the reported cases of HVL/HIV,
157 according to the months of the year according to the first symptoms (Figure 3). For
158 comparative analysis of the clinical and laboratory characteristics of HVL/HIV and HVL
159 without HIV, data were presented as absolute numbers and percentages (Table 3). HVL/HIV,
160 HIV-negative HVL, and HIV rates were compared between the age group (<4 years, 5 to 14
161 years, 15 to 19 years, 20 to 39 years, 40 to 59 years, 60 to 69 years and > 70 years) (Figure
162 4).

163 Spatial patterns were analyzed using Geographic Information System (GIS) tools,
164 which were useful in assessing geographic distribution, as well as spatial dependence of
165 VL/HIV, HVL and HIV rates according to Brazilian municipalities (n = 5.570). For the study of
166 spatial analysis, the TerraView software, version 4.2.2, developed by the National Institute of
167 Space Research [43,44] was used.

168 The Moran Global Index and Moran Local Index (LISA) were used to estimate
169 spatial autocorrelation at the global and local levels, in the latter helping to identify sub-
170 regions with spatial dependence. A first-order neighborhood criterion was used for
171 calculations, where neighbors were defined as neighbors, [25,37]. The Global Moran index
172 is defined as -1 and 1, close to zero suggests absence of correlation and close to 1 indicates
173 positive spatial dependence with greater similarity between adjacent municipalities
174 (clustering) and negative spatial dependence is indicated as -1, indicating dissimilarity
175 (dispersion), the low-value index and significance greater than 0.05, shows that one cannot
176 reject the hypothesis that there is no spatial autocorrelation, whether the index is high and
177 the p-value less than 0.05, one must accept the hypothesis that there is spatial

178 autocorrelation. To evaluate the significance of the test, the criterion of 99 permutations
179 [6,43,44] was used.

180 In the calculation of incidence rates of HVL/HIV co-infection, according to the first
181 symptoms, all reported cases by municipalities of residence in Brazil were considered (2007
182 to 2015), as well as, for analysis of HVL and HIV same period, using as denominator the
183 2010 population estimates, according to each municipality, multiplied by 100,000 inhabitants
184 [25]. It was defined in quantiles, which best represented the data, using the ranges: 0.0
185 (without cases), > 0.1 - 5.0 (very low), > 5.0 - 10.0 (low), > 10.0 - 20.0 (average), > 20.0 (high).
186 Format used to classify both gross rate per 100,000 inhabitants. choroplasty maps were
187 constructed for better visualization of the attribute variation [37,43].

188 The relationship between the values of Z (vector of deviations of the observed
189 values) and Wz (local weighted mean vector) was shown by the Quadratic Dispersion graph,
190 expressed in the BoxMap map. The values vary between 1 and 4, where Q1 corresponds to
191 1 (high-high), normalized positive and positive mean values, indicating positive spatial
192 autocorrelation among neighboring municipalities; Q2 equals 2 (low-low), normalized
193 negative and negative mean values, indicating the presence of autocorrelation between
194 neighboring municipalities, but with low rates; Q3 equal to 3 (high-low), positive values
195 normalized with negative means; Q4 equals 4 (low-high), normalized negative values with
196 positive averages [25,37–39].

197 The data for the construction of the MoranMap maps were generated, indicating
198 that there was a level of significance at the interface (>95%), suggested the sites with priority
199 of intervention [43], having as criterion: "0" not significant = NS); "1" Q1 - high-high, high
200 priority (positive values, positive means); "2" Q2 - low-low, low priority (negative values,
201 negative means); "3" Q3 - high-low (high values of the variable and low of the neighbors) and
202 "4" Q4 - low-high (low values of the variable and high of the neighbors), are considered of

203 medium priority (negative spatial association) [25,37,44]. It is possible that random
204 oscillations may be minimized since there were 9 consecutive years analyzed.

205

206 **Ethics statement**

207

208 This study was approved by the ethics committee of the Federal University of
209 Maranhão - UFMA under opinion number: 1,073,550 and CAAE: 41557314.5.0000.5087.
210 Public domain secondary data were found in databases available on the web.

211

212 **RESULTS**

213

214 The incidence of HVL/HIV increased between 2007 and 2015 (0.07 to
215 0.16/100,000 inhabitants) and it is present in 204 (4%) of the municipalities in Brazil. A total
216 of 33082 cases of HVL were reported according to the first clinical signs of the disease
217 between 2007 and 2015, with 2,219 (9%) cases being due to HVL/HIV co-infection,
218 representing an annual average rate of 0.13 cases/100,000 inhabitants (inhab), 21,770 (91%)
219 cases of VL without HIV, with a rate of 1.25 cases/100,000 inhabitants. and 243,376 cases
220 of HIV, an index of 20.88/100,000 inhabitants. Unfortunately, there are many ignored or blank
221 items of HVL/HIV (9,093 cases) related to data not reported to the Ministry of Health, probably
222 due to failure to complete the notification form for confirmed cases.

223 Table 1 shows that in both HVL/HIV co-infection and in the single HIV or HVL
224 infection that most cases were recorded in males. Regarding skin color, it was observed that
225 the brown presented the highest HIV/HVL and HVL; the whites had the most frequency of
226 HIV infection. It is also observed in this table that the average death rate occurred in the
227 simple HIV infection.

228 Table 1 – Epidemiological characteristics of gender and skin color/race of HVL/HIV, HVL and HIV in Brazil, 2007-2015.

Variables	Ign/White*		HVL/HIV			HVL			Total ⁸			HIV		
	N	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%
Sex														
Male	5578	61	1716	0.20	77	13602	1.59	62	20896	2.44	63%	157.504	26.96	65
Female	3514	39	502	0.06	23	8167	0.92	38	12183	1.37	37%	85.866	15.04	35
Ignored	1	0	1		0	1		0	3		-	6		
Total	9093	-	2219	0.13	9	21770	1.25	91	33082	1.89	-	243.376	20.88	-
Ethnicity White														
Ign/White	1080	12	198		9	1554		7	2832		9%	19.019		8
White	1274	14	398	0.05	18	3479	0.42	16	5151	.63	16%	106.999	13.26	44
Black	843	9	173	0.13	8	1592	1.22	7	2608	2.	8%	24.549	19.11	10
Yellow	60	1	7	0.04	0	177	0.94	1	244	1.3	1%	1.118	6.06	0
Brown	5768	63	1439	0.19	65	14778	2.00	68	21985	2.97	66%	90.964	12.54	37
Indigenous	68	1	4	0.05	0	190	2.58	1	262	3.56	1%	727	10.08	0
Deaths														
Total	0	0	373	0.02	13	1.601	0.09	87	1.974	.16	6%	36.165	1.46	-

229 Calculation of HVL/HIV and VL variables: individual = vertical and total = horizontal; Calculation of the variable HIV = vertical; *: Ignored or blank; **N**: number; ⁸

230 HVL/HIV and HVL.

231 The highest number of co-infected cases and HIV-free HVL were recorded in the Northeast
232 region, however, the highest HVL/HIV rate was in the Central West region and HVL in the North region.
233 Among the 10 states with the highest HVL/HIV rates, Minas Gerais was the most prevalent (Table 2).

234 Table 2 - Epidemiological characteristics by region and HVL/HIV, HVL and HIV states in Brazil, 2007-2015.

Variables	Ign/White*		HVL/HIV			HVL			Total&			HIV		
	N	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%
Region of residence														
North (N)	2010	22	135	0.09	6	3981	2.70	18	6112	4.17	18%	19697	13.39	8
Northeast (NE)	4690	52	1138	0.23	51	11764	2.41	54	17508	3.63	53%	47749	9.84	20
Southeast (SE)	1746	19	606	0.08	27	4011	0.54	18	6336	.87	19%	99713	13.58	41
South (S)	7	0	7	0.00	0	36	0.02	0	53	.02	0%	58399	23.40	24
Midwest (CO)	640	7	333	0.26	15	1978	1.61	10	3073	2.24	9%	17818	13.73	7
State of residence														
Mato Grosso do Sul (CO)	420	5	265	1.17	12	1333	5.87	6	2018	8.94	6%	3613	16.03	1
Tocantins (N)	674	7	85	0.74	4	2450	19.97	11	3209	24.88	10%	1213	9.51	0
Piauí (NE)	556	6	192	1.09	9	1437	7.74	7	2185	7.05	7%	2625	9.23	1
Maranhão (NE)	681	7	308	0.32	14	3428	4.36	16	4417	7.6	13%	6266	10.37	3
Ceará (NE)	1320	15	325	0.42	15	3328	4.30	15	4973	6.43	15%	7603	9.82	3
Rio Grande do Norte (NE)	228	3	99	0.34	4	500	1.72	2	827	2.84	2%	2538	8.74	1
Minas Gerais (SE)	1372	15	370	1.07	17	2529	7.14	12	4271	12.52	13%	17762	51.73	7
Paraíba (NE)	82	1	64	0.04	3	195	0.11	1	341	.19	1%	2896	1.62	1
Mato Grosso (CO)	58	1	32	0.11	1	309	1.08	1	399	1.44	1%	4158	14.83	2
Sergipe (NE)	108	1	19	0.11	1	400	2.27	2	527	2.77	2%	2187	11.51	1
Other states - N, NE, SE, CO and S	3594	40	460	0.04	21	5861	0.47	27	9915	.79	30%	192515	15.34	79

235 Calculation of HVL/HIV and VL variables: individual = vertical and total = horizontal; Calculation of the variable HIV = vertical; *: Ignored or blank; N: number; &: HVL/HIV and HVL

236

By reporting rates of early symptoms of HVL/HIV, HVL and HIV per 100,000 inhabitants, according from 2007 to 2015 (Figure 2), it was possible to observe a significant increase in HVL/HIV co-infection rates over the years, between 2007 and 2012, with a slight decrease in 2013, increasing again in 2015. Different rates were found in HVL, which fluctuated between 2008 and 2011, with a significant decrease in 2012 and a slight increase between 2013 and 2014, with a decrease in 2015. HIV rates were on the rise until 2013, with a moderate decline after (21.14 and 20.16/100,000) (Figure 2).

Figure 2 - Average annual rate of VL/HIV, VL, and HIV per 100,000 inhabitants according from 2007 to 2015, Brazil.

Table 3 shows that there was a gradual increase in the reports of HVL/HIV cases by 2012, remaining stable between 2013 to 2015. However, the percentage of HVL cases ranged from 10% to 12% between the study period, being the year 2008 was notified the largest number. On the other hand, the number of cases reported by HIV increased until 2011, remaining stable between 2011 and 2014, decreasing in 2015.

255 Table 3 - Number and incidence of VL/HIV and VL/100,000 inhabitants according to projection of resident population per
 256 year, Brazil, from 2007 to 2015.

	Ign/White		HVHIV			HVL			Total ^{&}			HIV		
Year	N	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%	N	Taxa	%
2007	1.044	11	134	0.07	6	2.502	1.29	11	3680	1.90	11%	15.498	19.67	6
2008	1.264	14	168	0.09	8	2.589	1.33	12	4021	2.07	12%	21.939	20.88	9
2009	1.085	12	230	0.12	10	2.547	1.31	12	3862	1.99	12%	25.209	20.81	10
2010	1.070	12	228	0.12	10	2.393	1.23	11	3691	1.90	11%	26.881	20.56	11
2011	1.122	12	278	0.14	13	2.637	1.36	12	4037	2.08	12%	31.056	21.57	13
2012	807	9	309	0.16	14	2.090	1.08	10	3206	1.65	10%	31.198	21.36	13
2013	876	10	294	0.15	13	2.407	1.24	11	3577	1.84	11%	32.490	21.79	13
2014	985	11	290	0.15	13	2.414	1.24	11	3689	1.90	11%	30.808	21.14	13
2015	840	9	288	0.15	13	2.191	1.13	10	3319	1.71	10%	28.297	20.16	12
Total	9.093	100	2.219	0.13*	100	21.770	1.24*	100	33082	1.89*	-	243.376	20.88*	100

257 * Annual average rate; N: Absolute number; Ign: Ignored; &: HVL/HIV and HVL

258
259 According to the months of the year (Figure 3), notification according to the
260 months of the first symptoms of cases of VL/HIV co-infection fluctuated significantly
261 during the year. However, between January and May, the Northeast regions and the
262 Southeast presented the dash of the lines in a similar format, with a peak in February,
263 decreasing between March and April, increasing again in the months of May to June,
264 after, the Northeast region showed a gradual decrease in October, slight increase in
265 November, falling again in December. However, in the Southeast region, there was a
266 significant decrease in July, with increase in August and gradual decrease until
267 November, with increase again in December. However, in the other regions, the reports
268 were divergent with adverse characteristics. In the Central-West region, notifications were
269 higher between June and August, with a significant decrease in September, a high
270 increase in October, decreasing again after, in the North region, there is an increase in
271 April, with a slight gradual decrease until August and major increase between September
272 to October. In the South, there were notifications between March and April, July and
273 August, October and November.

274
275
276 Figure 3 - VL/HIV co-infection distributed by region according to the reporting months of
277 the first symptoms between 2007 and 2015.

278
279
280
281 Regarding the diagnosis of HVL/HIV, parasitological examination was the most
282 efficient to detect the positive cases followed by the Indirect Immunofluorescence
283 examination. In patients with HVL, only the parasitological examination was inferior to the

IFI test (table 4) at the Indirect Immunofluorescence - IFI 9,378 (85%) and 1,605 (15%) examination.

Table 4 - Laboratory characteristics of HVL/HIV and HVL without HIV, Brazil, from 2007 to 2015 HIV and HVL without HIV, Brazil, from 2007 to 2015.

Variables	Ign/White		VL/HIV		HVL		Total	
	N*	%**	N	%	N	%	N	%
Total	9.093	27	2.219	7	21.770	66	33.082	-
Parasitological diagnosis								
Ign **/White	670	-	-	-	-	-	670	-
Positive	2.267	80	1.244	85	7.837	76	11.348	78
Negative	563	20	223	15	2.460	24	3.246	22
Unrealized	5.593	-	-	-	11.473	-	17.818	-
Immunological diagnosis. IFI ***								
Ign/White	670	-	0	-	0	-	670	-
Positive	3.984	89	615	74	9.378	85	13.977	86
Negative	507	11	221	26	1.605	15	2.333	14
Unrealized	3.932	-	1.383	-	10.787	-	16.102	-

Regarding the evolution of the cases, the cure was 1435 (79%) of VL/HIV and VL without HIV, 15,880 (91%). There were 373 (21%) deaths among patients with VL/HIV in relation to HVL with 1,601 (9%) of the cases. As a criterion in the diagnosis, 1972 (89%) of the cases of VL/HIV was through laboratory tests in relation to HVL of laboratory tests in relation to HVL with 18,967 (87%) and, HVL/HIV had 245 (11%) and HVL 2801 (13%). However, 414 (19%) of patients with VL/HIV were relapsed in relation to HVL 720 (3% of patients with VL/HIV) (Table 5).

Table 5 - Clinical characteristics of HVL/HIV and HVL without HIV, Brazil, from 2007 to 2015.

Variables	Ign/White		VL/HIV		HVL		Total	
	N*	%**	N	%	N	%	N	%
Evolution								
Ign/White	1.529	-	262	-	2.653	-	4.444	-
Cure	6.035	89	1.435	79	15.880	91	23.350	89
Death	770	11	373	21	1.601	9	2.744	11
Abandonment/transferred	759	-	149	-	1.636	-	2.544	-
Confirmatory Criteria								
Ign/White	7	0	2	0	2	0	11	0
Laboratorial	7.488	82	1.972	89	18.967	87	28.427	86
Clinical-epidemiological	1.598	18	245	11	2.801	13	4.644	14
Input Type								
Ign/White	1.025	-	26	-	270	-	1.321	-
New case	7.690	97	1.749	81	20.470	97	29.909	96
Relapse	201	3	414	19	720	3	1.335	4
Abandonment/transferred	177	-	30	-	310	-	517	-

*Number; **: Ignored; ***: Indirect Immunofluorescence; %: calculation on the total value of HVL /HIV and HVL cases.

According to the graphs, both HVL/HIV and HIV co-infection were similar, with the maximum peak around 20 to 40 years old, HIV-free HVL, the maximum peak was in children under 4 years.

Figure 4 - VL / HIV, VL and HIV according to age group between 2007 and 2015.

In the study period between 2007 and 2015, there were 509/5,570 (9%) municipalities reported cases, according to the year of first symptoms, of HVL/HIV co-infection, 1,104 / 5,570 (19%) municipalities reported HIV-free HVL and ignored and/or white were 1,349 / 5,570 (24%), with a total of 2,229/5,570 (40%). Of the 27 federative units, except for the states of Acre, Amapá and Rondônia, 24 reported the occurrence of HVL/HIV, even if only one case, such as the states of Roraima and Santa Catarina. Only

the state of Acre did not notify the presence of HVL, the other states, even though 2 cases, such as the state of Amapá, reported cases of HVL. HIV is present in all Brazilian states with high rates (mean annual rate variation between 8.69 and 42.77/100,000 inhabitants).

Figure 5 shows the distribution of the crude rate of HVL/HIV and HVL according to the year of the first symptoms of the disease and HIV according to the year of notification (not specified according to the year of the first symptoms in SINAN) between 2007 and 2015. Moran Global indexes were positive, HVL 0.46 ($p < 0.01$), HIV 0.10 (< 0.01), HVL/HIV 0.10 (< 0.01), indicating the existence of spatial autocorrelation between the clusters of municipalities' rates with similar standards.

The thematic maps showed the presence of agglomerates among municipalities with high HVL/HIV rates, $p < 0.5$ per 100,000 inhabitants, in the regions: Northeast, all states presented clusters of rates, 91/10,475 (1%) municipalities in the region Northeast; 25/1,137 (6%) in the North region, although there was concentration of agglomerates in all Tocantins state; 19/467 (4%) in the Central-West region, where the agglomerates of taxa encompassed practically the entire state of Mato Grosso do Sul and central and southern part of the state of Mato Grosso; (S%) in the Southeastern region and 5/1191 (0.4%) in the South region. In contrast, the clusters of the HVL rates were statistically significant, and in a larger number, 1092 / 10,475 (10%) Northeastern region; 211/1,137 (47%) in the Northern region; 165/467 (35%) in the Midwest; However, statistically significant clusters of HIV were present in all regions of Brazil, however, the lowest rates, in relation to the other regions were found in the Northeast region, 1496 / 10,475 (14%) municipalities; 396/1,137 (88%) in the Northern region; 419/467 (90%) in

the Central-West region, the largest proportion being; 1408/6425 (22%) in the Southeast region and 85/1191 (39%) in the South region (Figure 5).

The presence of the overlap of both diseases, HVL and HIV is observed. There are states and municipalities that, even with the presence of both diseases, there has been no notification of co-infection, such as the state of Amapá or Roraima with notification of only one case. However, the municipalities with the highest reported cases of HIV infection are located in the regions that reported the least co-infection, a South region with a rate of 23.69/100,000 inhabitants (Figure 5).

Figure 5 - Spatial distribution of the gross rate per 100,000 inhabitants of the gross rate per 100,000 inhabitants of VL, HIV and VL/HIV, by municipalities of residence in Brazil, HIV and VL/HIV, by municipalities of residence in Brazil.

Based on the Moran (BoxMap) dispersion graph, divided into quadrants, it was possible to observe that the geographical analysis units, in relation to the vector of deviations and local weight, means, where HVL/HIV, 4033 (70%) of the municipalities. However, 298 (5%) were distributed as high-high (Q 1), indicating high priority and the low-low (Q 3) quadrants, and low-high (Q 4) were 23%. The values for the construction of the MoranMap map were generated indicating the presence of significance level > 95% confidence at the interface, different from the BoxMap that does not consider level of significance. HVL/HIV clusters, with rates (Q 1) high-high, 152 (29%), of municipalities correlated with each other in the same situation, being most correlated with each other with rates (Q 2), low-low, 3,414 (59%), the high-low (Q 3) and low-high (Q 4) intervals were 6% (Figure 6).

The spatial autocorrelation areas of HIV-free HVL were similar to the HVL/HIV clusters, which are concentrated in the north of the state of Roraima; Northeast of the state of Pará; central region of the state of Tocantins; agglomerates in all states of the Northeast, especially to the east and south of the state of Maranhão and central-North and Center-South of Bahia; North of the state of Minas Gerais; North and Southwest regions of the state of Mato Grosso do Sul, the "low-low" agglomerates of HVL without HIV were located in the South, part of the North and Southeast and Center-West regions, as well as the HVL /HIV agglomerates. On the other hand, the "high-high" clusters of high HIV rates can be observed in different parts of the country, in the north of the state of Roraima; Northeast of the state of Pará; central region of Mato Grosso; East of Mato Grosso do Sul, which correspond to some of the states with high rates of co-infection and the other agglomerates are found in the South and Southeast regions of Brazil. However, the low-low are found mainly in the Northeast and part of the North region, especially where the clusters of high rates of HVL/HIV co-infection were found (Figure 6).

Figure 6 - MoranMap and BoxMap maps, VL, HIV and VL/HIV data, by Brazilian municipalities VL, HVL and VL/HIV data, by Brazilian municipalities

DISCUSSION

HVL/HIV co-infection has high rates of morbidity and mortality, becoming a problem for public health [2,8,34,35,45,46]. The epidemiological profile of this co-infection has been modified in both developing and developed countries [47], Spain, France and Italy [48], due to the expansion of HVL from rural areas to urban areas, prevalent HIV

400 sites [33,8,35,24], the internalization of HIV, occurring increasingly increasing the
401 geographical overlap of both diseases, with emerging behavior [48]. In this population-
402 based analysis, it presents a comprehensive view of HVL / HIV co-infection in Brazil.
403 Indicators of morbidity and mortality presented increase at national level, with different
404 patterns related among groups of regions such as gender, age group, skin color. In Brazil,
405 the first case of HIV was reported in 1980 and the first registry of HVL in 1913 [48] and
406 since 1987, HVL/HIV co-infection has been described in Brazil [1,49]. HIV data are
407 available in the DATASUS since 1980, HVL since 2001 (selecting as confirmed cases per
408 year 10 symptom, can be found after 1975) and the co-infection from 2007 (cases
409 confirmed per year 10 symptom, can be found after 2005). It has a field of identification
410 of co-infection in HVL notification sheets due to high HVL/HIV indices [48].

411 Regarding the epidemiological characteristics of HVL/HIV, the highest
412 prevalence was found among males (77%), lower than the Brazilian Ministry of Health
413 (MSB), 91.6% [8,10,49]. It was prevalent in the adult phase, between 20 to 39 years and
414 greater incidence between 40 to 59 years old. This greater male susceptibility may be
415 related to socioeconomic, behavioral and environmental factors [6], as well as, men are
416 at higher risk of becoming ill than women, especially after 20 years [50]. This co-infection
417 mainly affects males in the adult phase between 20 and 50 years of age [6]. Patients
418 affected by HIV-negative HVL, the most affected age group were children under 4 years
419 old, with an annual average rate of 6.64 per 100,000 inhabitants. Children are more
420 susceptible to HL morbidity and mortality, possibly due to increased contact with animals,
421 reservoirs, and vectors, as well as nutritional and immune deficiency [2], affecting mainly
422 children [48]. Both the prevalence and the average annual rate of HVL/HIV were higher

among individuals with brown skin color, 65%; 0.19/100.000 inhabitants). However, in relation to people with VL without HIV, the highest average annual rate was among indigenous people with 2.58 per 100,000 inhabitants, but among HIV patients, the highest proportion among white people, however, the average rate was found in black, 19.11 per 100,000 inhabitants, similar to data found in other studies [25,51].

The most used method of diagnosis of HVL/HIV was parasitological examination (64%) with 85% of the positive results in relation to the indirect immunofluorescence method, 74% of the positive cases. Due to the intense parasitism in circulating macrophages and poor response to antibodies, direct parasitological examination of parasites is the most appropriate [11,24,26,31,52]. It had 79% cure and 21% evolved to death. High mortality rates are frequent among patients co-infected with HVL/HIV [12,23,28,53] due to delayed diagnosis and treatment [8,50] and cure rates are usually low, around 78% [11,15,24,31]. As to the type of entry, 81% were new cases and 19% relapses. Co-infected patients usually take time to refuse the tests, even after the use of specific therapy, favoring frequent relapses [54]. In a study of co-infected patients with HVL/HIV, relapses were twice as high as those with HIV-free HVL [48].

This is the first study that analyzes HVL/HIV co-infection and data on HVL and HIV overlap in Brazil, through geo-processing techniques, using TerraView 4.2.2 software to analyze the distribution of rates and detection of clusters. The spatial distribution of HVL/HIV is heterogeneous. However, through different spatial analysis techniques, it is possible to identify areas with greater and lesser need for interventions, where control measures, when oriented, become more effective [2,25].

The rate of HVL/HIV co-infection, at the national level, was 0.13 per 100,000 inhabitants. When analyzing the spatial distribution HVL, HIV and co-infection rates of both diseases, it is observed that there was a record of HVL/HIV in all Brazilian regions. However, clusters were prevalent in the Northeast region, found in all states, similar to the distribution of HIV-free HVL rates. The high number of cases in the Northeast region reflects the socio-environmental conditions that favor the propagation of HVL [6,55]. However, the highest rate of HVL / HIV was found in the Center-West region 0.26 per 100,000 inhabitants, specifically in the state of Mato Grosso do Sul, 1.17 per 100,000 inhabitants, unlike the HIV prevalence, which were higher in the Southeast and South regions with a lower rate in the Northeast region 9.84 per 100,000 inhabitants compared to other regions.

Although the Northeastern region is considered to have lower rates of HIV, it has the highest morbidity and mortality rates of VL/HIV co-infection and the South region is not endemic for HVL, 7 cases of co-infection were reported during the 9 years of study. Although the overlap of both diseases is not intense in the Northeast, co-infection is prevalent in the Northeastern states. The high incidence of HIV has favored the high rate of co-infection in the state of Mato Grosso do Sul, which had the highest co-infection rate (1.17/100,000 inhabitants). On the other hand, the highest rate among the states that presented the highest rates of co-infection, the state of Minas Gerais showed the highest HIV rate (51.73/100,000 inhabitants). However, the state of Tocantins had the highest annual average rate of HVL without HIV 19.97 per 100,000 inhabitants, as well as a high co-infection rate of 0.74 per 100,000 inhabitants, despite having a lower HIV rate of 9.51

per 100,000 inhabitants compared to other states. The cases reported by HVL have increased and expanded by the state of Tocantins [25].

According to the Moran maps of HVL/HIV and HVL without HIV, among the regions with the greatest need for intervention (red = high-high) is the Northeast region, part of the North region and part of the Center-West region, Moran map of HIV, indicating less need for intervention in the Northeast region (dark gray = low-low). Except for the Center-West and North regions, the other regions with the greatest need for HIV interventions did not coincide with the regions with the greatest need for HVL / HIV intervention [56]. Similar to the dispersion maps (BoxMap), which were used to indicate areas with needs to implement preventive measures of public health policies, in order to monitor and control the disease [2].

HVL/HIV and VL co-infection has changed its epidemiological profile and increased its morbidity and mortality, which requires urgent attention from epidemiological surveillance agencies, aiming at preventive and interventional measures, such as vector fighting and breeding sites. HVL has expanded to other areas and maintained the old foci, indicating inefficiency in current control measures. The domestic dog is the main reservoir, it contributes to the spread of the disease. Usually, canine cases precede the emergence of human cases [2]. The adaptive characteristics of the *L. longipalpis* vector hinders epidemiological control [10,36].

Control measures for HVL/HIV co-infection are still enormous challenges [25,57]. All patients in endemic areas with HIV with clinical signs and symptoms characteristic of HVL and vice versa should be investigated for diagnosis and early treatment using secondary prophylaxis [6,8,12]. To make compulsory notification

[24,49,52], to feed the databases of institutions such as the World Health Organization (WHO) and the Pan American Health Organization (PAHO) [24,57,58]. In view of this, we observe the many barriers in the combat and control of VL (Menon SS, 2016), as well as, the VL/HIV co-infection.

Secondary data are subject to limitations due to possible inconsistencies of information and/or underreporting, despite significant progress in quality and coverage of information in recent years [6,59], DATASUS has been widely used as a source of information [56]. The number of HVL / HIV cases could be higher if 9,093 ignored or blank cases were filled out or reported correctly, thus limiting the reliability of the data. However, this study demonstrated high representativeness of the reported data, despite these limitations.

It can be concluded that using the geo-processing technique, it was possible to map the reported data regarding the overlap of HVL and HIV, as well as the detection of clusters of HVL / HIV rates and sites with higher and lower intervention needs. Significant increase was observed.

Through the geo-processing technique, HVL / HIV rates were detected, with higher and lower intervention needs, a significant increase in cases of individuals co-infected by HVL / HIV with high morbidity and mortality rates, becoming an emerging health problem with urgent intervention needs.

Acknowledgment

We thank Dr. Luiz Fernando Costa Nascimento for his support in the elaboration of this article.

515 **REFERENCES**

- 516 1. World Health Organization. Visceral leishmaniasis: control strategies and
 517 epidemiological situation update in East Africa [Internet]. World Health
 518 Organization. Geneva, Switzerland.; 2015. Available:
 519 <http://www.who.int/iris/handle/10665/190168>

- 520 2. Martins-Melo FR, Lima MDS, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality
 521 and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of
 522 epidemiology, trends and spatial patterns. PLoS One. 2014;9.
 523 doi:10.1371/journal.pone.0093770

- 524 3. GONÇALVES A, Nascimento COSTA MDC, BRAGA JU. Análise da distribuição
 525 espacial da mortalidade neonatal e de fatores associados , em Salvador , Bahia ,
 526 Brasil , no período 2000-2006. Cad Saúde Pública. 2011;27: 1581–1592.
 527 doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800013>

- 528 4. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-Term
 529 Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. JAIDS J Acquir
 530 Immune Defic Syndr. 2008;48: 13–19. doi:10.1097/QAI.0b013e318166af5d

- 531 5. Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of
 532 liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in
 533 HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2007;60: 837–842.
 534 doi:10.1093/jac/dkm294

- 535 6. Martins-Melo FR, Lima M da S, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J.
 536 Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS
 537 co-infection in Brazil, 2000-2011. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014;108: 338–47.
 538 doi:10.1093/trstmh/tru050

- 539 7. Graepp Fontoura I, Soeiro Barbosa D, Paes AM de A, Santos FS, Santos Neto M,
 540 Fontoura VM, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human
 541 visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV)
 542 coinfection: a systematic review. Parasitology. 2018; 1–18.
 543 doi:10.1017/S003118201800080X

- 544 8. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e
 545 acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV [Internet]. 1^a
 546 ed. Ministério da Saúde S de V em SD de V, Transmissíveis., editors. Brasília-
 547 Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde; 2015. Available:
 548 [recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf%3E](#)

- 549 9. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva da Cunha JG, et al.
 550 [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. Acta Med Port.
 551 2007;20: 291–8. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198072>

- 552 10. Van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Ritmeijer K, Boelaert M, Zijlstra EE, et
 553 al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected

- 554 Individuals in Endemic East African Countries: The Way Forward? Valenzuela JG,
555 editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8: e3011. doi:10.1371/journal.pntd.0003011
- 556 11. Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça ALP, Patrocínio A, Assunção LS, de Faria
557 SR, et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an
558 urban area in Brazil. Debrabant A, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8: e2816.
559 doi:10.1371/journal.pntd.0002816
- 560 12. Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval MEC, Da-Costa F das CB,
561 Pereira GROL, Cunha RV da, et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in
562 patients from an endemic area in Central-west Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz.
563 2010;105: 692–697. doi:10.1590/S0074-02762010000500016
- 564 13. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al.
565 Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with
566 Human Immunodeficiency Virus in India [Internet]. Clinical Infectious Diseases.
567 2015. doi:10.1093/cid/civ530
- 568 14. Burza S, Mahajan R, Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Lima MA, et al.
569 Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term
570 Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B
571 (AmBisome). Satoskar AR, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8: e3053.
572 doi:10.1371/journal.pntd.0003053
- 573 15. Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al.
574 Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human
575 Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in
576 Bihar, India. Clin Infect Dis. 2011;53: e91–e98. doi:10.1093/cid/cir521
- 577 16. Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, et al.
578 Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis
579 Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort
580 Study. Louzir H, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9: e0004087.
581 doi:10.1371/journal.pntd.0004087
- 582 17. Diro E, Lynen L, Mohammed R, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. High
583 Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate
584 among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. Louzir H, editor. PLoS Negl Trop Dis.
585 2014;8: e2875. doi:10.1371/journal.pntd.0002875
- 586 18. Hurissa Z, Gebre-Silassie S, Hailu W, Tefera T, Laloo DG, Cuevas LE, et al.
587 Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral
588 leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. Trop Med Int Heal.
589 2010;15: 848–855. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x
- 590 19. Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, et al. Limited
591 Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment
592 of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence.
593 Clin Infect Dis. 2011;53: e152–e158. doi:10.1093/cid/cir674
- 594 20. Carvalho FL, Aires DLS, Segunda ZF, Azevedo CMPES De, Corrêa RDGCF, de

- 595 Aquino DMC, et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and
596 HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil].
597 *Ciência & saúde coletiva*. 2013;18: 1305–12. Available:
598 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670458>
- 599 21. Inocência R da L, Romero GAS, Dorval ME, Cruz I, Cavalcante C, Dujardin JC, et
600 al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates
601 from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66: 677–679. doi:10.1093/jac/dkq508
- 603 22. Coura-Vital W, Araújo VEM de, Reis IA, Amancio FF, Reis AB, Carneiro M.
604 Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an
605 historical cohort study in Brazil. Santiago H da C, editor. *PLoS Negl Trop Dis*.
606 2014;8: e3374. doi:10.1371/journal.pntd.0003374
- 607 23. Távora LGF, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in
608 northeast Brazil: evaluation of outcome. *Braz J Infect Dis*. Elsevier Editora Ltda;
609 2015;19: 651–6. doi:10.1016/j.bjid.2015.07.004
- 610 24. Albuquerque LCP de, Mendonça IR, Cardoso PN, Baldaçara LR, Borges MRMM,
611 Borges J da C, et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and
612 epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Rev Soc*
613 *Bras Med Trop*. 2014;47: 38–46. doi:10.1590/0037-8682-0180-2013
- 614 25. Silva CEDF, Abud AKDS. Anaerobic biodigestion of sugarcane vinasse under
615 mesophilic conditions using manure as inoculum. *Ambient e Agua - An Interdiscip*
616 *J Appl Sci*. 2016;11: 763. doi:10.4136/ambi-agua.1897
- 617 26. Souza GF de, Biscione F, Greco DB, Rabello A. Slow clinical improvement after
618 treatment initiation in *Leishmania*/HIV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med*
619 *Trop*. 2012;45: 147–150. doi:10.1590/S0037-86822012000200001
- 620 27. Lima IP, Müller MC, Holanda TA, Harhay M, Costa CHN, Costa DL. Human
621 immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American
622 visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Rev Soc Bras Med*
623 *Trop*. 2013;46: 156–60. doi:10.1590/0037-8682-0033-2012
- 624 28. Dupnik KM, Nascimento EL, Rodrigues-neto JF, Keesen T, Duarte I, Jeronimo
625 SMB. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral
leishmaniasis 626 in periurban areas. *Drug Dev Res*. 2011;72: 451–462.
627 doi:10.1002/ddr.20452.New
- 628 29. Cavalcanti AT de A e, Medeiros Z, Lopes F, Andrade LD de, Ferreira V de M,
629 Magalhães V, et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection:
630 a case series study in Pernambuco, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*.
631 2012;54: 43–47. doi:10.1590/S0036-46652012000100008
- 632 30. Abass E, Kang C, Martinkovic F, Semião-Santos SJ, Sundar S, Walden P, et al.
633 Heterogeneity of *Leishmania donovani* Parasites Complicates Diagnosis of
634 Visceral Leishmaniasis: Comparison of Different Serological Tests in Three
635 Endemic Regions. Afrin F, editor. *PLoS One*. 2015;10: e0116408.

- doi:10.1371/journal.pone.0116408
31. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. Reithinger R, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7: e2195. doi:10.1371/journal.pntd.0002195
32. Costa DL, Rocha RL, Carvalho RM a, Lima-Neto AS, Harhay MO, Costa CHN, et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathog Glob Health*. 2013;107: 78–87. doi:10.1179/2047773213Y.0000000078
33. Druzian AF, de Souza AS, de Campos DN, Croda J, Higa MG, Dorval MEC, et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. Carvalho EM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003982. doi:10.1371/journal.pntd.0003982
34. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. Valenzuela JG, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8: e3136. doi:10.1371/journal.pntd.0003136
35. Nascimento ET, Moura MLN, Queiroz JW, Barroso AW, Araujo AF, Rego EF, et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105: 298–300. doi:10.1016/j.trstmh.2011.01.006
36. Castelo Branco PV, Soares R-EP, de Jesus LCL, Moreira VR, Alves HJ, de Castro Belfort MR, et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2016;806: 34–39. doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007
37. Barbosa DS, Werneck GL. Spatial distribution and definition of priority areas for surveillance of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão, Brazil, 1999-2007. FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz Esc Nac Saúde Pública Sergio Arouca Programa Pós-graduação Epidemiol em Saúde Pública. 2011; 30–61. Available: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-596706>
38. Carvalho RM, Nascimento LF, R.M DC, L.F.C N. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, Sao Paulo, in 2006 and 2011. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60: 565–570. doi:10.1590/1806-9282.60.06.016
39. Barbosa DS, Belo VS, Rangel MES, Werneck GL. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Trop*. Elsevier B.V.; 2014;131: 56–62. doi:10.1016/j.actatropica.2013.12.002
40. Rodrigues NCP, Lino VTS, Daumas RP, Andrade MK de N, O'Dwyer G, Monteiro DLM, et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. Hsieh Y-H, editor. *PLoS One*. 2016;11: e0165945. doi:10.1371/journal.pone.0165945

41. de Oliveira WK, de França GVA, Carmo EH, Duncan BB, de Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet*. 2017;23. doi:10.1016/S0140-6736(17)31368-5
42. IBGE. Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias [Internet]. Coordenação de Geografia, editor. Rio de Janeiro; 2017. Available: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100600.pdf>
43. INPE (Instituto de Pesquisas espaciais). AULA 8 – Operações de Análise Espacial. Inpe. 2015. pp. 1–53. Available: <http://www.dpi.inpe.br/terraview/docs/tutorial/Aula8.pdf>
44. Fontoura VM, Graepp-Fontoura I, Santos FS, Santos Neto M, Tavares HS de A, Bezerra MOL, et al. Socio-environmental factors and diarrheal diseases in under five-year old children in the state of Tocantins, Brazil. *Riddle MS*, editor. *PLoS One*. 2018;13: e0196702. doi:10.1371/journal.pone.0196702
45. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis*. 2002;2: 494–501. doi:10.1016/S1473-3099(02)00347-X
46. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J-P, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21: 334–59, table of contents. doi:10.1128/CMR.00061-07
47. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. *Carvalho EM*, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003594. doi:10.1371/journal.pntd.0003594
48. Gomes ML de S, Romero GAS, Werneck GL. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. Diss – Esc Nac Saúde Pública Sergio Arouca. 2012; 105. Available: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655603&indexSearch=ID>
49. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [Internet]. 1ª ed. Ministério da Saúde S de V em SD de V, Transmissíveis., editors. Secretaria-Executiva Subsecretaria de Assuntos Administrativos; Coordenação-Geral de Documentação e Informação; Coordenação de Gestão Editorial. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde; 2014. Available: http://editora.saude.gov.br/epub/manual-de-vigilancia-e-controle-da-leishmaniose-visceral-2/nostico_leishmania_hiv.pdf
50. Botelho ACA, Natal D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med*

717 Trop. 2009;42: 503–508. doi:10.1590/S0037-86822009000500006

- 718 51. Guimarães AGF, Alves GBM, Pessoa A de M, da Silva Junior NJ. Spatial analysis
719 of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state
720 of Mato Grosso, from 2003 to 2012: Human, canine and vector distribution in
721 areas of disease transmission. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48: 291–300.
722 doi:10.1590/0037-8682-0001-2015
- 723 52. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of
724 the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis [Internet]. World
725 Health Organization. Geneva, Switzerland.; 2010. Available:
726 <http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>
- 727 53. Craft N, Ezra N, Ochoa M. Human immunodeficiency virus and leishmaniasis. *J*
728 *Glob Infect Dis.* Los Angeles, USA: *J Glob Infect Dis.* 2010 Sep;2(3):248-57. doi:
729 10.4103/0974-777X.68528.; 2010;2: 248. doi:10.4103/0974-777X.68528
- 730 54. Santos-Oliveira JR, Regis EG, Giacoia-Gripp CBW, Valverde JG, Alexandrino-de-
731 Oliveira P, Lindoso JÂL, et al. Microbial translocation induces an intense
732 proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1
733 coinfection. *J Infect Dis.* 2013;208: 57–66. doi:10.1093/infdis/jit135
- 734 55. da Silva TAM, Gomes LI, Oliveira E, Coura-Vital W, Silva L de A, Pais FS-M, et
735 al. Genetic homogeneity among *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* isolates from
736 dog and human samples in Belo Horizonte Metropolitan Area (BHMA), Minas
737 Gerais, Brazil. *Parasit Vectors.* 2015;8: 226. doi:10.1186/s13071-015-0837-y
- 738 56. Campi SF da S, Nascimento LFC. Spatial distribution of C-sections within the
739 state of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60: 419–423. doi:10.1590/1806-
740 9282.60.05.008
- 741 57. de Araújo VEM, Moraes MHF, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early Clinical
742 Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. Reithinger R,
743 editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6: e1511. doi:10.1371/journal.pntd.0001511
- 744 58. Das S, Halder A, Rabidas VN, Mandal A, Das P. Specific noninvasive detection of
745 *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human
746 visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52: 1238–
747 41. doi:10.1128/JCM.02819-13
- 748 59. Cardim MFM, Vieira CP, Chiaravalloti-Neto F. Spatial and spatiotemporal
749 occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo,
750 Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48: 716–723. doi:10.1590/0037-8682-0213-
751 2015

Figure 1 - Geographical division of Brazil by the 5 regions and 27 federative units. Source: Adapted from the National Institute of

[Click here to download Figure Fig 1.tif](#)



Figure 2 - Average annual rate of VL/HIV, VL, and HIV per 100,000 inhabitants according from 2007 to 2015, Brazil

[Click here to download Figure Fig 2.tif](#)

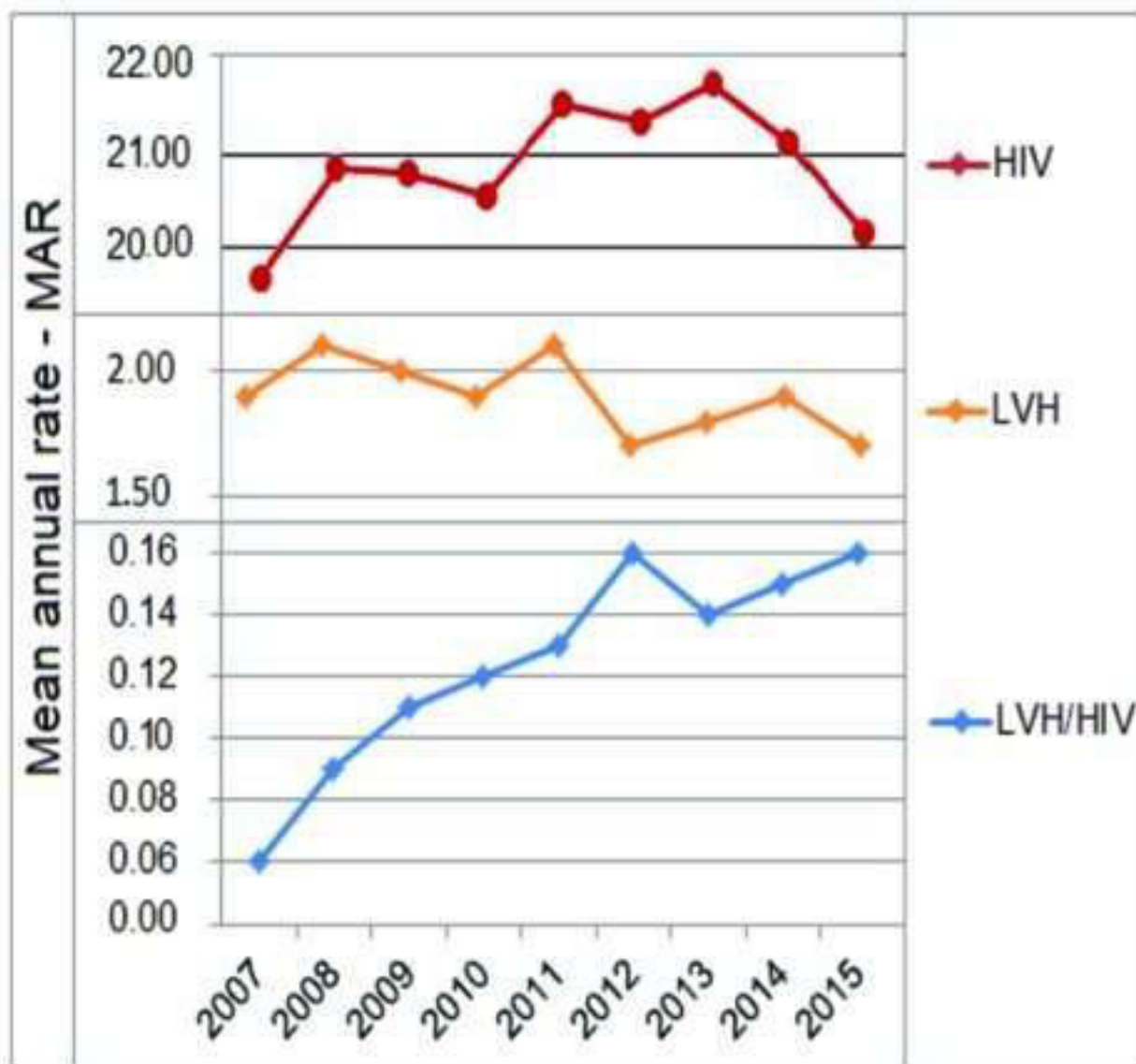
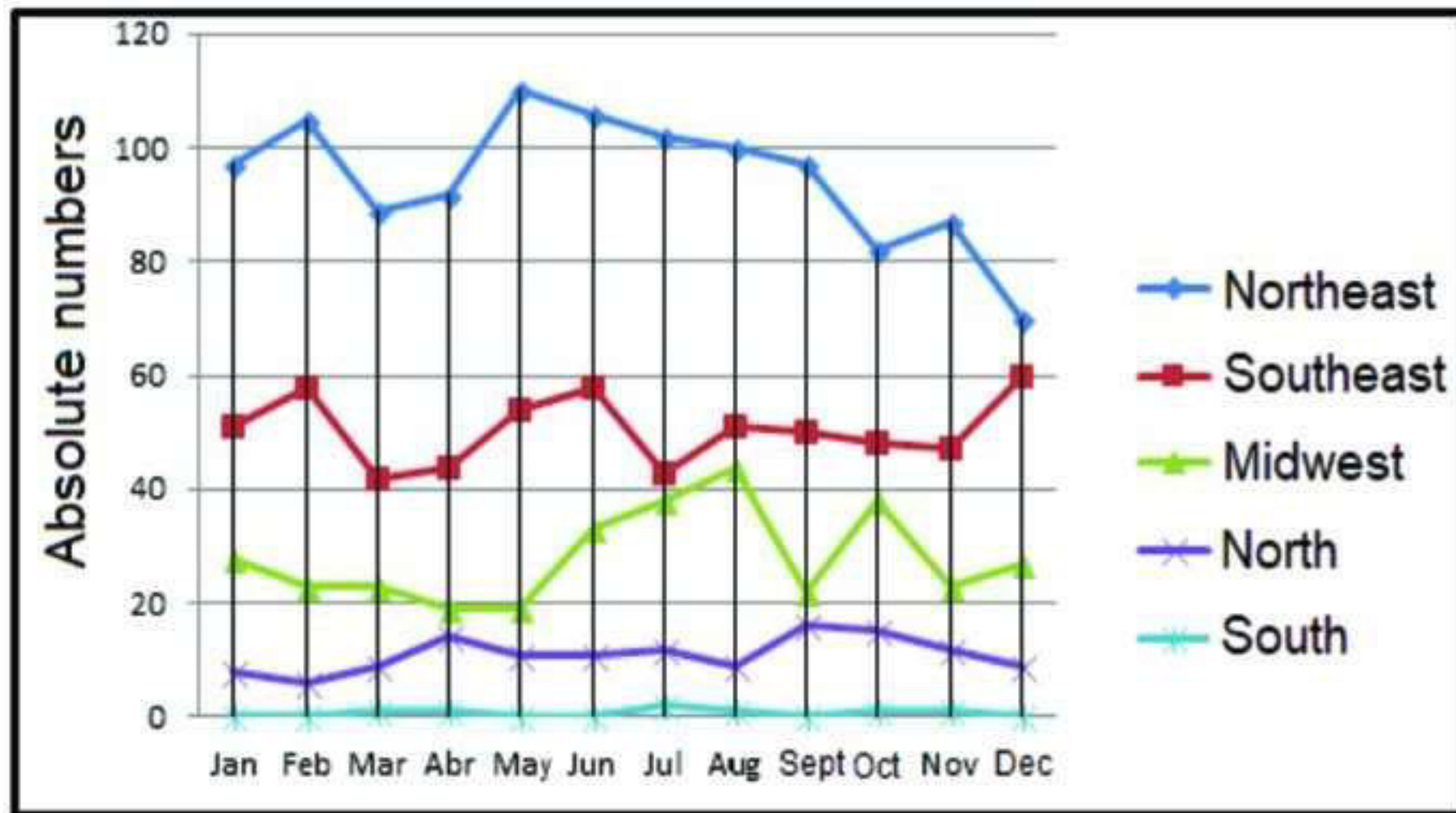


Figure 3 - VL/HIV co-infection distributed by region according to the reporting months of the first symptoms between 2007 and 2015

[Click here to download Figure Fig 3.tif](#)



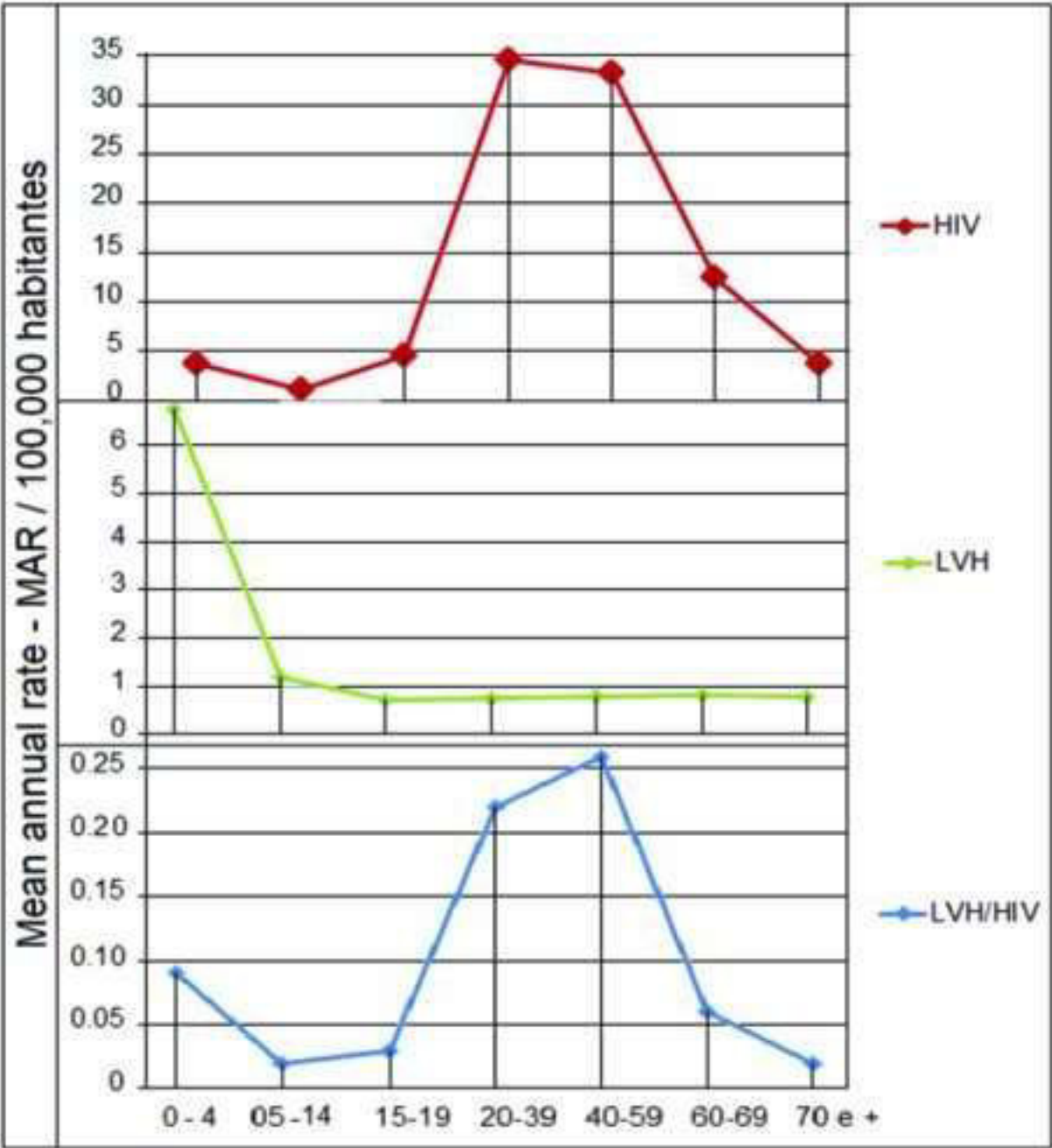


Figure 5 - Spatial distribution of the gross rate per 100,000 inhabitants of the gross rate per 100,000 inhabitants of VL, HIV

[Click here to download Figure Fig 5.tif](#)

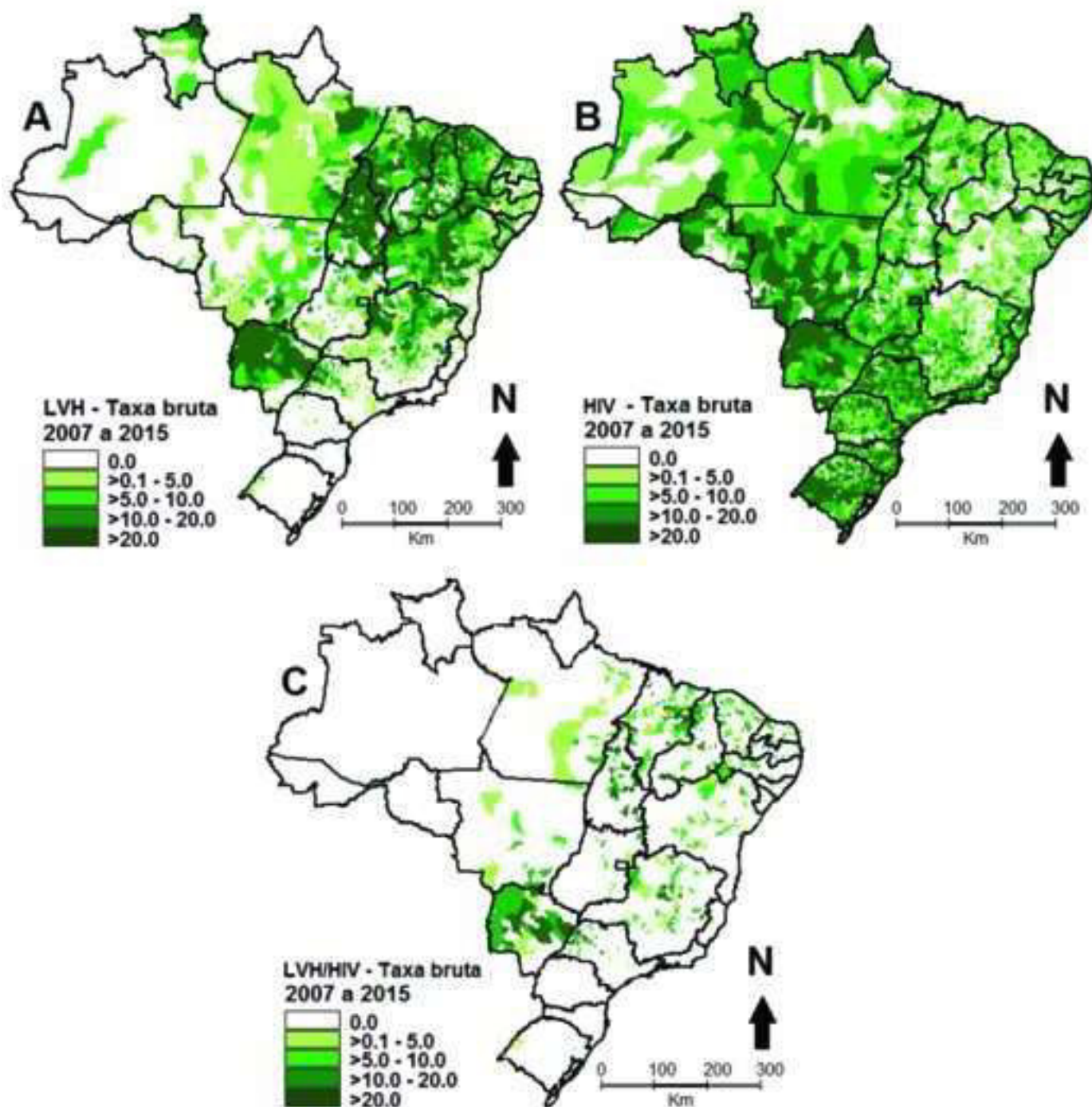
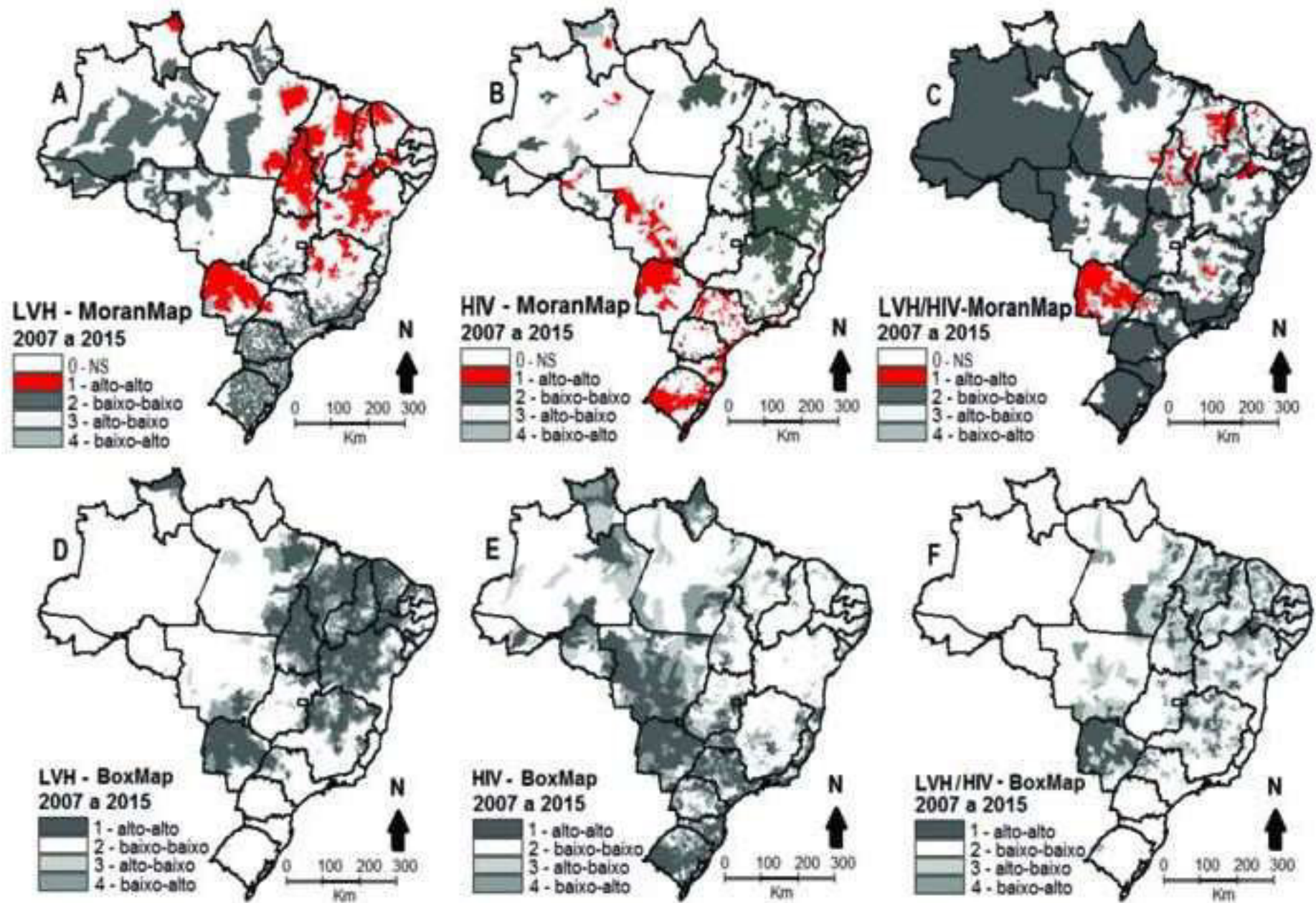


Figure 6 - MoranMap and BoxMap maps, VL, HIV and VL/HIV data, by Brazilian municipalities

[Click here to download Figure 6.tif](#)



6 CAPÍTULO 3 – ARTIGO 3

Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review

Review

Cite this article: Graepp Fontoura I, Soeiro Barbosa D, Paes AMA, Santos FS, Santos Neto M, Fontoura VM, Costa JML, Abreu Silva AL (2018). Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. *Parasitology* 1–18. <https://doi.org/10.1017/S003118201800080X>

Received: 3 November 2017

Revised: 27 March 2018

Accepted: 3 April 2018

Key words:

Control; diagnosis; epidemiology; HIV coinfection; human visceral leishmaniasis; mortality; signs and symptoms; treatment

Author for correspondence: Iolanda Graepp Fontoura, E-mail: iolandagraepp@hotmail.com

Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review

Iolanda Graepp Fontoura^{1,2}, David Soeiro Barbosa³, Antonio Marcus de Andrade Paes^{1,4}, Floriacy Stabnow Santos², Marcelino Santos Neto², Volmar Moraes Fontoura⁵, Jackson Mauricio Lopes Costa⁶ and Ana Lúcia Abreu Silva^{1,7}

¹Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Maranhão, Avenue of the Portuguese 1966, Bacanga, São Luís, Maranhão, Brazil; ²Department of Nursing, Federal University of Maranhão, Urbano Santos S/N, Center, Imperatriz, Maranhão, Brazil; ³Department of Pathology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Avenue Presidente Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ⁴Laboratory of Experimental Physiology, Department of Physiological Sciences, Federal University of Maranhão, Avenue of the Portuguese 1966, village Bacanga, Brazil; ⁵Department of Nursing, State University of Tocantins, Pedro Ludovico 535 Augustinópolis, Tocantins, Brazil; ⁶Gonçalo Moniz Research Center, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Waldemar Falcão 121, Candeal, Salvador, Bahia, Brazil and ⁷Department of Parasitology, State University of Maranhão, Cross Paulo VI Cidade Universitária, São Luís, Maranhão, Brazil

Abstract

Coinfection with human visceral leishmaniasis (HVL) and human immunodeficiency virus (HIV) has become an emerging public health problem in several parts of the world, with high morbidity and mortality rates. A systematic review was carried out in the literature available in PubMed, Scielo and Lilacs related to HVL associated with HIV coinfection, seeking to analyze epidemiological, clinical and laboratory aspects. Of the 265 articles found, 15 articles were included in the qualitative analysis, which referred to the results of HVL treatment in patients coinfecting with HIV. In the published articles between 2007 and 2015, 1171 cases of HVL/HIV coinfection were identified, 86% males, average age 34 years, liposomal amphotericin B was the most commonly used drug, cure rates 68 and 20% relapses and 19% deaths, five different countries, bone marrow was used in 10/15 manuscripts. HVL/HIV coinfection is a major challenge for public health, mainly due to the difficulty in establishing an accurate diagnosis, low response to treatment with high relapse rates and evolution to death. In addition, these two pathogens act concomitantly for the depletion of the immune system, contributing to worsening the clinical picture of these diseases, which requires effective surveillance and epidemiological control measures.

Introduction

Geographic overlap of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection is an emerging public health problem with high mortality rates in 35 countries, according to the World Health Organization (WHO). Most cases of HVL/HIV coinfection occur in Spain, France, Italy and Portugal (de Albuquerque *et al.*, 2014; Martins-Melo *et al.*, 2014), with 71.1% of cases being observed in drug users (Ministério da Saúde, 2015), among whom the transmission of amastigotes forms of *Leishmania* occurs through contaminated needles (Marques *et al.*, 2007; Van Griensven *et al.*, 2014a). High rates of coinfection were also recorded in developing countries, such as Brazil (Lindoso *et al.*, 2014; Távora *et al.*, 2015) and Índia (Burza *et al.*, 2014b; Mahajan *et al.*, 2015), and underdeveloped countries, such as Ethiopia (Ritmeijer *et al.*, 2011; Diro *et al.*, 2015). The data show that coinfection occurs mainly in the age group close to 38 years of age, in males (91.6%) and homosexuals (de Souza *et al.*, 2012b; Silva *et al.*, 2013). However, there has been an increase in heterosexuals and women (Nascimento *et al.*, 2011; Coura-Vital *et al.*, 2014). Coinfection has also been found in non-endemic countries for HVL, as in North America (Távora *et al.*, 2015).

Clinical manifestations of HVL/HIV coinfection are similar in patients with HVL, who present fever, cough, weight loss, bleeding, oedema, cutaneous pallor and hepatosplenomegaly (Távora *et al.*, 2015; Fontoura *et al.*, 2016), except for the presence of diarrhoea, more frequent in coinfecting patients (Lima *et al.*, 2013; de Albuquerque *et al.*, 2014). Coinfection can be fatal if not diagnosed and treated properly in a timely manner. In HVL/HIV, it may be more aggressive or may not present clinical signs characteristic of HVL, such as hepatosplenomegaly (Dupnik *et al.*, 2011), making the diagnosis more difficult (de Almeida e Cavalcanti *et al.*, 2012; Abass *et al.*, 2015), since clinical manifestations are similar to other diseases (Cota *et al.*, 2013b). Parasitological examination of bone marrow is the gold standard diagnostic test for HVL in people with HIV (Silva *et al.*, 2013; Costa *et al.*, 2013b).

HVL/HIV treatment is still a major challenge, considering: low therapeutic efficacy, high frequency of adverse reactions, relapses, deaths (Craft *et al.*, 2010; Cota *et al.*, 2014) and resistance of pathogens to medications (Inocêncio *et al.*, 2011; Santos-Oliveira *et al.*, 2013). Therapy and prophylaxis recommended by the WHO are liposomal amphotericin B (Lindoso *et al.*, 2014; Ministério da Saúde, 2015; Távora *et al.*, 2015). Clinical cure is established when haematological parameters normalize and there is remission of hepatosplenomegaly and fever (Cota *et al.*, 2014). The patient should be followed up indefinitely (Ministério da Saúde, 2015). Treatment efficacy and low occurrence of relapses may also be linked to the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) (Dupnik *et al.*, 2011; Lima *et al.*, 2013).

Despite the epidemiological impact and clinical implications of HVL/HIV coinfection, few randomized studies are available that include epidemiological data, diagnosis, treatment, follow-up (relapses, cure and death), control, data on CD4⁺ T cell counts, HAART, laboratory tests and clinical manifestations. The objective of this study was to perform a systematic review of the literature found in PubMed, Scielo and Lillacs, evaluating epidemiological, clinical and laboratory aspects in the context of treatment of HVL/HIV coinfection.

Methods

A systematic review was carried out through bibliographic research available in PubMed, Scielo and Lillacs according to the Mesh descriptors available (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), 'human visceral leishmaniasis', 'HIV coinfection', 'epidemiology', 'treatment', 'diagnosis', 'symptoms', 'mortality' and 'control' (Fig. 1). Considering the inclusion and exclusion criteria (Fig. 2), we selected articles published in the last 10 years.

We found 238 articles in PUBMED, 16 in Scielo and nine in Lillacs, in a total of 265 articles. We excluded 195 articles by title and/or abstract and for having a different scope from the chosen subject. Of these, 70 articles were submitted to the eligibility analysis, read in full and data were extracted by one author (I.G.F.) and verified by another author (A.L.A.S.). Methodological recommendations were followed according to PRISMA guidelines that is a checklist containing a minimum set of items based on evidence for systematic reviews and meta-analysis reports as a basis for report reviews other types of research systematic, mostly interventional reviews (Table A in S1 Text) (Galvão *et al.*, 2015; Shamseer *et al.*, 2015) for systematic reviews and, according to guidelines, they were registered in PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospere/searchadvanced.php>) on 16 October 2016 (registration number: 42016049586) to help to minimize the risk of bias (Shamseer *et al.*, 2015). Authors were contacted by e-mail in order to obtain more information on primary data and on aspects of the studies more clearly, such as the full description of the treatment with respect to the first and the second therapy with

the therapeutic regimen, prophylaxis, follow-up (cure, relapses/recurrences, abandonment and deaths), time of diagnosis of HVL in relation to the diagnosis of HIV, use of HAART and mainly statistics that were made referring to the data surveyed, but that were not described in the articles (Shamseer *et al.*, 2015). Fifteen studies were included for qualitative synthesis and 55 articles were excluded because they did not present treatment data or were incomplete.

The included studies have satisfactorily answered the research question: what does the current literature tell us about epidemiology, treatment, diagnosis, symptoms, mortality and control of HVL/HIV coinfection in different parts of the world?

We included all the articles whose main topic was the treatment of HIV/HVL coinfection, regardless of study design. Regarding the participants, we included patients with HIV that were coinfecting with HVL, as reported in the studies. We excluded studies with a mixed population (HVL and HVL/HIV) that did not specify the coinfecting group by HIV and leishmaniasis or that did not specify the treatment. Article selection was carried out by two reviewers (I.G.F., A.L.A.S.), after reaching a consensus between both or a third party (D.S.B.).

The characteristics of the studies were detailed considering the author's identification, year of publication, country and place of study, number of HIV/HVL coinfecting cases, study period, gender, age, study design, therapy, follow-up (cure, period, relapse, abandonment or loss, death), HAART, CD4⁺ cell count, clinical manifestations cited by three or more authors, time of diagnosis, diagnostic methods cited by three or more authors and use of antiretrovirals. There was no restriction by language.

We also aimed to show the relationship and results between and among the included studies, presented throughout the text and in tables, explaining the data and their characteristics referring to the epidemiological, clinical, laboratory and treatment aspects of LV/HIV coinfection (Whitehead *et al.*, 2013).

The guidelines and norms outlined by PRISMA checklist for systematic reviews were followed. Due to incompleteness of the data and heterogeneity of the information found, it was not possible to perform meta-analysis, since the odds ratio (OR) or hazard ratio (HR), performed in four studies, was not done with the same variables, as gender, years of study, therapy and follow-up (de Albuquerque *et al.*, 2014); HR for therapy, exams and clinical manifestations (de Souza *et al.*, 2012a); OR for concomitant diseases, exams, clinical manifestations and methods of examination (Hurissa *et al.*, 2010); and OR for the time of diagnosis (Cota *et al.*, 2014).

Results

Fifteen original articles were selected for qualitative synthesis, involving studies in five different countries (Table 1). Most of them (six) were conducted in Brazil (ID: 1, 2, 3, 4, 5, 6), four

```
("leishmaniasis, visceral"[MeSH Terms] OR ("leishmaniasis"[All Fields] AND "visceral"[All Fields]) OR "visceral leishmaniasis"[All Fields] OR ("visceral"[All Fields] AND "leishmaniasis"[All Fields])) AND ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields]) AND ("coinfection"[MeSH Terms] OR "coinfection"[All Fields] OR ("co"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "co infection"[All Fields]) AND (epidemiology OR therapy OR treatment OR therapeutics OR diagnosis OR symptoms OR mortality prevention and control OR prevention OR "control OR control groups OR groups)
```

Fig. 1. Terms used for search in PUBMED, SCIELO and LILACS.

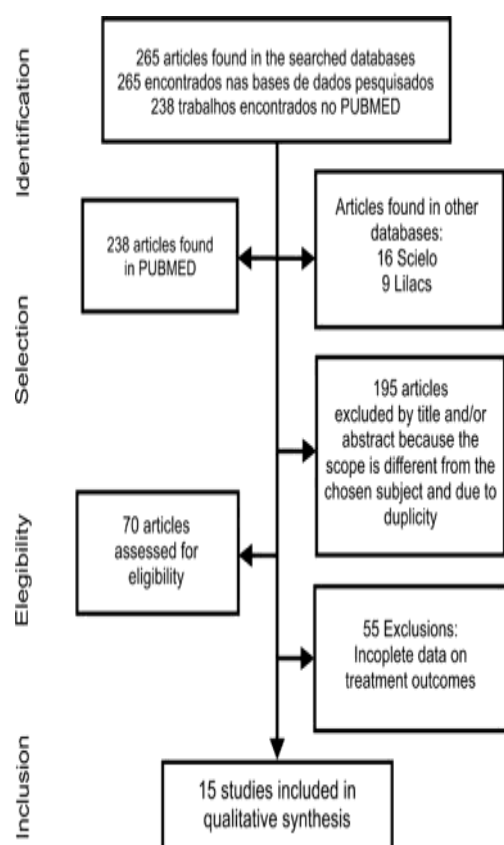


Fig. 2. PRISMA flowchart of inclusion and exclusion of articles for the review.

in Ethiopia (ID: 8, 12, 13, 15), three in India (ID: 7, 9, 11), one in Spain (ID: 14) and in France (ID: 10). Thirteen studies were conducted in developing countries and two in developed countries (ID: 10, 14). Regarding the patients, 1171 cases of HVL/HIV coinfection were identified in a 20-year study period, from 1994 to 2014. In only two articles the time period of the study was longer,

Table 1. Characteristics of the study HVL/HIV coinfection, last 10 years

Characteristics	N	%
<i>Year of study</i>		
2010 onwards	5	33
2007–2012	1	7
1994–2010	9	60
<i>Study design</i>		
Descriptive – case series	5	33
Analytical – cohort	10	67
<i>Location</i>		
Africa	4 (4-Ethiopia)	27
Americas	6 (6-Brazil)	40
Southeast Asia	3 (3-India)	20
Europe	2 (1-Spain, 1-France)	13
<i>Sample size</i>		
15–50	7	46
50–100	4	27
More than 100	4	27

N, number.

with 9 (ID: 10) and 16 years (ID: 4); the others were evaluated in periods ranging from 2 to 6 years. Regarding the study design, there were five descriptive (case series) and ten analytical (cohort). Regarding sample size, seven studies had between 15 and 50 subjects, four from 50 to 100 participants, and four had more than 100 patients.

Most of the patients were male 86% male (1007 out 1171 patients). Regarding age group, the median and median age was around 34 years (Table 2).

With regard to study designs (Table 3), most were prospective cohort (ID: 3, 10, 12, 14) and retrospective studies (ID: 1, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 15). The other articles were descriptive (ID: 2, 6), retrospective and prospective studies (ID: 4).

Different treatment regimens were compared considering the 15 HVL/HIV coinfection studies encompassing 1171 patients treated. The most commonly used drug was liposomal amphotericin B (Table 3) both in dual therapy regimens and in monotherapy. In studies performed with only one group of individuals, we found one therapeutic regimen used in three studies, the liposomal amphotericin B (ID: 7, 11, 14), and other two studies with therapeutic regimens using amphotericin B and pentavalent antimony (Sb^v) (ID: 6, 10). The other studies reported the use of different therapeutic regimens, (Sb^v), amphotericin B and liposomal amphotericin B (ID: 4), sodium stibogluconate (ID: 8), liposomal amphotericin B and miltefosine (ID: 9), sodium stibogluconate, liposomal amphotericin B, miltefosine and paromomycin (ID: 12). In the six studies performed in two groups of patients, they compared different therapeutic regimens, (Sb^v), amphotericin B and liposomal amphotericin B (ID: 2, 3), amphotericin B and (Sb^v) (ID: 1, 5), (Sb^v) and liposomal amphotericin B (ID: 13) and liposomal amphotericin B (ID: 15), which is the most commonly used drug in both dual therapy and monotherapy regimens. Due to the diversity in the therapeutic regimens, it was not possible to carry out the direct comparison between studies. The cure was obtained in 68% (781/1147) of cases, recurrence in 20% (231/1140) and 19% (132/707) of deaths.

The dose of the therapeutic regimen was specified in 60% of the included studies. From 15 selected studies, ten specified a change of treatment for a second leishmanicidal therapy, where liposomal amphotericin B was mostly used and the first-choice treatment regimen was sbv or even L-Amb. Only five studies described the medication dosage (ID: 1, 6, 8, 12, 15) and the prophylactic regimen to avoid relapses during follow-up (ID: 3, 10, 12, 13).

In four studies, the monotherapy regimen by L-Amb was mostly used, where an average between the 66% cure percentages, with 10% deaths, despite the high relapses percentage of 23% (ID: 7, 11, 14, 15). However, therapeutic regimens combined with sb^v, both with AMB (ID: 2, 4, 5, 6) and L-Amb (ID: 13), the mean death percentage was 17%, even with the mean cure percentage similar to the monotherapy L-Amb regimen and relapses percentage of 17 and 14, respectively. However, the highest relapses percentage, 30%, was found in a study with combined therapy between AMB and L-Amb; however, the death percentage was 9%. However, the study with a greater percentage (12%) of losses during follow-up was in a combined regimen with L-Amb, SSG, and miltefosine, with 7% of deaths (ID: 12).

Data on the treatment and follow-up of HVL/HIV coinfecting patients (Table 4) show the sequence of years of the studies, the number of cases, the percentage of patients who used the drugs and had their cure, relapses or failures and deaths. During the 20-year period, 1171 patients were treated; of these, considering relapse or lack of data in some articles, abandonment or loss during follow-up, 781 (68%) were cured, 231 (20%) suffered relapses or failures and 182 (16%) died. Of the patients who evolved to death, only eight studies specified the reasons for the deaths

Table 2. Epidemiological characteristics

ID number	Author (year of publication), study location	Study period	No. of cases	A – N°. (%)	F – N°. (%)	Min–Max	No. (%)	A ± s.d., A or M (IQR)
9	Mahajan <i>et al.</i> (2015); Bihar, India	2012–2014	102	77 (76)	25 (24)	<15 15–29 30–44 >60	2 (2.0) 13 (12.7) 58 (56.9) 6 (5.9)	36 (30.45) ^a
12	Diro <i>et al.</i> (2015); Gondar and Abdurafi, Ethiopia	2011–2013	74	71 (96)	3 (4)	N/F	N/F	32 (28–37) ^a
8	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b); Northwest Region, Ethiopia	2011–2013	57	56 (98.2)	1 (1.8)	28–36	N/F	32 (28–35) ^a
3	Cota <i>et al.</i> (2014); Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil	2011–2013	46	38 (83)	8 (17)	N/F	N/F	41.0 ± 10.9 ^b
1	Távora <i>et al.</i> (2015); Ceará, Brazil	2010–2012	42	37 (88.1)	5 (11.9)	18–35	N/F	35 ± 9.2 ^b
7	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b); Bihar, India	2007–2012	159	132 (83.0)	27 (17)	<14 14–25 25–35 35–45 45–55 >55	5 (3.1) 4 (2.5) 49 (30.8) 64 (40.3) 27 (17.0) 10 (6.3)	N/F
2	de Albuquerque <i>et al.</i> (2014); Tocantins, Brazil	2007–2010	33	26 (78.8)	7 (21.2)	0–10 11–17 18–50 >50	8 (24.2) 0 (0) 24 (72.7) 1 (3)	27.9 ± 15.1 ^b
11	Sinha <i>et al.</i> (2011); Bihar, India	2007–2010	55	46 (83.6)	9 (16.4)	<15 30–40	2 (3.6)	35 (30–40) ^a
15	Ritmeijer <i>et al.</i> (2011); Humera and Abdurafi, Ethiopia	2007–2009	195	179 (91.8)	16 (8.2)	N/F	N/F	30 (10–56) ^a
13	Hurissa <i>et al.</i> (2010); Gondar and Kahsay Abera, Ethiopia	2006–2008	92	87 (94.6)	5 (5.4)	18–55	N/F	32.2 ± 7.0 ^b
14	Molina <i>et al.</i> (2007); Barcelona, Spain	2001–2005	15	14 (93)	1 (7)	N/F	N/F	36 (26–53) ^a
6	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010); State of Mato Grosso do Sul, Brazil	2000–2006	23	20 (87)	3 (13)	20–40 41–60 21–56	16 7	37 ^c
5	de Souza <i>et al.</i> (2012a, 2012b); Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil	2000–2005	27	22 (81.5)	5 (18.5)	N/F	N/F	37.6 ± 10.9 ^b
10	Bourgeois <i>et al.</i> (2008); Montpellier and Nîmes, France	1995–2004	27	22 (81.5)	5 (18.5)	30–51	N/F	35 ^c

4	Lima <i>et al.</i> (2013); Teresina, Piauí, Brazil	1994–2010	224	185 (83.2)	39 (16.8)	3m–11y 20–40	9 (4)	3.6 ^c
	Total		1171	1012 (86)	159 (14)		143 (63.9)	N/F
	Brazil – 6 (39)							34.1 ^b
	India – 3 (20)							34.4 ^a
	Ethiopia – 4 (27)							
	Spain – 1 (7)							
	France – 1 (7)							

No. (%), number of cases and percentage; N/F, not found; 'ID' number (identifier for each included paper).

^aM (IQR): median and interquartile range.

^bA± s.d.: average and standard deviation.

^cA: average.

(ID: 1, 2, 6, 10, 11, 12, 14, 15). Of these, 11 (6%) occurred as a consequence of HVL, 39 (21%) were due to complications of HIV or other concomitant infections, and 132 (73%) did not specify the reasons for deaths.

Due to the small number of studies and their heterogeneity, it was not possible to compare the therapeutic regimens. However, our data suggest that there is a better tolerance in coinfecting patients with LV/HIV, by the liposomal amphotericin B (L-Amb) compared to pentavalent antimony or conventional amphotericin B, which favours clinical efficacy.

Treatment efficacy was evaluated based on remission of signs and symptoms of HVL, improvement of haematological parameters and absence of recurrence after the follow-up period (ID: 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15). Of the ten studies that reported follow-up, seven reported follow-up for 12 months or more after treatment (ID: 1, 7, 9, 10, 11, 12, 14), 2 followed patients up to 6 months (ID: 8, 13) and one reported having performed three evaluations (1st, 2nd and 6th month) (ID: 15). Seven articles refer to the loss of patient's location or abandonment of treatment, 3% (21/655) during follow-up (ID: 7, 8, 9, 11, 14, 15).

Among the clinical manifestations (Table 5), we selected the ten most mentioned, in sequence. The most cited was anaemia and/or cutaneous pallor (12/15 studies; 589/923; 64% of patients) (ID: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14); splenomegaly (11/15; 698/911; 77%) (ID: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13); fever (9/15; 87%) (ID: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 13, 14); weight loss (9/15; 479/660; 73%) (ID: 1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 13); hepatomegaly (8/15; 53%) (ID: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12); cough (6/15; 265/504; 53%) (ID: 1, 2, 4, 5, 11, 13); diarrhoea (6/15; 39%) (ID: 1, 3, 4, 5, 12, 13); bleeding (6/15; 127/496; 26%) (ID: 1, 2, 3, 4, 5, 13); asthenia (5/15; 364/477; 76%) (ID: 1, 2, 4, 11, 13) and jaundice (4/15; 68/362; 19%) (ID: 2, 3, 4, 5).

All the Brazilian studies included in this review described most of the symptoms, unlike studies in other countries included in this review, and a study from Ethiopia and France that did not report on signs and symptoms of VL/HIV. Among the symptoms most cited in the studies in Brazil, in descending order, there were fever, skin paleness and/or anaemia, weight loss, splenomegaly, asthenia, hepatomegaly, cough, diarrhoea, bleeding and jaundice. In the countries of Ethiopia and India, the most frequently mentioned symptoms in descending order were splenomegaly, skin paleness and/or anaemia, weight loss, asthenia, hepatomegaly, fever, cough, diarrhoea and bleeding.

The classical triad of fever, anaemia, and splenomegaly was similar to studies in Brazil, except for weight loss, more frequent than splenomegaly. However, splenomegaly was more commonly found in studies in Ethiopia and India, followed by skin paleness and/or anaemia and weight loss.

Regarding the diagnostic method, the articles showed that parasitological examination was the most used in 69% of the analyses (Table 6), cited by ten studies (771/1117) (ID: 1, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14), that parasitological exam of bone marrow aspirates is the gold standard diagnostic test. In three other studies, the culture was carried out to isolate the parasite (ID: 4, 6, 10). There are also reports of material collection or aspiration puncture for parasitological examination of the liver (ID: 9) and spleen (ID: 9, 8, 13). Serological tests were less frequent in only 31% of the tests (346/1117), cited in seven studies, and in two articles the authors did not specify the type of test (ID: 3, 13), in which the recombinant rapid antigen test (RK39) was the most commonly used, mentioned in 5/15 studies (164/405; 40%) (ID: 1, 9, 7, 11, 13), and the indirect immunofluorescence test (IFAT) in 1/15 study (113/150; 75%) (ID: 4). The polymerase chain reaction (PCR) test was mentioned only by one study (27/27; 100%) (ID: 10).

The parasitological exam is considered the gold standard diagnostic test in coinfection HVL/HIV to *Leishmania* amastigotes detection in spleen, liver and bone marrow. However, in the

Table 3. Treatment recommendations for HVL/HIV

ID number	Author (year)	Type of study	Used medications						
			Leishmanicide	1st therapy N (%)	Posology	Leishmanicide	2nd therapy N (%)	Reason for change	Profilaxia Therapeutic regimen
1	Távora <i>et al.</i> (2015)	Cohort retrospect. 2 groups, Comparison result: favourable and unfavourable	AMB	37/41 (97)	N/F	L-AmB	11/41 (27)	Adverse events	N/F
			Sb ^v	1/41 (3)		AMB	1/41 (2.5)	Diagnosis of HIV+	
2	de Albuquerque <i>et al.</i> (2014)	Desc. study. 2 groups, comparative: VL and VL/HIV	Sb ^v	20/33 (63)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
			AMB	7/33 (22)					
			L-AmB	3/33 (9)					
			Did no use	2 (6)					
3	Cota <i>et al.</i> (2014)	Cohort prosp. 2 groups, comparative: VL and VL/HIV	Sb ^v	1/46 (2)	20 mg kg ⁻¹ /d.	L-AmB	N/F	Severity toxicity	L-AmB2X/month CD4 ⁺ <350 cells
			AMB	28/46 (61)	N/F	Sb ^v	N/F	Kidney problems	
						L-AmB	N/F		
			L-AmB	17/46 (37)		No change	–		
			Communa	11/46 (24)					
4	Lima <i>et al.</i> (2013)	Re-prosp. study. 1 group, diagnosis and treatment	Sb ^v	117/224 (45.7)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
			AMB	142/224 (55.5)	N/F				
			L-AmB	14/224 (5.5)	N/F				
5	de Souza <i>et al.</i> (2012a, 2012b)	Cohort retrospect. 2 groups, comparative: VL and VL/HIV	Sb ^v	23/27 (85)	N/F	AMB	N/F	Adverse reactions	N/F
			AMB	4/27 (15)	N/F				
6	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010)	Desc. study. 1 group, review of medical records	Sb ^v	17/23 (74)	20 mg kg ⁻¹ /30 d.	AMB	12/17 (71)	Adverse reactions	N/F
			AMB	4/23 (17)	0.7–1 mg kg ⁻¹ /28 d.			Amylase >	
			Did no use	2/23 (9)					
7	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	Cohort retrospect. 1 group, observational	L-AmB	150/159 (94.3)	20 mg kg ⁻¹	There was no change	N/F	N/F	N/F
			Have already treated w/L-AmB 20 mg kg ⁻¹	8/159 (5)	25 mg kg ⁻¹				
8	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	Cohort retrospect. 1 group, diagnosis and treatment	SSG	57/57 (100)	20 mg kg ⁻¹ during 30 d.	L-AmB	2/18	Intolerance, failure, kidney, pancreas problems	N/F
						SSG (repeated)	14/18		
						L-AmB and miltefosine	2/18		
9	Mahajan <i>et al.</i> (2015)	Cohort retrospect. 1 group, diagnosis and treatment	L-AmB (AmBisome)	102/102 (100)	30 mg kg ⁻¹ 6×/d.	N/F	N/F	N/F	N/F
			X Miltefosine	102/102 (100)	≥ 25 kg/50 mg b.i.d.; 12–<25 kg/50 mg q.d. 14 d.				

10	Bourgeois <i>et al.</i> (2008)	Cohort prosp. 1 group, recurrence follow-up	Sb ^v AMB	1/27 (3.7) 26/27 (96.3)	N/F 0.8–1g	N/F	N/F	N/F	27(100) AMB ou L-AmB
11	Sinha <i>et al.</i> (2011)	Cohort retrospect. 1 group, comparative (before and after)	L-AmB (AmBisome)	50/55 (90.9) 5/55 (9.1)	20 mg kg ⁻¹ –4× 25 mg kg ⁻¹ –5×	N/F	N/F	N/F	N/F
12	Diro <i>et al.</i> (2015)	Cohort prosp. 1 group, treated recurrences	SSG L-AmB Miltefosine Paromomycin	38/74 (28) 49/74 (35) 41/74 (30) 9/74 (7)	N/F N/F N/F N/F	SSG L-AmB Miltefosine Paromomycin	18 (51.4) 25 (71.4) 22 (62.9) 5 (14.3)	11/74 (14.9)	Pentamidine 4 mg kg ⁻¹ (Up to 300 mg)
13	Hurissa <i>et al.</i> (2010)	Retrospect. study. 2 groups, comparative: VL and VL/HIV	Sb ^v L-AmB	53/92 (57.6) 39/92(42.4)	20 mg kg ⁻¹ , 28–30 d. N/F	L-AmB (AmBisome) N/F	N/F N/F	N/F	AMB 1X month
14	Molina <i>et al.</i> (2007)	Prosp. study 1 group, reinfection or recurrence	L-AmB	15/15 (100)	4 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ . 5 d., then, once a week. 5 weeks (10 × 40 mg kg ⁻¹)	L-AmB	N/F	N/F	N/F
15	Ritmeijer <i>et al.</i> (2011)	Cohort retrospect. 2 groups, risk factors for treatment failure	L-AmB (AmBisome)	195/195 (100)	25 and 40.5 mg kg ⁻¹ (A of 30.0 mg kg ⁻¹)	L-AmB SSG	5/63 (8) 58/63(92)	Parasitological insufficiency	N/F
Total 15		Cohort: 10	Sb ^v	233/513 (45)	9/15 (60) specified	Sb ^v : 1	5/15 = 175/213 (82)	6/15	4/15
		Prosp. studies.: 4	AMB	248/421 (59)		SSG: 3			AMB or L-AmB = 1
		Retrospect.: 8	L-AmB	642/995 (65)		AMB: 3			AmB = 1
		Pro-retrospect.: 1	SSG	95/131 (73)		L-AmB			or L-AmB = 1
		Desc.: 2	Miltefosine	143/176 (81)		10/15 specified			Pentamidine = 1
		1 group: 9	Paromomycin	9/74 (12)					
		2 groups: 6	Total (%)	1370/1171					

Sb^v, pentavalent antimony; AMB, Amphotericin B deoxycholate; L-AmB, liposomal Amphotericin B; SSG, sodium stibogluconate; d., days; Retrospect., retrospective; Prosp., prospective; Desc., descriptive; q.d., once a day; b.i.d., twice a day; mg kg⁻¹, milligrams/kilogram; A, average; —/—, number of events and total value; 'ID' number (identifier for each included paper).

Table 4. Data on the number of cases per study and percentages of treatment, cure, relapses/recurrences and deaths

Author (Year)	Lima <i>et al.</i> (2013)	Bourgeois <i>et al.</i> (2008)	de Souza <i>et al.</i> (2012a, 2012b)	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010)	Molina <i>et al.</i> (2007)	Hurissa <i>et al.</i> (2010)	Ritmeijer <i>et al.</i> (2011)	Sinha <i>et al.</i> (2011)	de Albuquerque <i>et al.</i> (2014)	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	Távora <i>et al.</i> (2015)	Cota <i>et al.</i> (2014)	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	Diro <i>et al.</i> (2015)	Mahajan <i>et al.</i> (2015)
ID number	4	10	5	6	14	13	15	11	2	7	1	3	8	12	9
Study period	1994–2010	1995–2004	2000–2005	2000–2006	2001–2005	2006–2008	2007–2009	2007–2010	2007–2010	2007–2012	2010–2012	2011–2013	2011–2013	2011–2013	2012–2014
Number of cases	224	27	27	23	21	92	195	55	33	159	42	46	57	74	102
Sb ^v (%)	46	4	85	74	0	58	0	0	63	0	3	2	0	0	0
AMB (%)	56	96	15	17	0	0	0	0	22	0	97	61	0	0	0
L-Amb (%)	6	0	0	0	100	42	100	100	9	100	0	37	0	35	100
SSG (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	28	0
Miltefosine (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	100
Paromomycin (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	
Cure	71	41	78	43	71	68	59	75	73	58	72	61	75	61	75
Relapse, failure (%)	10	33	0	48	29	14	32	15	9	16	21	30	5	20	6
Death (%)	19	26	22	9	0	17	7	11	18	23	7	9	16	7	18
Lost to follow-up (%)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	4	0	0	4	12	1
Percentage averages	ID number		Cure		Relapse, failure (%)		Death (%)		Lost to follow-up (%)						
AMB (%)	10, 1		57		27		17		0						
L-Amb (%)	7, 11, 14, 15		66		23		10		2						
AMB/L-Amb (%)	3		61		30		9		0						
Sb ^v /AMB (%)	2, 4, 5, 6		66		17		17		0						
Sb ^v /L-Amb (%)	13		69		14		17		0						
L-Amb/miltefosine (%)	9		75		6		18		1						
SSG (%)	8		75		5		16		4						
L-Amb/SSG/miltefosine (%)	12		61		20		7		12						

Sb^v, pentavalent antimony; AMB, amphotericin B deoxycholate; L-Amb, liposomal Amphotericin B; SSG, sodium stibogluconate; (%), percentage; 'ID' number (identifier for each included paper).

Table 5. Main clinical manifestations of patients with VL/HIV coinfection

ID number	Author (year)	Cough <i>n</i> (%)	Weight loss, <i>n</i> (%)	Boeding, <i>n</i> (%)	Diarrhoea, <i>n</i> (%)	Fever, <i>n</i> (%)	Hepatomegaly, <i>n</i> (%)	Splenomegaly, <i>n</i> (%)	Asthenia, <i>n</i> (%)	Pallor and/or anaemia, <i>n</i> (%)	Jaundice, <i>n</i> (%)
1	Távora <i>et al.</i> (2015)	21/42 (50)	38/42 (90)	6/42 (14)	21/42 (50)	39/42 (92)	33/42 (78)	32/42 (77)	33/42 (79)	26/42 (63.4)	N/F
2	de Albuquerque <i>et al.</i> (2014)	17/33 (51.5)	25/33 (75.8)	0/33 (0)	N/F	31/33 (93.9)	17/33 (51.5)	20/33 (60.6)	28/33 (84.8)	22/33 (66.7)	9/33 (27.3)
3	Cota <i>et al.</i> (2014)	N/F	28/46 (60.9)	9/46 (19.6)	10/46 (21.7)	28/46 (60.9)	31/46 (67.4)	31/46 (67.4)	N/F	4/46 (8.7)	7/46 (15.2)
4	Lima <i>et al.</i> (2013)	135/256 (52.7)	202/256 (78.9)	76/256 (29.7)	107/224 (41.8)	220/256 (85.9)	109/256 (42.6)	165/256 (64.4)	203/256 (79.3)	234/256 (91.4)	46/256 (17.9)
5	de Souza <i>et al.</i> (2012a, 2012b)	18/27 (66.7)	N/F	7/27 (25.9)	11/27 (40.7)	24/27 (88.9)	21/27 (77.8)	21/27 (77.8)	N/F	26/27	6/27 (22.2)
6	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010)	N/F	9/23 (39)	N/F	N/F	23/23 (100)	18/23 (78)	18/23 (78)	N/F	16/20 (80)	N/F
7	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	139/159	N/F	80/159	N/F
8	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	54/57 (94.7)	N/F	55/57 (96)	N/F
9	Mahajan <i>et al.</i> (2015)	N/F	29/40 (71.6)	N/F	N/F	N/F	63/102 (61.8)	96/102 (94.1)	N/F	48/102 (47)	N/F
10	Bourgeois <i>et al.</i> (2008)	N/F		N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
11	Sinha <i>et al.</i> (2011)	15/54 (27.8)	7/54 (13.0)	N/F	N/F	54/54 (100)	N/F	N/F	8/54 (14.8)	N/F	N/F
12	Diro <i>et al.</i> (2015)	N/F	56/74 (76)	N/F	24/74 (68)	N/F	29/74 (39)	30/74 (41)	N/F	7/74 (9)	N/F
13	Hurissa <i>et al.</i> (2010)	59/92 (64.1)	85/92 (92.4)	29/92 (31.5)	38/92 (41.3)	88/92 (95.7)	N/F	92/92 (100)	92/92 (100)	65/92 (71)	N/F
14	Molina <i>et al.</i> (2007)	N/F	N/F	N/F	N/F	6/15 (40)	N/F	N/F	N/F	6/15 (40)	N/F
15	Ritmeijer <i>et al.</i> (2011)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
Total		265/504 (53)	479/660 (73)	127/496 (26)	211/537 (39)	513/588 (87)	321/603 (53)	698/911 (77)	364/477 (76)	589/923 (64)	68/362 (19)

n (%), number and percentage; N/F, not found; –/–, number of events and total value; 'ID' number (identifier for each included paper).

Table 6. Most used tests in the diagnosis of VL in coinfecting patients

ID number	Author (year)	Diagnostic methods						
		Spleen examination, n (%)	Parasitological		Serological			
			Marrow puncture, n (%)		PCR, n (%)	IFAT, n (%)	rk39, n (%)	N/F, n (%)
			Direct examination	Culture				
1	Távora <i>et al.</i> (2015)	N/F	34/42 (80,5)	N/F	N/F	N/F	28/42 (67)	N/F
3	Cota <i>et al.</i> (2014)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	25/46 (54)
4	Lima <i>et al.</i> (2013)	N/F	124/224 (55)	152/187 (81)	N/F	113/150 (75)	N/F	N/F
6	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010)	N/F	20/23 (87)	23/23 (100)	N/F	N/F	N/F	N/F
7	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	N/F	128/159 (81)	N/F	N/F	N/F	31/158 (19)	N/F
8	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	42/57 (78)	10/57 (19)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
9	Mahajan <i>et al.</i> (2015)	63/102 (62)	marrow, spleen or liver		N/F	N/F	39/102 (38)	N/F
10	Bourgeois <i>et al.</i> (2008)	N/F	N/F	21/27 (78)	27/27 (100)	N/F	N/F	N/F
11	Sinha <i>et al.</i> (2011)	N/F	43/55 (78)	N/F	N/F	N/F	43/55 (78)	N/F
13	Hurissa <i>et al.</i> (2010)	44/48 (92)	25/48 (52)	N/F	N/F	N/F	23/48 (49)	44/48 (92)
	Molina <i>et al.</i> (2007)	N/F	15/15 (100)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
Total		86/105	9/15 = 399/623 (64)	196/237	27/27 (100)	113/150 (75)	164/405 (40)	69/94 (73)
		Parasitological 771/1094 (70)				Serological 346/649 (53)		
Total of tests performed		771/1117 (69)				346/1117 (31)		

IFAT, indirect immunofluorescence test; PCR, polymerase chain reaction; rk39, recombinant antigen rapid test; N/F, not found; n(%): number and percentage; 'ID' number (identifier for each included paper).

analysed literature were found three articles that mentioned this technique: two of them were carried out in Ethiopia, in which the authors (ID: 8, 9) diagnosed amastigotes in spleen aspirates in 78% and 92% of patients, respectively. In India (ID: 9), the coinfection was confirmed in 63% of the patients. The number of patients diagnosed by biopsy of spleen, liver or bone marrow aspiration were not specified. The absence of data regarding aspiration of spleen or liver can be related to the lack of trained personnel to perform this technique in safely way, as well as, interpretation of the results.

In nine studies, the diagnosis carried out through parasites detection in bone marrow aspirates/or isolation of parasite in this tissue, which were superior to the serological method. In some studies, the patients were submitted to two diagnostic methods. When diagnosing, its necessary to consider the monitoring time throughout the treatment, considering the severity of infection into account, such as the use of HAART, different types of populations, where the disease may have been diagnosed at a later stage by HIV as well as different antibody concentrations, which may be related to different age, nutritional and/or immune status patterns of the subject.

The data from this review allowed observing the authors' experience with both parasitological and serological diagnostic tests for detecting the presence of LV infection in HIV patients. However, the serological tests were less used than the parasitological examinations. These data reflect the low sensitivity of the already recognized serological tests for the diagnosis of VL among coinfecting patients with LVH/HIV.

Among the blood tests mentioned in the studies (Table 7), the most frequent findings were low haemoglobin/anaemia (88%) (ID: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 15), thrombocytopenia (81%) (ID: 1, 3, 5, 6, 12, 13), leukopenia (89%) (ID: 1, 3, 4, 5, 6, 12, 13), increased creatinine (57%) (ID: 1, 3, 4, 5, 9, 11), viral load detected (61%) (ID: 1,

3, 6, 10, 14), Increased bilirubin (97%) (ID: 3, 4, 6, 9), glutamic oxalacetic transaminase (GOT) (76%) (ID: 3, 4, 5, 9) and pyruvic glutamic transaminase (PGT) (76%) (ID: 4, 5, 9, 11).

The moment of diagnosis of HVL in HIV patients (Table 8) was mentioned in only six articles (ID: 1, 4, 6, 7, 9, 10). In these studies, in a total of 577 patients, 267 (46%) were diagnosed after HIV diagnosis and 311 (54%) were diagnosed concomitantly.

Quantification of CD4⁺ lymphocytes was reported in 13 studies (ID: 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15), in which 86% (592/511) had <200 cells mm⁻³. Of these, 51% (193/394) were <100 cells mm⁻³. The mean CD4⁺ lymphocyte count was 165, mentioned in four studies (ID: 1, 7, 10, 15) and the median and interquartile range were 89 (52.7–176), cited by ten studies (ID: 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14). No study showed significant differences between CD4⁺ T cell count and relapse rate.

HAART (Table 8), mentioned in 12 studies (ID: 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15), was used in 91% (650/717) of the patients, of whom only 40% were in use at the time of LV diagnosis and 51% (373/728) started using HAART soon after diagnosis or after treatment. 20% (54/271), mentioned in five studies (ID: 7, 9, 10, 11, 15), had never used it for various reasons and 8% did not report the antiretroviral therapy (13/159) (ID: 7).

Discussion

The first case of coinfection was described in Europe in 1985 and later in 35 countries, with a continuous increase of cases after 1990 due to the geographical overlap of LVH and HIV (Coutinho *et al.*, 2017). In 2015, the WHO reported that visceral leishmaniasis (VL) is present in 56 countries, and in 90% of cases it occurs in seven countries such as Brazil, Ethiopia, Kenya, India, Sudan, Somalia and South Sudan (World Health Organization, 2015; Machado *et al.*, 2016). Global HIV incidence reached its

Table 7. Main haematological findings presented by patients with LV/HIV coinfection

ID number	Author (year)	Haemoglobin <i>n</i> (%)	Leukopenia <i>n</i> (%)	Thrombocytopenia <i>n</i> (%)	Creatinine <i>n</i> (%)	Viral load <i>n</i> (%)	Bilirubin <i>n</i> (%)	GOT <i>n</i> (%)	PGT <i>n</i> (%)
1	Távora <i>et al.</i> (2015)	40/42 (95) 7.9 ^a	30/42 (71) 1756 ^a	26/42 (63) 62 792 ^a	9/41 (22) 1.1 ^a	23/42(55) 82915 ^a	N/F	N/F	N/F
3	Cota <i>et al.</i> (2014)	<i>n</i> 46/8.2 ^b (7.2–9) ^c	<i>n</i> 46/2000 ^b (1575–2800) ^c	<i>n</i> 46/114 500 ^b (82 750– 173 000) ^c	<i>n</i> 46 0.8 ^b (0.7–1.1) ^c	30/46 (65) 3.8 ^a ± 1.2 log ¹⁰	<i>n</i> 46 0.6 ^b (0.5–1.1) ^c	<i>n</i> 46 44 ^b (27.2–61.7) ^c	N/F
4	Lima <i>et al.</i> (2013)	243/250 (97)	224/251 (89)	139/204 (68)	56/211 (26.5)	N/F	243/250 (97)	131/224 (59)	131/224 (59)
5	de Souza <i>et al.</i> (2012a, 2012b)	17/27 (63) 8.4 ^a (1.9) ^a	23/27 (85) 2341 ^a (1101) ^a	17/27 (63) 142, 148 ^a (65.706) ^d	<i>n</i> 27 1.0 ^a (0.5) ^d	N/F	<i>n</i> 27 77.5 ^a (60.4) ^d	<i>n</i> 27 47.9 ^a (25.8) ^d	
6	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010)	16/20 (80)	14/20 (70)	11/20 (55)	N/F	18/20 (88)	16/20 (80)	N/F	N/F
7	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	<6 = 22/159 (14), 6–8 = 58/159 (37)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
8	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	35/55 (64), 9.4 ^b (7.9–10.6) ^c	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
9	Mahajan <i>et al.</i> (2015)	<6 = 16/102 (16) 6–7 = 32/102 (31) ≥ 8 = 54/102 (53) 8.2 ^b (6.4–9.7) ^c	N/F	<150 000 = 46/89 (52) ≥ 150 000 = 39/89 (48) 146 000 ^b (109 500–202 500) ^c	<1.2 = 81/97 (84) 1.2–2 = 11/97 (11.3) > 2 = 5/97 (5)	N/F	≥ 1.9 = 1/68 (2) 0.5–1.9 = 28/68 (41) <0.5 = 39/68 (57)	<46 = 38/92 (41.3) >46–200 = 52/92 (56.5) >200 = 2/92 (2.2)	<48 = 77/92 (41) >48–200 = 14/92 (56.5) >200 = 1/92(2.2)
10	Bourgeois <i>et al.</i> (2008)	N/F	N/F	N/F	N/F	16/27(41) 161.250 ^b (<400– 950 000) ^e	N/F	N/F	N/F
11	Sinha <i>et al.</i> (2011)	<i>n</i> 55, 7.9 ^b (6.9–9.3) ^c	N/F	<i>n</i> 50/124 000 ^b (100 000– 166 000) ^c	<i>n</i> 49, 0.9 ^b (0.7–1.1) ^c	N/F	N/F	N/F	<i>n</i> = 49, 25 ^b (19–38) ^c
12	Diro <i>et al.</i> (2015)	<i>n</i> 74/8.9 ^b (7.1–10.8) ^c	<i>n</i> 74 / 2600 ^a (2300–3620) ^c	<i>n</i> 74, 192 ^b (136–274) ^c	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
13	Hurissa <i>et al.</i> (2010)	N/F	45/51 (88)	30/39 (77)	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
14	Molina <i>et al.</i> (2007)	N/F	N/F	N/F	N/F	<50 = 8/21 (38)	N/F	N/F	N/F
15	Ritmeijer <i>et al.</i> (2011)	<i>n</i> 195/7.6 ^b (2.5–3.1) ^c	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
Total		11/15 = 903/1025 (88)	7/15 = 456/511 (89)	9/15 = 478/591 (81)	6/15 = 268/ 471 (57)	5/15 = 95/156 (61)	4/15 = 373/384 (97)	4/15 = 294/389 (76)	4/15 = 298/392 (76)
		6/15 = 8.3 ^b (6.3–10.4) ^c	2/15 = 2048 ^a	2/15 = 102 470 ^a	2/13 = 1.05 ^a			2/15 = 47.5 ^b (31.2–64.2) ^c	2/15 = 25.6 ^b (18–38.6)
		2/15 = 8.1 ^a	2/15 = 2300 ^b (1937–3210) ^c	4/15 = 144 125 ^b (107 062–203 875)	2/15 = 0.8 ^b (0.7–1.1) ^c				

GOT, glutamic oxalacetic transaminase; PGT, pyruvic glutamic transaminase; *n* (%): number and percentage; N/F: not found; 'ID' number (identifier for each included paper).

^aAverage.

^bMedian.

^cInterquartile range.

^dStandard deviation.

^eExtreme.

peak in 1997, at 3.3 million new infections. Annual incidence has stayed relatively constant at about 2.6 million per year since 2005, after a period of fast decline between 1997 and 2005. The number of people living with HIV/AIDS has been steadily increasing and reached 38.8 million in 2015. At the same time, HIV/AIDS mortality has been declining at a steady pace, from a peak of 1.8 million deaths in 2005 to 1.2 million deaths in 2015 (Wang *et al.*, 2016). With the presence of HIV, the risk of coinfection increases from 100 to 2320 times. In endemic countries, the rate is between 2 and 9%, but in neglected populations, this rate may be even higher if it is not on the list of opportunistic diseases associated with HIV (Viana *et al.*, 2017).

Geographical overlap of HVL and the HIV, the consequent emergence of coinfection of these diseases, has become a public health problem with high morbidity and mortality rates (Alvar *et al.*, 2008; Martins-Melo *et al.*, 2014). Since 1987, dozens of cases of HVL/HIV have been described in Brazil and other parts of the world (Ministério da Saúde, 2014; World Health Organization, 2015). Coinfection has modified the epidemiological profile due to the expansion of leishmaniasis from rural to urban areas, places with higher HIV prevalence and expanded among developing countries (Carvalho *et al.*, 2014; Ministério da Saúde, 2015; Druzian *et al.*, 2015), as well as developed countries (Herrador *et al.*, 2015). According to the search criteria used, only two studies in Europe were found included among the inclusion criteria, different from the cases described in the scientific literature with the prevalence and effective distribution of LV/HIV coinfection, much more frequent in African countries than in Europe (de Albuquerque *et al.*, 2014; Martins-Melo *et al.*, 2014).

Of the studies performed, most (6%) occurred in Brazil (Lima *et al.*, 2013; de Albuquerque *et al.*, 2014), four (27%) in Ethiopia (Hurissa *et al.*, 2010; Ritmeijer *et al.*, 2011; Diro *et al.*, 2014a, 2015), three (20%) in India (Sinha *et al.*, 2011; Burza *et al.*, 2014a; Mahajan *et al.*, 2015) and only two studies in developed countries, one (7%) in Spain (Molina *et al.*, 2007) and one in France (Bourgeois *et al.*, 2008). A total of 13 studies were carried out in developing countries, differing from data released by the WHO, which reports higher coinfection rates in developed countries such as Spain, France, Italy and Portugal (de Albuquerque *et al.*, 2014; Martins-Melo *et al.*, 2014). The states that have notified higher rates of HVL have also reported HIV coinfection (Alexandrino-de-Oliveira *et al.*, 2010; Ministério da Saúde, 2015).

Most of the coinfecting patients were males, 86%, a rate lower than the rate reported by the Ministry of Health (BMH), 91.6% (Diro *et al.*, 2014b; Ministério da Saúde, 2015). The number of HIV cases among women increased, explaining this change in the gender proportional difference of patients with HVL/HIV (Carvalho *et al.*, 2013). The greater male susceptibility may be related to socioeconomic, behavioural and environmental factors, with respect to habit and exposure to the vector due to the type of work among others, but it is still a matter of debate (Martins-Melo *et al.*, 2014). Men generally have greater vulnerability to some diseases compared with women. However, in 19 years, this difference is not very clear; the susceptibility to becoming ill seems to be similar in all sexes. However, this vulnerability is most notable after 20 years, when adult males are most affected. Males were more vulnerable to Leishmania/HIV coinfection, with 78% of cases reported in the period 2002–2006. This proportion is similar to Europe which showed that 83% of coinfection cases occurred in males. A study done in Brazil showed that males contributed 78% of the cases of coinfection between 2001 and 2005. The higher incidence in males can be explained in part by the masculinization of AIDS and visceral leishmaniasis, the most vulnerable. There were four deaths from coinfection, three of them were male (Botelho and Natal, 2009). In a review article, Lindoso *et al.*, described that the prevalence of LVH/HIV

coinfection in young men is reported in all cohorts and that in Brazil the highest incidence is found among young men between the 29 and 49 years old (Lindoso *et al.*, 2016), gender and age group most affected by HIV.

The mean age and median were around 34 years, lower than that reported by the BMH, mean age of 38 years (Ministério da Saúde, 2015). HVL/HIV mainly affects adults between the ages of 30 and 50 (Martins-Melo *et al.*, 2014). The probability of death is higher in patients over 45 years, possibly because the immune system is less efficient in the control of infections (de Albuquerque *et al.*, 2014).

HVL may contribute to the rapid development of AIDS, leading to increased viral load in the bloodstream (de Almeida e Cavalcanti *et al.*, 2012; Santos-Oliveira *et al.*, 2013). HIV infection increases the risk of developing HVL from 100 to 2320 times in endemic regions (Ministério da Saúde, 2015). *Leishmania*/HIV coinfection in the same macrophage makes it difficult to control *Leishmania* infection (Santos-Oliveira *et al.*, 2010; Druzian *et al.*, 2015), favouring the progression of one or both diseases (World Health Organization, 2010, 2015; Van Griensven *et al.*, 2014c), possibly due to a chronic activation of the immune system (Craft *et al.*, 2010; Martins-Melo *et al.*, 2014), which results in T cell depletion (Santos-Oliveira *et al.*, 2010). HVL/HIV coinfection reduces therapeutic response and increases the number of relapses, especially when the number of CD4⁺ T lymphocytes is <200 cells mm⁻³ (Craft *et al.*, 2010; de Souza *et al.*, 2012a; Ministério da Saúde, 2015).

Clinical manifestations found in this study, such as fever, splenomegaly, weight loss, asthenia, anaemia and/or pallor, hepatomegaly, cough and diarrhoea were similar to the information mentioned by other studies (Grantham *et al.*, 2007; Craft *et al.*, 2010; Dupnik *et al.*, 2011; de Souza *et al.*, 2012a), except for splenomegaly (91%), which in this review was lower. Clinical manifestations are generally similar between HVL and HVL/HIV, except for the presence of more frequent diarrhoea in coinfection (de Souza *et al.*, 2012a; Lima *et al.*, 2013; de Albuquerque *et al.*, 2014), which may be associated with intestinal infections, concomitant use of antibiotics and/or antiretrovirals (de Souza *et al.*, 2012a), as well as with parasitism of *Leishmania* amastigotes in intestinal mucosal cells, increasing permeability (Santos-Oliveira *et al.*, 2011, 2013).

Other opportunistic diseases such as malaria (Costa *et al.*, 2013a), tuberculosis, pneumocystosis, cryptococcosis, Chagas disease and toxoplasmosis may present a clinical picture similar to that of HVL, making clinical diagnosis of coinfection difficult (Costa *et al.*, 2013b; Cota *et al.*, 2014; Martins-Melo *et al.*, 2014). Some clinical manifestations such as prolonged fever, visceromegaly and pancytopenia, common in patients with HIV-negative HVL, are not always present in patients coinfecting with HVL/HIV (deSouza *et al.*, 2012a; de Albuquerque *et al.*, 2014), associated with deficiency of proliferative mononuclear cells in these organs (Alexandrino-de-Oliveira *et al.*, 2010; Cota *et al.*, 2014).

The most frequent diagnostic tests were parasitological tests (67%), of which the marrow aspirate was referred to in ten studies, only three in culture. Serological tests were less used (33%); only six studies used the rK39 test. The rK39 test was a major advance in the diagnosis of HVL; however, there are still insufficient data to prove its efficacy in the diagnosis in HVL/HIV coinfecting patients (Cota *et al.*, 2012). The practical and effective rK39 can be used in decentralized environments, in community or field-work (Cota *et al.*, 2012), but it is not recommended by the BMH because it reaches only 45% of sensitivity in coinfecting patients from Brazil, 77% in Ethiopia and 100% in India (Ministério da Saúde, 2015). The diagnosis of coinfection is difficult due to the intense parasitism in circulating macrophages, with little antibody response. Thus, direct examination of material

Table 8. Moment of HVL diagnosis and HAART-related CD4⁺ cell count.

Moment of LV diagnosis							
ID number	Author (year)	After HIV diagnosis no. (%)	Concomitant no. (%)	Count of CD4 ⁺ cell cells per mm ³ , n (%)		HAART regarding the VL diagnosis	
1	Távora <i>et al.</i> (2015)	24/42 (57)	16/42 (38)	<100 = 15/42 (36)	183 ^a	31/42 (73.8)	
			1st VL = 2/42 (5)	100–200 = 11/42 (26)		Before 20/31 (65)	
			P = 0.05	>200 = 16/42 (38)		After 11/31 (35)	
						Months 7.6 ^b	
3	Cota <i>et al.</i> (2014)	N/F	N/F	N/F	91 ^b (39–194) ^c	Before 30/46 (65)	
4	Lima <i>et al.</i> (2013)	100/224 (44.6)	124/224(55.4)	<50 = 13/47 (27.6)	N/F	N/F	
				50–199 = 25/47 (53.2)			
				200–499 = 7/47 (14.9)			
				>499 = 2/47 (4.3)			
5	de Souza <i>et al.</i> (2012a, 2012b)	N/F	N/F	22 (81.5)	123 ^b (66–280) ^c	N/F	
6	Alexandrino-de-Oliveira <i>et al.</i> (2010)	13/23 (57)	10/23 (43)	<200 = 16/20 (80)	44.5 ^b (5–460) ^d	Before 8/23 (34.8)	
				>200 = 4/20 (20)		After 15/23 (65.2)	
7	Burza <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	60/159 (38)	99/159 (62)	122/159 (76.7)	122 ^a	Before 39/159 (25)	
				<100 = 56/122 (46)		111 ^b (59–193) ^c	After 84/159 (53)
				100–199 = 36/122 (29.5)			Never 23/159 (14)
				200–349 = 23/122 (18.9)			Unknown 13/159 (8)
				≥350 = 7/122 (5.7)			
8	Diro <i>et al.</i> (2014a, 2014b)	N/F	N/F	Before <200 = 53/57	61 ^b (35–101) ^c	Before 36/57 (63.2)	
				<100 = 39/53 (74)		After 21/57 (36.8)	
				100–200 = 14/53 (26)			
9	Mahajan <i>et al.</i> (2015)	58/102 (56.9)	47/102 (43.1)	<100 = 22/73 (30.1)	169 ^b (88–230) ^c	Before 52/102 (51)	
				100–200 = 27/73 (37)		After 42/102 (41)	
				200–350 = 16/73 (21.9)		Never 8/102 (8)	
				≥350 = 8/73 (11)			
10	Bourgeois <i>et al.</i> (2008)	12/27 (44)	15/27 (56)	<200 = 26/27 (96)	200 ^a /51 ^b (4–322) ^d	Before 12/27 (44)	
				>200 = 1/27 (4)		After 14/27 (52)	
						Never 1/27 (4)	
11	Sinha <i>et al.</i> (2011)	N/F	N/F	<200 = 48/53 (90.6)	66 ^b (38–112) ^c	Before 3/55 (5)	
				>200 = 5/53 (9.4)		After 47/55 (86)	
						Never 5/55 (9)	
12	Diro <i>et al.</i> (2015)	N/F	N/F	<100 = 40/61 (66)	70 ^b (44–125) ^c	After 72/74 (97)	
				100–200 = 21/61 (34)			
13	Hurissa <i>et al.</i> (2010)	N/F	N/F	34/92 (37)	N/F	Before 22/92 (23.9)	
				<50 = 11/34 (32)		After 31/92 (55.7)	
				50–200 = 23/34 (68)			
				>200 = 58/92 (63)			
14	Molina <i>et al.</i> (2007)	N/F	N/F	<200 = 20/21 (95)	104 ^b (4–300) ^d	Before 13/21 (62)	
				>200 = 1/21 (5)		After 8/21 (38)	
15	Ritmeijer <i>et al.</i> (2011)	N/F	N/F	<100 = 21/43 (49)	155 ^a	Before 42/87 (48)	
				100–200 = 22/43 (51)	123 ^e	After 28/87 (32)	
						Never 17/87 (20)	
Total		6/15=267/577 (46)	6/15=311/577 (54)	6/15=< 100–193/394 (51)	4/15 = 660 ^a	12/15 = 635/758 (82)	

Table 8. (Continued.)

Moment of LV diagnosis					
ID number	Author (year)	After HIV diagnosis no. (%)	Concomitant no. (%)	Count of CD4 ⁺ cell cells per mm ³ , n (%)	
				9/15 = >200–132/460 (29)	7/15 ^c = (52.7–176)
					11/15 = before – 277/700 (40)
					3/15 ^d = (4–360)
					11/15 = after – 373/728 (51)
					4/15 = never – 54/271 (20)
					1/15 = unknown 13/159 (8)
					In use = 650/717 – (91)
					No use = 67/717 – (9)

n (%), number and percentage; N/F, not found; HAART, highly active antiretroviral therapy; 'ID' number (identifier for each included paper).

^aAverage.

^bMedian.

^cIQR: interquartile range.

^dExtreme.

^eStandard deviation.

obtained through bone marrow, spleen, liver or lymph nodes aspirate is the most effective, under direct visualization on slides of *Leishmania* parasites in the amastigote form (World Health Organization., 2010; Lindoso *et al.*, 2014; Druzian *et al.*, 2015); identification of the parasite around 94% (Lima *et al.*, 2013; Ministério da Saúde., 2015; Fontoura *et al.*, 2016). *Leishmania* parasites identification in the spleen, bone marrow or liver is incontestable proof to confirm the coinfection (Cota *et al.*, 2012). However, in a study, Alexandrino-de-Oliveira *et al.* (2010), only managed to isolate the parasite in three patients. Nevertheless, performing the puncture of bone marrow or other organs requires trained personnel. Besides, it is an invasive and painful technique (Cota *et al.*, 2013b). Parasitological diagnosis in culture is more sensitive to detect the parasite; however, it can delay the start of treatment and consequently impair the patient's probability of survival (Lima *et al.*, 2013).

Serological tests are more reliable for diagnosis in HVL (Cota *et al.*, 2013a); however, they are less safe in cases of HVL/HIV coinfection (World Health Organization., 2010; Cota *et al.*, 2012) because they offer sensitivity around 55% (Lindoso *et al.*, 2014), since they use crude and recombinant *Leishmania* antigens (de Souza *et al.*, 2012a; Cota *et al.*, 2013b). A positive reaction may be only a serological scar (Ministério da Saúde., 2015). Ideally, all VL patients should undergo HIV testing and vice versa (Lima *et al.*, 2013; Coura-Vital *et al.*, 2014). A haemogram with pancytopenia in HIV patients suggests HVL coinfection, although zidovudine and some disseminated infections may also lead to this change (Lima *et al.*, 2013). Puncture of spleen and liver were reported only in three studies (Hurissa *et al.*, 2010; Diro *et al.*, 2014a; Mahajan *et al.*, 2015). Cytological examination of the liver and spleen is faster, shows excellent results, but offers greater risks of haemorrhage and death (Cota *et al.*, 2014; Barbosa Júnior *et al.*, 2015), especially in patients with advanced stage of disease (Lima *et al.*, 2013).

Of the articles studied, 12 reported a decrease in CD4⁺ T cell count below 200 cells dL⁻¹ in 86% of the cases, of which 51% were < 100 cells dL⁻¹; the mean of the total was around 155 cells dL⁻¹. Compared with people infected with only HVL and undergoing treatment with leishmanicides, coinfecting patients had lower antibody titres (World Health Organization., 2010; Nascimento *et al.*, 2011). Individuals with cell counts above 100 cells mL⁻¹ are associated with decreased relapse rate (Cota *et al.*, 2011). HAART helps increasing CD4⁺ T cells, but in VL/HIV patients, cells may continue to be low even during clinical remission (Santos-Oliveira *et al.*, 2010).

Treatment may have low therapeutic responses and frequent relapses (de Souza *et al.*, 2012a; Das *et al.*, 2014; World Health Organization., 2015) due to bone marrow depletion (Botelho and Natal, 2009), causing simultaneous occurrence of the two microorganisms that affect the entry of new lymphocytes in the peripheral blood, which explains the presence of CD4⁺ lower than 200 cells dL⁻¹, already at the beginning of the treatment (Santos-Oliveira *et al.*, 2010). All studies occurred after the HAART introduction period in 1996 (Cota *et al.*, 2011). Early use of HAART is a strategy recommended by WHO (Van Griensven *et al.*, 2014b; World Health Organization, 2015). However, relapses may occur even after therapy and prophylaxis, and when HAART is used (Coura-Vital *et al.*, 2014; Barbosa Júnior *et al.*, 2015), however, 48% of HIV-infected patients have contracted VL, even when in use of HAART. Nevertheless, it does not seem to completely prevent relapse (Dupnik *et al.*, 2011), since 20% had relapses, and 91% of coinfecting patients were using HAART during follow-up, suggesting that the presence of the parasite may affect both diseases (Santos-Oliveira *et al.*, 2010). The BMH and the WHO suggest that HAART should be done after HVL treatment and patient stabilization both clinically and haematologically (Ministério da Saúde., 2015).

Treatment was reported in 1171 patients with HVL/HIV, 18% of whom were treated with amphotericin B deoxycholate, 642 (47%) with liposomal amphotericin B and 233 (17%) with Sb^v (Glucantime®), sodium stibogluconate 95 (7%), miltefosine 143 (10%) and paromomycin 9 (1%). The first three were the drugs used in Brazil. Only 34 (8%) of the treatments used amphotericin B liposomal therapy, which has been indicated by the BMH only since 2013 (there is still no scientific evidence to establish the optimal dose) (Ministério da Saúde., 2015), based on the benefits of liposomal formulation compared with other drugs (Coura-Vital *et al.*, 2014; Druzian *et al.*, 2015; Távora *et al.*, 2015). The most widely used drug was amphotericin B deoxycholate, in 222 (51%) cases, previously recommended, in 2011 (de Albuquerque *et al.*, 2014; Martins-Melo *et al.*, 2014), and Sb^v/Glucantime® in 179 (41%) cases.

In a review study, Cota *et al.* (de Almeida Pachioni *et al.*, 2013) reported that, according to available data, there was a higher mortality rate among patients treated with Sb^v than in those treated with amphotericin B. In the countries of Ethiopia, India and Spain, liposomal amphotericin B was the drug used to treat 605 (65%) coinfecting patients, with the lowest number, 149 (16%), of the use of Sb^v or miltefosine, 143 (15%). In a systematic review study done in Ethiopia, the combined treatment between

liposomal amphotericin B and miltefosine was shown to be promising, followed by secondary prophylaxis (Diro *et al.*, 2014b). Miltefosine is the only oral leishmanicide available for the treatment of HVL and HVL/HIV (Castelo Branco *et al.*, 2016).

Liposomal amphotericin B is indicated for patients over 50 years of age, with renal insufficiency, heart disease, signs of severity, in which the Sb^v, is contraindicated (de Albuquerque *et al.*, 2014; Druzian *et al.*, 2015; Ministério da Saúde., 2015). Liposomal amphotericin B is formulated into a liposome and cholesterol in a liposome controls bilayer permeability, which comprises drug enveloping in a layer of cholesterol and other phospholipids, favouring stability in blood, macrophages and tissues, for greater penetration efficiency of a drug in the tissues, especially in liver and spleen, where the use of lipoma favours the targeting of drugs to phagocytic cells, which are *Leishmania* host cells (Cota *et al.*, 2013a). Complications of Sb^v therapy are increased in HVL/HIV patients (Alexandrino-de-Oliveira *et al.*, 2010; Inocêncio *et al.*, 2011; de Souza *et al.*, 2012a), and maybe a cause-and-death factor (Martins-Melo *et al.*, 2014). New treatment options have been researched to minimize side-effects and complications in patients with HVL/HIV coinfection (Almeida-Souza *et al.*, 2016).

Of the 15 studies, 14 reported recurrence in 229 of 1140 (20%) patients. According to Druzian *et al.*, recurrences occur when patients are treated with the recommended therapy and within 12 months they present again the symptoms of the disease (Druzian *et al.*, 2015). A study reported relapse rates in 9.1% of HVL/HIV to 1.5% in non-HIV VL (Martins-Melo *et al.*, 2014). In another study, 37% in VL/HIV and 2.5% in LV (Cota *et al.*, 2014). Even after treatment, some parasites may remain within the macrophage (Druzian *et al.*, 2015), in the bone marrow (Santos-Oliveira *et al.*, 2013), one patient presented positive PCR result even 5 years after treatment (Silva *et al.*, 2013). Patients with HVL/HIV generally take longer to achieve deoxyribonucleic acid (DNA) negativity following specific therapy than patients with non-HIV HVL, which favours frequent relapses in coinfecting patients (Santos-Oliveira *et al.*, 2013).

Liposomal amphotericin B is the drug indicated in the secondary prophylaxis, every 2 weeks, for patients with cell counts <350 CD4⁺ T lymphocytes per mm³. It prevents recurrences without prophylaxis from 67 to 31% (Cota *et al.*, 2011, 2014; Druzian *et al.*, 2015; Ministério da Saúde., 2015); however, only four studies have reported on the use of secondary prophylaxis and only two (Bourgeois *et al.*, 2008; Cota *et al.*, 2014) have used liposomal amphotericin B. The prophylactic drug should remain in use for at least 6 months or until the CD4⁺ T cell count is above 350 cells dL⁻¹ (Cota *et al.*, 2014). Even after an effective treatment, CD4⁺ cell count may remain low (Druzian *et al.*, 2015).

The reappearance of classic symptoms, usually after treatment, suggests relapse, with confirmation by parasitological examination of bone marrow aspirate (Ministério da Saúde., 2015). There is no recommendation to repeat the parasitological examination at the end of treatment for confirmation of cure (Druzian *et al.*, 2015).

Cure criteria are not uniform across studies (Ministério da Saúde., 2015). They are usually based on the remission of signs and symptoms such as fever, hepatosplenomegaly, improvement of the general condition of the patient and blood cell counts (Cota *et al.*, 2014; Druzian *et al.*, 2015). In this review study, the authors based on the same criteria for deciding cure, such as remission of signs and symptoms of VL in relation to the presence of fever, hepatosplenomegaly, complete resolution of clinical and haematological parameters, and absence of recurrence after 6 months to 1 year of follow-up. All studies showed the number of patients cured, 781 out of 1147 (68%). HVL/HIV is characterized by low cure rates, around 78% (Sinha *et al.*, 2011; de Albuquerque

et al., 2014; Távora *et al.*, 2015). According to the BMH, they are essentially clinical and not all symptoms regress at the end of treatment. The disappearance of fever and improvement of the general condition after the first week of treatment is expected to occur. At the end of the second week, cytopenia regression usually occurs, splenomegaly, which usually takes months to complete regression (Ministério da Saúde., 2015). Predictive causes of death can be detected by means of the predictive scoring system (Druzian *et al.*, 2015).

High mortality rates are more frequent in coinfection patients (de Souza *et al.*, 2012a; Cota *et al.*, 2014; Távora *et al.*, 2015). Delay in diagnosis and treatment increases the risk of death (de Albuquerque *et al.*, 2014). In total, 182 of 1171 (16%) deaths were reported. Among the most common predictors of death in HIV-free HVL patients, there are jaundice, thrombocytopenia, haemorrhage, HIV coinfection, diarrhoea and neutropenia (Belo *et al.*, 2014). Among the causes of death in coinfecting terminally ill patients, the most common are disseminated intravascular coagulation (Costa *et al.*, 2013a), septicaemia (Lima *et al.*, 2013), respiratory failure, jaundice (Nascimento *et al.*, 2011), pneumonia, bacterial infections, haemorrhage (Cota *et al.*, 2014; Martins-Melo *et al.*, 2014), oedema (Coura-Vital *et al.*, 2014; Druzian *et al.*, 2015), vomiting, even when treated with recommended therapies (Costa *et al.*, 2013a), CD4⁺ T cell count below 200 cells dL⁻¹ (Távora *et al.*, 2015), pancreatitis and drug toxicity (de Albuquerque *et al.*, 2014), especially in patients treated with Sb⁺ (Cota *et al.*, 2013a).

As a control measure, coinfection should be investigated in all patients with clinical signs suggestive of HVL for early intervention, using secondary prophylaxis to prevent relapses (Alexandrino-de-Oliveira *et al.*, 2010; Martins-Melo *et al.*, 2014). The WHO recommends that all HIV patients with classic symptoms who are or have been in endemic areas for VL should perform direct research, culture, PCR, serology, as well as, in cases of HVL, perform HIV testing and compulsory notification (World Health Organization., 2010; de Albuquerque *et al.*, 2014) in order to help in the worldwide knowledge of morbidities and mortalities. This will help to consolidate data from institutions such as the Pan American Health Organization (PAHO) and the WHO (de Araújo *et al.*, 2012; de Albuquerque *et al.*, 2014; Das *et al.*, 2014). However, control measures are still huge challenges (de Araújo *et al.*, 2012; Fontoura *et al.*, 2016). There is a need for improved surveillance and control of coinfection (Ministério da Saúde., 2015). There have been changes in the epidemiological profile of VL and evidence that both the parasite and the vector have the ability to adapt in different environments (Diro *et al.*, 2014b; Castelo Branco *et al.*, 2016). This evidences that there are many obstacles in the control of VL (Menon *et al.*, 2016) and, consequently, HVL/HIV coinfection.

Among the main limitations found in this review, there were few studies with satisfactory data regarding the treatment and a limited number of randomized studies, which impairs the quality of the results. Also, most non-randomized studies presented incomplete data regarding dosage, second therapy, reasons for the change of therapy, prophylaxis, follow-up, clinical manifestations, diagnostic methods, test results, time of diagnosis and HAART. Of the few articles that had odds ratios, the data were not similar, making it impossible to perform a meta-analysis.

Few studies included sequencing of follow-up treatment of patients, showing which drugs were more and/or less effective in terms of cure, relapse and death. The majority had data regarding the use of HAART prior to the diagnosis of HVL, after and/or during treatment, but there was no relationship between these data and the CD4⁺ cell counts before and after, as well as the viral load in order to observe the effectiveness of the treatment and its continuity or not.

Thus, randomized clinical trials must be performed according to the recommendations of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), including data from patients with VL and LV/HIV $\times$ treatment and follow-up, showing the complete treatment (first and second therapy, prophylaxis) and data on cure, relapses and deaths. In countries where leishmaniasis is endemic, data on clinical manifestations, laboratory test results, types of diagnoses, time of diagnosis of HVL in relation to HIV, use of HAART related to CD4⁺ T cell count should also be included. The compilation of these data would contribute substantially to the evaluation of the clinical response to the various therapeutic protocols.

Concluding remarks

In conclusion, HVL/HIV coinfection is an emerging and complex public health problem due to high rates of recurrence and mortality, especially in men in the 34-year age group, which has expanded among developing countries. Diagnosis and treatment are still a challenge to public health because of the difficulty in establishing the presence of VL in HIV-infected individuals. Liposomal amphotericin B was the most commonly used drug compared with other drugs. Understanding this coinfection facilitates the orientation of good management of patients, reflecting on the need to intensify surveillance and epidemiological control measures.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S003118201800080X>

Financial support. This work was supported by the Foundation for Research and Development in Scientific and Technological Development of Maranhão – FAPEMA (grant number 02290/15).

Conflicts of interest. The authors stated that there are no conflicts of interest

Ethical standards. We report that this study was based on clinical trials described in articles found in databases available on the Web, where all the authors of the studies reported having obeyed the ethical standards.

References

- Abass E, Kang C, Martinkovic F, Semião-Santos SJ, Sundar S, Walden P, Piarroux R, el Harith A, Lohoff M and Steinhoff U (2015) Heterogeneity of *Leishmania donovani* parasites complicates diagnosis of visceral leishmaniasis: comparison of different serological tests in three endemic regions. *PLoS ONE* 10, e0116408.
- Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval MEC, Da-Costa Fdas CB, Pereira GROL, Cunha RVda Paniago AMM and Da-Cruz AM (2010) HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in central-west Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 105, 692–697.
- Almeida-Souza F, Taniwaki NN, Amaral ACF, Souza Cda SFde Calabrese Kda S and Abreu-Silva AL (2016) Ultrastructural changes and death of *Leishmania infantum* promastigotes induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) juice treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016, 1–9.
- Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J-P, Gradoni L, Ter Horst R, López-Vélez R and Moreno J (2008) The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical Microbiology Reviews* 21, 334–359, Table of contents.
- Barbosa Júnior WL, Ramos de Araújo PS, Dias de Andrade L, Aguiar Dos Santos AM, Lopes da Silva MA, Dantas-Torres F and Medeiros Z (2015) Rapid tests and the diagnosis of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome coinfection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 93, 967–969.
- Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BWL, Horta MAP, da Silva ES and Werneck GL (2014) Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e2982.
- Botelho ACA and Natal D (2009) Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42, 503–508.
- Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A and Bastien P (2008) Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 48, 13–19.
- Burza S, Mahajan R, Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Lima MA, Sanz MG, Sunyoto T, Kumar S, Mitra G, Kumar R, Verma N and Das P (2014a) Visceral leishmaniasis and HIV co-infection in Bihar, India: long-term effectiveness and treatment outcomes with liposomal Amphotericin B (AmBisome). *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e3053.
- Burza S, Mahajan R, Sanz MG, Sunyoto T, Kumar R, Mitra G and Lima MA (2014b) HIV and visceral leishmaniasis coinfection in Bihar, India: an underrecognized and underdiagnosed threat against elimination. *Clinical Infectious Diseases* 59, 552–555.
- Carvalho FL, Aires DLS, Segunda ZF, Azevedo CMPESDe Corrêa RDGCF, de Aquino DMC and Caldas ADJM (2013) The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil. *Ciência & saúde coletiva* 18, 1305–1312.
- Carvalho RM, Nascimento LF, R.M DC and L.F.C N (2014) Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, São Paulo, in 2006 and 2011. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992) 60, 565–570.
- Castelo Branco PV, Soares R-EP, de Jesus LCL, Moreira VR, Alves HJ, de Castro Belfort MR, Silva VLM and Ferreira Pereira SR (2016) The antileishmanial drug miltefosine (Impavido®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 806, 34–39.
- Costa DL, Rocha RL, Carvalho RMA Lima-Neto AS, Harhay MO, Costa CHN, Barral-Neto M and Barral AP (2013a) Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. *Pathogens and Global Health* 107, 78–87.
- Costa DJ, Carvalho RMde A, Abbehuse M, Teixeira C, Pitombo M, Trigo J, Nascimento F, Amorim L, Abreu-Silva AL, do Socorro Pires Cruz M, Miranda JC, Fukutani K, de Oliveira CI, Barral A, Barral-Netto M and Brodskyn C (2013b) Experimental infection of dogs with *Leishmania* and saliva as a model to study canine visceral leishmaniasis. *PLoS ONE* 8, e60535.
- Cota GF, de Sousa MR and Rabello A (2011) Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5, e1153.
- Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN and Rabello A (2012) The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6, e1665.
- Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO and Rabello A (2013a) Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7, e2195.
- Cota GF, de Sousa MR, de Freitas Nogueira BM, Gomes LI, Oliveira E, Assis TSM, de Mendonça ALP, Pinto BF, Saliba JW and Rabello A (2013b) Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 89, 570–577.
- Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça ALP, Patrocínio A, Assunção LS, de Faria SR and Rabello A (2014) Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e2816.
- Coura-Vital W, Araújo VEMde Reis IA, Amancio FF, Reis AB and Carneiro M (2014) Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e3374.
- Coutinho JVSC, Santos FSD Ribeiro RDSP Oliveira IBB Dantas VB Santos ABFS and Tauhata JR (2017) Leishmaniose visceral e leishmaniose-HIV infecção: estudo comparativo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 50(5), 670–674.
- Craft N, Ezra N and Ochoa M (2010) Human immunodeficiency virus and leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases* 2, 248.
- Das S, Halder A, Rabidas VN, Mandal A and Das P (2014) Specific non-invasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *Journal of Clinical Microbiology* 52, 1238–1241.

- de Albuquerque LCP, Mendonça IR, Cardoso PN, Baldaçara LR, Borges MRMM, Borges J da C and Pranchevicius MC da S (2014) HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 47, 38–46.
- de Almeida e Cavalcanti AT, Medeiros Z, Lopes F, de Andrade LD, Ferreira V de M, Magalhães V and Miranda-Filho D de B (2012) Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 54, 43–47.
- de Almeida Pachioni J, Magalhães JG, Lima EJC, Bueno Lde M, Barbosa JF, de Sá MM and Rangel-Yagui CO (2013) Alkylphospholipids – a promising class of chemotherapeutic agents with a broad pharmacological spectrum. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques* 16, 742–759.
- de Araújo VEM, Morais MHF, Reis IA, Rabello A and Carneiro M (2012) Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6, e1511.
- de Souza GF, Biscione F, Greco DB and Rabello A (2012a). Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 45, 147–150.
- de Souza VAF, Cortez LRP de B, Dias RA, Amaku M, Ferreira Neto JS, Kuroda RBdos S and Ferreira F (2012b). Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 28, 1949–1964.
- Diro E, Lynen L, Mohammed R, Boelaert M, Hailu A and van Griensven J (2014a) High parasitological failure rate of visceral leishmaniasis to sodium stibogluconate among HIV co-infected adults in Ethiopia. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e2875.
- Diro E, Lynen L, Ritmeijer K, Boelaert M, Hailu A and van Griensven J (2014b) Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in East Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e2869.
- Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, Ravinetto R, De Crop M, Fikre H, Adera C, Colebunders R, van Loen H, Menten J, Lynen L, Hailu A and van Griensven J (2015) Use of pentamidine as secondary prophylaxis to prevent visceral leishmaniasis relapse in HIV infected patients, the first twelve months of a prospective Cohort study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9, e0004087.
- Druzian AF, de Souza AS, de Campos DN, Croda J, Higa MG, Dorval MEC, Pompilio MA, de Oliveira PA and Paniago AMM (2015) Risk factors for death from visceral leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9, e0003982.
- Dupnik KM, Nascimento EL, Rodrigues-neto JF, Keesen T, Duarte I and Jeronimo SMB (2011) New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. *Drug Development Research* 72, 451–462.
- Fontoura IG, Fontoura VM and Nascimento LFC (2016) Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. *Ambiente e Água – an Interdisciplinary Journal of Applied Science* 11, 1088.
- Galvão TF, Pansani TSA and Harard D (2015) Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 24, 335–342.
- Grantham AC, Braga MV, Rodrigues JCF, Cammerer S, Lorente SO, Gilbert IH, Urbina JA and de Souza W (2007) Alterations on the growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* induced by squalene synthase inhibitors. *Veterinary Parasitology* 146, 25–34.
- Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV and Aparicio P (2015) Epidemiological changes in leishmaniasis in Spain according to hospitalization-based records, 1997–2011: raising awareness towards leishmaniasis in non-HIV patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9, e0003594.
- Hurisa Z, Gebre-Silassie S, Hailu W, Tefera T, Lalloo DG, Cuevas LE and Hailu A (2010) Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Tropical Medicine & International Health* 15, 848–855.
- Inocêncio RdL, Romero GAS, Dorval ME, Cruz I, Cavalcante C, Dujardin JC, van Assche T, Cos P and Maes L (2011) Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66, 677–679.
- Lima IP, Müller MC, Holanda TA, Harhay M, Costa CHN and Costa DL (2013) Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46, 156–160.
- Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, de Sousa-Gomes ML, Santos-Oliveira JR and Rabello A (2014) Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e3136.
- Lindoso JAL, Cunha MA, Queiroz I, Valente CH and Moreira (2016) Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 8, 147–156.
- Machado CJS, Silva EG and Vilani RM (2016) O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. *Saúde e Sociedade* 25, 247–258.
- Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, Mitra G, Kumar D, Pandey K, Van geertruyden J.-P, Boelaert M and Burza S (2015) Combination treatment for visceral leishmaniasis patients coinfecting with human immunodeficiency virus in India. *Clinical Infectious Diseases* 61, 1255–1262.
- Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva da Cunha JG and Melo Silvestre A (2007) Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era. *Acta Medica Portuguesa* 20, 291–298.
- Martins-Melo FR, Lima Mda S, Alencar CH, Ramos AN and Heukelbach J (2014) Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 108, 338–347.
- Menon SS, Rossi R, Nshimyumukiza L and Zinszer K (2016) Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Tropical Medicine and Health* 44, 9.
- Ministério da Saúde (2014) *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1a. (ed. Ministério da Saúde, S. de V. em S.D. de V.) and Transmissíveis.* Brazil: Ministério da Saúde, Brasília-Distrito Federal, pp. 122.
- Ministério da Saúde (2015) *Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a infecção Leishmania-HIV. 1ª. (ed. Ministério da Saúde, Brasília, S. de V. em S.D. de V.) and Transmissíveis.* Brazil: Ministério da Saúde, Brasília-Distrito Federal, pp. 109.
- Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, Carrio J, Diaz M, Villar del Saz S, Fisa R, Lopez-Chejade P, Ocana I and Pahissa A (2007) Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, 837–842.
- Nascimento ET, Moura MLN, Queiroz JW, Barroso AW, Araújo AF, Rego EF, Wilson ME, Pearson RD and Jeronimo SM (2011) The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105, 298–300.
- Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM and Davidson RN (2011) Limited effectiveness of high-dose liposomal Amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clinical Infectious Diseases* 53, e152–e158.
- Santos-Oliveira JR, Giacoia-Gripp CBW, Alexandrino de Oliveira P, Amato VS, Lindoso JÁL, Goto H, Oliveira-Neto MP, Mattos MS, Grinsztejn B, Morgado MG and Da-Cruz AM (2010) High levels of T lymphocyte activation in Leishmania-HIV-1 co-infected individuals despite low HIV viral load. *BMC Infectious Diseases* 10, 358.
- Santos-Oliveira JR, Regis EG, Leal CRB, Cunha RV, Bozza PT and Da-Cruz AM (2011) Evidence that lipopolisaccharide may contribute to the cytokine storm and cellular activation in patients with visceral leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5, e1198.
- Santos-Oliveira JR, Regis EG, Giacoia-Gripp CBW, Valverde JG, Alexandrino-de-Oliveira P, Lindoso JÁL, Goto H, Oliveira-Neto MP, Guerra JO, Grinsztejn B, Jerônimo SB, Morgado MG and Da-Cruz AM (2013) Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. *The Journal of Infectious Diseases* 208, 57–66.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gheri D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P and Stewart LA (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 349, g7647–g7647.

- Silva LA, Romero HD, Fagundes A, Nehme N, Fernandes O, Rodrigues V, Costa RT and Prata A (2013) Use of the polymerase chain reaction for the diagnosis of asymptomatic leishmania infection in a visceral leishmaniasis-endemic area. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 55, 101–104.
- Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, Kumar P, Kumar R, Das P, Mitra G, Flevaud L, Ferreyra C, Remartinez D, Pece M and Palma PP (2011) Liposomal Amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clinical Infectious Diseases* 53, e91–e98.
- Távora LGF, Nogueira MB and Gomes ST (2015) Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 19, 651–656.
- Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L and Moreno J (2014a) Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20, 286–299.
- Van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Ritmeijer K, Boelaert M, Zijlstra EE, Hailu A and Lynen L (2014b). A screen-and-treat strategy targeting visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals in endemic east African countries: the way forward? *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e3011.
- Van Griensven J, Zijlstra EE and Hailu A (2014c) Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: time for concerted action. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e3023.
- Viana GMDC, Silva MACND, Garcia JVDS, Guimarães HD, Júnior A, Farias G and Galvão CDS (2017) Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 50(5), 613–620.
- Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, and Coates MM (2016) Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet HIV*, 3(8), e361–e387.
- Whitehead PJ, Drummond AEE, Walker MF and Parry RH (2013) Interventions to reduce dependency in personal activities of daily living in community-dwelling adults who use homecare services: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews* 2, 49.
- World Health Organization (2010) *Control of the Leishmaniases: Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization (2015) *Visceral Leishmaniasis: Control Strategies and Epidemiological Situation Update in East Africa*. Geneva, Switzerland.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No artigo 1, por meio da técnica de geoprocessamento, tornou-se possível mapear os dados notificados referentes à LVH, bem como as comparações entre as variáveis propostas, como a sobreposição da LVH e LVC, dados de saneamento básico como a presença de lixo nos logradouros ou em terreno baldio, municípios sem rede de esgoto e IDH. Desta forma, possibilitou na detecção e análise dos aglomerados de taxas de LVH com as variáveis propostas, bem como os locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar uma diminuição gradativa nas TMA da LVH, as taxas de mortalidade mantiveram-se estabilizadas nos últimos 5 anos, bem como discreta diminuição nas TMA de casos novos nos últimos nove anos, demonstrando, assim, que de alguma forma, as ações interventivas têm surtido efeito para a redução dos casos de LVH, apesar dos muitos obstáculos para controle da LVH com enormes desafios e obstáculos. Este estudo demonstrou alta representatividade dos dados notificados, apesar das limitações.

No artigo 2, por meio de análise espacial, foi possível mapear os dados notificados referentes à sobreposição da LVH e HIV, bem como a detecção de aglomerados de taxas de LVH/HIV e locais com maiores e menores necessidades de intervenção. Foi possível observar aumento significativo de taxas.

Por meio da técnica de geoprocessamento, foram detectadas as taxas de LVH/HIV, locais com maiores e menores necessidades de intervenção, aumento significativo casos de indivíduos co-infectados por LVH/HIV com altas taxas de morbimortalidade, passando a ser um problema emergente de saúde pública, com necessidades interventivas urgentes.

No artigo 3, por meio de uma revisão sistemática, observou-se que a co-infecção HVL / HIV é um problema de saúde pública emergente e complexo devido às altas taxas de recidiva e mortalidade, especialmente em homens na faixa etária de 34 anos, que se expandiu entre os países em desenvolvimento. O diagnóstico e o tratamento ainda são um desafio para a saúde pública devido à dificuldade em estabelecer a presença de LV em indivíduos infectados pelo HIV. Anfotericina B lipossomal foi a droga mais comumente usada em comparação com outras drogas. A compreensão dessa coinfeção facilita a orientação do bom

manejo dos pacientes, refletindo sobre a necessidade de intensificar a vigilância e as medidas de controle epidemiológico.

8 CONCLUSÕES

As técnicas de geoprocessamento foram muito úteis neste estudo, pois tornaram possível o mapeamento dos dados notificados de LVH e relacioná-los com a LVC com os dados de saneamento básico como a presença de lixo nos logradouros ou em terreno baldio, municípios sem rede de esgoto e IDH, bem como mapear os dados notificados referentes à sobreposição da LVH e HIV. Desta forma, possibilitou identificar os locais que mais necessitam de intervenções e onde menos necessitam.

Os indivíduos mais acometidos por LV são as crianças menores de quatro anos em especial menores de um ano, diferente da coinfecção que acomete mais pessoas na faixa etária de 34 anos. Apesar da LV ter tido uma discreta diminuição nas taxas, nos últimos anos, as taxas de coinfecção LVH/HIV têm aumentado. O diagnóstico da coinfecção e tratamento ainda é um desafio para estes pacientes.

Observa-se que, as ações interventivas têm conseguido diminuir o número de notificações por LV, mesmo que discreto, entretanto, deve-se intensificar a vigilância e as medidas de controle epidemiológico, especialmente voltadas à prevenção da coinfecção LVH/HIV. Assim, o uso adequado destes achados, podem nortear às medidas adequadas para prevenir e controlar os focos da doença e na definição de um plano nacional de gestão mais próximo da realidade epidemiológica e social do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, Leonardo Cordenonzi Pedroso De et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 38–46, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000100038&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, Priscilla et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. **Memórias**

do Instituto Oswaldo Cruz, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 692–697, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000500016&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

ALMEIDA, Andréa S.; WERNECK, Guilherme L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **International Journal of Health Geographics**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 13, 2014. Disponível em: <<http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-13>>. Acessado em 19/05/2018.

ALMEIDA, Valter dos Anjos. Alterações na medula óssea e distúrbios hematológicos na leishmaniose visceral canina. **Tese (Doutorado) - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO GONÇALO MONIZ**, [s. l.], p. 101, 2017. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19339>>. Acessado em 19/05/2018.

ALMEIDA-SOUZA, Fernando et al. Ultrastructural Changes and Death of Leishmania infantum Promastigotes Induced by Morinda citrifolia Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2016, p. 1–9, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5063540>>. Acessado em 19/05/2018.

ALVAR, Jorge et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 334–59, table of contents, 2008. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00061-07>>. Acessado em 19/05/2018.

ALVARENGA, Daniel Gomes De et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000200017&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda De et al. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. e2540, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820760&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acessado em 19/05/2018.

BARBOSA JÚNIOR, Walter Lins et al. Rapid Tests and the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Coinfection. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 967–9, 2015. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.14-0798>>. Acessado em 19/05/2018.

BARBOSA, David Soeiro et al. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 56–62, 2014. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.002>>. Acessado em 19/05/2018.

BARBOSA, David Soeiro; WERNECK, Guilherme Loureiro. Spatial distribution and definition of priority areas for surveillance of visceral leishmaniasis in São Luís, Maranhão, Brazil, 1999-2007. **FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca Programa de Pós-graduação Epidemiologia em Saúde Pública**, [s. l.], p. 30–61, 2011. Disponível em: <<http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-596706>>. Acessado em 19/05/2018.

BELO, Vinícius Silva et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. e2182, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002182>>. Acessado em 19/05/2018.

BERN, Caryn et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 63, n. 3-4, p. 184–8, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388512>>. Acessado em 19/05/2018.

BHATTACHARYYA, Tapan et al. Significantly Lower Anti-Leishmania IgG Responses in Sudanese versus Indian Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2675, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002675>>. Acessado em 19/05/2018.

BOTELHO, Andrea Cristina Alpoim; NATAL, Delsio. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 503–508, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000500006&lng=pt&nrm=iso&tling=pt>. Acessado em 19/05/2018.

BOURGEOIS, Nathalie et al. Long-Term Monitoring of Visceral Leishmaniasis in Patients With AIDS. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 13–19, 2008. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-200805010-00002>>. Acessado em 19/05/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave Normas e Condutas. **MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica**, [s. l.], p. 1 – 60, 2006. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>. Acessado em 19/05/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1^a. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br/epub/manual-de-vigilancia-e-controle-da-leishmaniose-visceral-2/nostico_leishmania_hiv.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico**,

tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV. 1^a. ed. Brasília-Distrito Federal, Brasil: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf%3E>. Acessado em 19/05/2018.

BRIGHENTE, Kate Bastos dos Santos. Identificação por PCR de infecção natural de flebotomíneos por *Leishmania* (*Leishmania*) infantum em uma micro-área do município de Dracena, São Paulo. **Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências**, [s. l.], p. 90, 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/iolan/Downloads/Katecorrigida.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

BURZA, Sakib et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Co-infection in Bihar, India: Long-term Effectiveness and Treatment Outcomes with Liposomal Amphotericin B (AmBisome). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e3053, 2014. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003053>. Acessado em 19/05/2018.

CAMPI, Stephani Felício da Silva; NASCIMENTO, Luiz Fernando C. Spatial distribution of C-sections within the state of São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 419–423, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000500419&lng=en&tling=en>. Acessado em 19/05/2018.

CAMPOS JÚNIOR, DUNEZEU ALVES. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS HUMANOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NA ZONA URBANA DE ILHÉUS, BAHIA, BRASIL, 2000 – 2004. **Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária**, [s. l.], p. 68, 2007. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/SSLA-7TWJWW/tese_formatada_para_gr_fica_25_2.pdf?sequence=1>. Acessado em 19/05/2018.

CARDIM, Marisa Furtado Mozini; VIEIRA, Carolina Portugal; CHIARAVALLOTI-NETO, Francisco. Spatial and spatiotemporal occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 716–723, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000600716&lng=en&tling=en>. Acessado em 19/05/2018.

CARVALHO, Flávia Lopes et al. [The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-Leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luis, Maranhão, Brazil]. **Ciência & saúde coletiva**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1305–12, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670458>. Acessado em 19/05/2018.

CARVALHO, R. M. et al. Space-time description of dengue outbreaks in Cruzeiro, Sao Paulo, in 2006 and 2011. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 565–570, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-

9282.60.06.016\http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=0104-4230&lng=en&nrm=iso\http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015147941\http://www.scopus.com/inward/record.url?ei>. Acessado em 19/05/2018.

CASTELO BRANCO, Patrícia Valéria et al. The antileishmanial drug miltefosine (Impavido ®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [s. l.], v. 806, p. 34–39, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mrgentox.2016.06.007>>. Acessado em 19/05/2018.

CAUÁS, Renata Cavalcanti et al. Diarréia por rotavírus em crianças desnutridas hospitalizadas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [s. l.], v. 6, n. Supl 1, p. s77–s83, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500011&lng=pt&tlng=pt. Acessado em 19/05/2018.

CORTEZ DE SÁ, Joicy et al. Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0973-0>>. Acessado em 19/05/2018.

COSTA, Dorcas L. et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathogens and global health**, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 78–87, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683334>>. Acessado em 19/05/2018.

COTA, Gláucia F. et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. e2816, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002816>>. Acessado em 19/05/2018.

COTA, Gláucia Fernandes et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 570–7, 2013. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0239>>. Acessado em 19/05/2018.

COURA-VITAL, Wendel et al. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. e3374, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003374>>. Acessado em 19/05/2018.

DA SILVA, Thais Almeida Marques et al. Genetic homogeneity among *Leishmania* (*Leishmania*) infantum isolates from dog and human samples in Belo Horizonte Metropolitan Area (BHMA), Minas Gerais, Brazil. **Parasites & vectors**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 226, 2015. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0->

84928532616&partnerID=tZOtx3y1>. Acessado em 19/05/2018.

DANTAS-TORRES, Filipe; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 352–356, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000400007&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

DAS, Sushmita et al. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. **Journal of clinical microbiology**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 1238–41, 2014. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.02819-13>>. Acessado em 19/05/2018.

DE ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. e1511, 2012. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001511>>. Acessado em 19/05/2018.

DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber et al. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 23, n. 17, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617313685>>. Acessado em 19/05/2018.

DIRO, Ermias et al. High Parasitological Failure Rate of Visceral Leishmaniasis to Sodium Stibogluconate among HIV Co-infected Adults in Ethiopia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e2875, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002875>>. Acessado em 19/05/2018.

DIRO, Ermias et al. Use of Pentamidine As Secondary Prophylaxis to Prevent Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV Infected Patients, the First Twelve Months of a Prospective Cohort Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e0004087, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004087>>. Acessado em 19/05/2018.

DRUZIAN, Angelita F. et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003982, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003982>>. Acessado em 19/05/2018.

DUARTE-CUNHA, M. et al. [Epidemiological aspects of leprosy: a spatial approach]. **Cad Saude Publica**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1143–1155, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666818>>. Acessado em 19/05/2018.

DUPNIK, Kathryn M. et al. New challenges in the epidemiology and treatment of visceral leishmaniasis in periurban areas. **Drug Dev Res**, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 451–462, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ddr.20452>>. Acessado em 19/05/2018.

FONTOURA, Iolanda Graep; FONTOURA, Volmar Moraes; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no estado do Tocantins, Brasil. **Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1088, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4136/ambi-agua.1870%09>>. Acessado em 19/05/2018.

FU, Qing et al. Endemic characteristics of infantile visceral leishmaniasis in the People's Republic of China. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 143, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3669108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acessado em 19/05/2018.

FURTADO, Aline Santos et al. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 3935–3942, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001203935&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

GÓES, Marco Aurélio De Oliveira; DE MELO, Cláudia Moura; JERALDO, Verônica De Lourdes Sierpe. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 298–307, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782095>>. Acessado em 19/05/2018.

GOMES, Marcia Leite de Sousa; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. **Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**, [s. l.], p. 105, 2012. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=655603&indexSearch=ID>>. Acessado em 19/05/2018.

GONÇALVES, ANNELISE; NASCIMENTO COSTA, MARIA DA Conceição; BRAGA, JOSE UÉLERES. Análise da distribuição espacial da mortalidade neonatal e de fatores associados, em Salvador, Bahia, Brasil, no período 2000-2006. **Cad. Saúde Pública**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1581–1592, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n8/13.pdf>>. Acessado em 19/05/2018.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300011&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

GONZÁLEZ, Camila; PAZ, Andrea; FERRO, Cristina. Predicted altitudinal shifts and reduced spatial distribution of *Leishmania infantum* vector species under climate change scenarios in Colombia. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 129, p. 83–90, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X13002192>>. Acessado em 19/05/2018.

19/05/2018.

GUERIN, Philippe J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet. Infectious diseases**, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 494–501, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150849>>. Acessado em 19/05/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira. EXPANSÃO E URBANIZAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DETERMINANTES NO PROCESSO DE TRANSMISSÃO EM ÁREA URBANA NO MUNICÍPIO DE RONDONÓPOLIS/MT (2003 - 2012). **Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde**, [s. l.], p. 132, 2014. Disponível em: <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2978/1/ALEXANDER_GONCALVES_FERREIRA_GUIMARAES.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

GUIMARÃES, Alexander Gonçalves Ferreira et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian state of Mato Grosso, from 2003 to 2012: Human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 291–300, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000300291&lng=en&tling=en. Acessado em 19/05/2018.

HERRADOR, Zaida et al. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e0003594, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003594>>. Acessado em 19/05/2018.

HURISSA, Zewdu et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. **Tropical Medicine & International Health**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 848–855, 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2010.02550.x>>. Acessado em 19/05/2018.

IBGE. **Divisão regional do Brasil em regiões geográficas imediatas e regiões geográficas intermediárias**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100600.pdf>>. Acessado em 19/05/2018.

INOCÊNCIO, Raquel da Luz et al. Drug susceptibility of *Leishmania infantum* (syn. *Leishmania chagasi*) isolates from Brazilian HIV-positive and HIV-negative patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 677–679, 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq508>. Acessado em 19/05/2018.

INPE (INSTITUTO DE PESQUISAS ESPACIAIS). AULA 8 – Operações de Análise Espacial. In: **Inpe**. [s.l: s.n.]. p. 1–53.

KARAGIANNIS-VOULES, Dimitrios-Alexios et al. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. e2213, 2013. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002213>>. Acessado em 19/05/2018.

KESARI, Shreekant et al. Appraisal of Phlebotomus argentipes habitat suitability using a remotely sensed index in the kala-azar endemic focus of Bihar, India. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 108, n. 2, p. 197–204, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762013000200197&lng=en&tling=en>. Acessado em 19/05/2018.

LANE, Viviane Fragoso de Moura. Análise Epidemiológica Da Leishmaniose Visceral Humana No Brasil: Contribuição Às Políticas De Controle. **tese (Doutorado) - Universidade de Brasília**, [s. l.], p. 158, 2016. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/21419/1/2016_VivianeFragosodeMouraLane.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

LEAL, GLEISIANE GOMES DE ALMEIDA. “ E fetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da Leishmaniose Visceral Canina ”. **tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas.**, [s. l.], p. 100, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/8477/1/TESE_EfetividadeColeiraImpregnada.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

LINDOSO, José Angelo et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. e3136, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003136>>. Acessado em 19/05/2018.

LINDOSO, José Angelo Lauletta et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, [s. l.], v. Volume 8, p. 147–156, 2016. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/leishmaniasisndashhiv-coinfection-current-challenges-peer-reviewed-article-HIV>>. Acessado em 19/05/2018.

MACHADO DA SILVA, Alba Valéria et al. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. **Geospatial health**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 33, 2011. Disponível em: <<http://geospatialhealth.net/index.php/gh/article/view/155>>. Acessado em 19/05/2018.

MACHADO, Carlos José Saldanha; SILVA, Erica Gaspar; VILANI, Rodrigo Machado. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. **Saúde e Sociedade**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 247–258, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902016000100247&lng=pt&nrm=iso&tling=en>. Acessado em 19/05/2018.

MAHAJAN, Raman et al. **Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India**. [s.l.: s.n.]. v. 61 Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/civ530>>. Acessado em 19/05/2018.

MARQUES, Nuno et al. [Visceral leishmaniasis and HIV infection in the HAART era]. **Acta medica portuguesa**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 291–8, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198072>>. Acessado em 19/05/2018.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 4, 2014. a. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0093770>. Acessado em 19/05/2018.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 108, n. 6, p. 338–47, 2014. b. Disponível em: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/trstmh/tru050>>. Acessado em 19/05/2018.

MATSUMOTO, Patricia Sayuri Silvestre. Análise Espacial Da Leishmaniose Visceral Canina Em Presidente Prudente - Sp. **Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia**, [s. l.], p. 147, 2014. Disponível em: <<http://200.145.6.238/bitstream/handle/11449/115755/000805696.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acessado em 19/05/2018.

MENEZES, Júlia Alves et al. An Integrated Approach Using Spatial Analysis to Study the Risk Factors for Leishmaniasis in Area of Recent Transmission. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, n. CI, p. 1–10, 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/621854/>>. Acessado em 19/05/2018.

MENON, Sonia S. et al. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. **Tropical Medicine and Health**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 9, 2016. Disponível em: <<http://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-016-0011-z>>. Acessado em 19/05/2018.

MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 837–842, 2007. Disponível em: <<http://www.jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/dkm294>>. Acessado em 19/05/2018.

MONTEIRO, Érika Michalsky et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 147–152, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000200004&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

MOREIRA, Douglas de Souza. ANÁLISE FOSFOPROTEÔMICA E GENÔMICA FUNCIONAL DE LINHAGENS DE *Leishmania* spp. SENSÍVEIS E RESISTENTES AO ANTIMÔNIO TRIVALENTE. **Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou**, [s. l.], p. 158 f, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19543/2/Tese_BCM_DouglasdeSouzaMoreira.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

NASCIMENTO, E. T. et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 105, n. 5, p. 298–300, 2011. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474157>

NASCIMENTO, Luiz Fernando C. et al. Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba , 1999 a 2001. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 94–100, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000100013>. Acessado em 19/05/2018.

NEVES, DAVID PEREIRA. **PARASITOLOGIA HUMANA**. [s.l: s.n.]. v. 13^o edição

OLIVEIRA, De Andrade et al. Epidemiologia Da Leishmaniose Visceral Americana Em Campo Grande , Ms , 1999 a 2003: **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, [s. l.], n. 1415-6938, 2006. Disponível em: <<http://ucsj.redalyc.org/articulo.oa?id=26012756011>>. Acessado em 19/05/2018.

OTRANTO, Domenico; DANTAS-TORRES, Filipe. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. **Trends in Parasitology**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 339–345, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003>>. Acessado em 19/05/2018.

PAIXAO, MIRIAN DOS SANTOS. Análise Espacial e Detecção de Tripanosomatídeos em Animais de Produção de Região Endêmica para Leishmaniose Visceral. **Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu**, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/151274/paixao_ms_dr_bot_s_ub.pdf?sequence=6&isAllowed=y>. Acessado em 19/05/2018.

RITMEIJER, Koert et al. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 53, n. 12, p. e152–e158, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir674>>. Acessado em 19/05/2018.

RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro et al. Temporal and Spatial Evolution of Dengue Incidence in Brazil, 2001-2012. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. e0165945, 2016. Disponível em:

<<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165945>>. Acessado em 19/05/2018.

SADEQ, Mina. Spatial patterns and secular trends in human leishmaniasis incidence in Morocco between 2003 and 2013. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 48, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0135-8>>. Acessado em 19/05/2018.

SANTINI, María Soledad et al. Lutzomyia longipalpis Presence and Abundance Distribution at Different Micro-spatial Scales in an Urban Scenario. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e0003951, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003951>>. Acessado em 19/05/2018.

SANTOS-OLIVEIRA, Joanna R. et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 208, n. 1, p. 57–66, 2013. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jit135>>. Acessado em 19/05/2018.

SÃO PAULO. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. **Secretaria de Estado da Saúde, Coordenação Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves**, [s. l.], p. 161, 2006.

SCHIMMING, Bruno Cesar; PINTO E SILVA, José Ricardo Carvalho. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, [s. l.], n. 19, p. 1–17, 2012. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/QKOlwiDa047cxSZ_2013-6-24-15-1-25.pdf>. Acessado em 19/05/2018.

SILVA, MAURO ROBERTO BIÁ DA. Avaliação da Acurácia de Testes Imunocromatográficos rK39 no Diagnóstico da Leishmaniose Visceral em Pacientes Coinfectados com HIV. **Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública**, [s. l.], p. 87 f, 2014. Disponível em: <[https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4442/5/Tese - Mauro Roberto Biá da Silva - 2014.pdf](https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4442/5/Tese_Mauro_Roberto_Biá_da_Silva_-_2014.pdf)>. Acessado em 19/05/2018.

SILVA, THAIS ALMEIDA MARQUES DA. LEISHMANIOSE VISCERAL: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL, AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO EM BELO HORIZONTE E MINAS GERAIS BELO. **tese (Doutorado) - Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais**, [s. l.], p. 151, 2017. Disponível em: <<http://www.parasitologia.icb.ufmg.br/defesas/468D.PDF>>. Acessado em 19/05/2018.

SILVA, Carlos Eduardo De Farias; ABUD, Ana Karla De Souza. Anaerobic biodegradation of sugarcane vinasse under mesophilic conditions using manure as inoculum. **Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 763, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-993X2016000400763&lng=en&nrm=iso&tlang=en>. Acessado em 19/05/2018.

SINHA, Prabhat K. et al. Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients: 2-Year Treatment Outcomes in Bihar, India. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. e91–e98, 2011. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir521>>. Acessado em 19/05/2018.

SOUZA, Camila Luciano Narciso De; LUZ, Zélia Profeta; RABELLO, Ana. Análise da informação sobre a leishmaniose visceral disponível em portais brasileiros da rede mundial de computadores: internet. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 352–357, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000400006&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em 19/05/2018.

SOUZA, Guenael Freire De et al. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 147–150, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000200001> %0A>. Acessado em 19/05/2018.

SRIVASTAVA, Pankaj et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 1–6, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.09.006>>. Acessado em 19/05/2018.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes; NOGUEIRA, Marina Bizerril; GOMES, Sofia Teixeira. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 651–6, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.07.004>>. Acessado em 19/05/2018.

URSINE, Renata Luiz et al. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 111, n. 8, p. 505–511, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000800505&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

VAN GRIENSVEN, Johan et al. A Screen-and-Treat Strategy Targeting Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Individuals in Endemic East African Countries: The Way Forward? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e3011, 2014. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003011>>. Acessado em 19/05/2018.

VIANNA, Elisa Neves et al. Abundance of Lutzomyia longipalpis in urban households as risk factor of transmission of visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 302–310, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000500302&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

VIEIRA, Carolina Portugal et al. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 350–358, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000300350&lng=en&tlng=en>. Acessado em 19/05/2018.

WANG, Li-ying et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the oases of the plains of Kashi Prefecture, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 148, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1430-8>>. Acessado em 19/05/2018.

WHO, World Health Organization. **Leishmaniasis**. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acessado em 19/05/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases**. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>>. Acessado em 19/05/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Visceral leishmaniasis: control strategies and epidemiological situation update in East Africa**. Geneva, Switzerland. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/190168>>. Acessado em 19/05/2018.

ELEMENTOS PÓS-TEXTUAIS

Anexo 1 – Termo de autorização do Comitê de Ética e Pesquisa – CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

1 DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise espacial da ocorrência de leishmaniose visceral no Brasil

Pesquisador: Iolanda Graepp Fontoura

2 Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41557314.5.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

3 DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.073.550

Data da Relatoria: 29/04/2015

4 Apresentação do Projeto:

Devido às intervenções humanas, uma das características da leishmaniose visceral é que se tratava de doença de zona rural. No entanto, recentemente, especificamente no final da década de 80, observou-se sua expansão e adaptação do vetor, para áreas urbanas, principalmente em peridomicílio, isto é, criadouros de animais, assim como, no intradomicílio. (SÃO PAULO, 2006; MIRANDA, 2008). O índice maior de notificações

encontravam-se, na década de 90, em torno de 90% das notificações, nos estados nordestinos. No entanto, com a expansão desordenada das periferias nas pequenas e grandes cidades, sem infraestrutura adequada, a doença tem se expandido para outras regiões como Centro-Oeste e Sudeste. Desta forma, fez diminuir a porcentagem na Região Nordeste para 77%. (BRASIL, 2003; BRASIL, 2010). A leishmaniose visceral é uma doença de grande significância epidemiológica por envolver espécies diferentes de parasitas *Leishmania*, comportamentos de vetores flebotomíneos, como o *Lutzomyia Longipalpis*, hospedeiros e reservatórios em

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

ambos os ciclos de transmissão (ALMEIDA et al., 2010; BARBOSA, 2011). É possível observar um crescente aumento de casos de leishmaniose visceral. Esta pode ser classificada de moderada a grave, geralmente

caracterizada por febre, palidez cutânea e hepatoesplenomegalia, podendo vir acompanhada de diarreia e tosse. Os indivíduos mais acometidos são as crianças, principalmente as menores de 1

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

– . . (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

ano, e a doença pode estar associada a outros processos infecciosos, inclusive o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV). Geralmente, a leishmaniose visceral é fatal se não tratada. Estima-se que, entre 500.000 casos da doença, cerca de 59.000 pessoas morrem. Trata-se de uma doença endêmica em muitos países, como a Índia, o Nepal, Bangladesh, o Sudão e o Brasil, sendo este último o responsável pela maioria dos casos na América do Sul. (BRASIL, 2006; ARAÚJO, 2012). Neste continente, situações epidemiológicas, socioeconômicas e processos ecológicos podem reduzir o impacto dos programas de controle. No Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de leishmaniose visceral (DANTAS-TORRES, 2006). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos encontram-se o Maranhão, Minas Gerais, o Ceará, Tocantins, a Bahia, o Piauí, o Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2012). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil. (DUARTE-CUNHA, 2012). Tem sido utilizada uma metodologia clássica desde 1950 por órgãos governamentais, porém, sem diminuição da incidência da doença em coeficientes aceitáveis, denotando a vulnerabilidades destas estratégias empregadas. Nos países desenvolvidos, as medidas de controle, como o abate de cães soropositivos e inseticidas, não são utilizadas de forma usual, porém, no Brasil, estas medidas de controle ainda têm sido o utilizado como principal estratégia de combate e controle. (CARNEIRO, 2013). De acordo com Costa et al

(2013), ainda não foi descoberto nenhuma estratégia eficaz no controle e tratamento da leishmaniose visceral canina. Figura 1 - Distribuição de casos autóctones de LV segundo município, Brasil 2002. Fonte: Brasil (2003) Na figura 1, conforme a distribuição da leishmaniose visceral torna-se possível observar que em 2002 a doença já estava presente em 17 estados brasileiros, chegando a atingir entre 50 a 192 casos nas regiões

destacadas em azul, presente em cinco estados; de 10 a 20 casos na cor vermelha em 7 estados; em verde de 5 a 10 casos em 12 estados; de 1 a 5 casos em 17 estados e nas áreas brancas não houve casos. Estes dados já demonstrava grande preocupação para a saúde pública (BRASIL, 2003). Diante destes dados, justifica-se a realização deste estudo, principalmente no que se refere à alta incidência de casos de leishmaniose

visceral no ano de 2002 no Brasil, com poucas pesquisas posteriores sobre este tema em nível nacional, com enfoque em geoprocessamento. Neste sentido, considera-se que a realização de estudos voltados a padrões espaço-temporal da distribuição da LV, com análise de variáveis socioambientais, socioeconômicas, alterações climáticas, ciclicidade e variações sazonais poderão

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

auxiliar na melhoria de estratégias de controle e prevenção da doença, bem como, compreensão dos fatores envolvidos.

5 Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar padrões espaço-temporal da distribuição da leishmaniose visceral humana e canina no Brasil com variáveis socioambientais entre os anos de 2000 a 2014 com intuito de facilitar na melhoria das estratégias de controle e prevenção da doença, contribuindo para a compreensão dos fatores envolvidos.

Objetivo Secundário:

- Detectar a distribuição espaço-temporal dos aglomerados e a incidência cumulativa quadrienal de leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2000 a 2015.- Identificar os fatores de risco para aumento do número de casos da LCV- Observar a existência de autocorrelação da leishmaniose visceral global e local.- Relacionar fatores climáticos, socioeconômicos e as intervenções humanas no meio ambiente relacionadas com a leishmaniose visceral.- Identificar padrões de ciclicidade e variações sazonais.

6 Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este projeto envolve dados de seres humanos, porém, dispensa o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. Os riscos são mínimos por se tratar de uma pesquisa retrospectiva com uso de dados de domínio público expostos online, no banco de dados do portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, Instituto de pesquisas Espaciais – INPE e Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE.

Benefícios:

O presente estudo contribuirá para a detecção de padrões espaço-temporal da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, buscando relacionar os achados da doença com as variáveis propostas e desta forma, auxiliar na melhoria das estratégias de controle e prevenção da doença, contribuindo para a compreensão dos fatores envolvidos. Espera-se poder auxiliar no desenvolvimento de medidas preventivas no combate a leishmaniose visceral no Brasil. O desenvolvimento humano integral com qualidade de vida depende, entre muitos fatores, de condições ambientais, sociais, políticas e econômicas adequadas. Como a pesquisadora é tanto profissional atuante na área da saúde, quanto na docência, espera, também, contribuir, de forma positiva, para a ampliação de uma consciência ambiental e propor medidas interventivas no sentido de que sejam promovidas ações de

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

educação ambiental aliadas à educação para a saúde. Os resultados desta pesquisa

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

proporcionarão a publicação de um mínimo de dois trabalhos científicos em revistas especializadas.

7 Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma doença infecciosa grave, potencialmente fatal para o homem, com altas taxas de morbidade e mortalidade. No Brasil reside alta incidência e ampla distribuição com grande endemicidade para a LV. Essa pesquisa envolverá a análise de dados sobre leishmaniose visceral no Brasil, expostos em sites de domínio público, no portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, Instituto de pesquisas Espaciais – INPE e Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE. Dessa forma, essa pesquisa tem grande relevância social, porque contribuirá para a detecção de padrões espaço-temporal da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, buscando relacionar os achados da doença com as variáveis propostas e desta forma, auxiliar na melhoria das estratégias de controle e prevenção da doença, contribuindo para a compreensão dos fatores envolvidos, bem como auxiliar no desenvolvimento de medidas preventivas no combate a leishmaniose visceral no Brasil, considerando que no Brasil, são notificados a cada ano cerca de 3.500 casos de leishmaniose visceral (DANTAS-TORRES, 2006). Nos últimos 12 anos foram notificados cerca de 40.500 casos e esse número tem aumentado ao longo dos anos. Entre os estados mais acometidos encontram-se o Maranhão, Minas Gerais, o Ceará, Tocantins, a Bahia, o Piauí, o Pará, Mato Grosso do Sul e São Paulo (BRASIL, 2012). Geralmente, os casos estão relacionados à má qualidade de vida e desnutrição infantil (DUARTE-CUNHA, 2012).

8 Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa está bem estruturado, contém, em geral, os itens exigidos para um trabalho científico e aqueles de apresentação obrigatória, que constam na Resolução 466/12.

9 Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora.

10 Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

11 Situação do Parecer:

Aprovado

12 Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

13 Considerações Finais a critério do CEP:

SAO LUIS, 21 de Maio de 2015

14 Assinado

por:

FRANCISCO

NAVARRO

(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br