



Diversidade clínica e tratamento da leishmaniose visceral Clinical diversity and treatment of visceral leishmaniasis

RIALA6/1755

José Angelo Lauletta LINDOSO*

*Endereço para correspondência: Laboratório de Protozoologia. Instituto de Medicina Tropical. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP, CEP: 05403-000. Tel: 11 3061 7014. E-mail: jlindoso@usp.br

Recebido: 17.09.2018 - Aceito para publicação: 28.12.2018

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo as duas principais espécies: *Leishmania (Leishmania) donovani* e *Leishmania (Leishmania) infantum*, as quais tem ocorrência geográfica diversa e estão relacionadas com diversidade de manifestações clínicas e de resposta terapêutica. Notadamente, a LV que ocorre, principalmente, na Índia, Sudão, Sudão do Sul, Bangladesh e Etiópia é causada pela espécie *L. donovani*, enquanto nas Américas e em algumas regiões da África e Europa, a espécie causadora é a *L. infantum*. A LV causada pela *L. (L.) donovani* tem um espectro clínico variando de comprometimento visceral à lesão cutânea que ocorre após um episódio de LV, que é a leishmaniose dérmica pós-kalazar (PKDL), manifestação esta que não é muito frequente na LV causada pela *L. infantum*. Ademais, a resposta terapêutica é divergente entre essas espécies, visto que na LV causada por *L. donovani* há pobre resposta ao antimônio pentavalente, configurando um padrão de resistência elevado, enquanto que na LV causada pela *L. infantum* essa informação não é muito clara. Neste artigo abordamos a diversidade clínica e a resposta terapêutica da LV causada principalmente por *L. infantum*, que é de ocorrência nas Américas.

Palavras-chave. leishmaniose visceral, diversidade clínica, resposta terapêutica, *Leishmania infantum*.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is caused by protozoa of the genus *Leishmania*, of the species *Leishmania (Leishmania) donovani* and *Leishmania (Leishmania) infantum*, which occur in different geographic regions and are related to the diversity of clinical manifestations and therapeutic response. Notably, VL occurring mainly in India, Sudan, South Sudan, Bangladesh and Ethiopia is caused by *L. donovani*, while in the Americas and in some regions of Africa and Europe is caused by *L. infantum*. Visceral leishmaniasis caused by *L. donovani* has a clinical spectrum ranging from visceral involvement to cutaneous lesion that occurs after a VL episode, which is post-kala-azar-dermal-leishmaniasis (PKDL), which is not very frequent in the VL caused by *L. infantum*. In addition, the therapeutic response is divergent among these species, since in VL caused by *L. donovani* there is poor response to pentavalent antimony, setting a high resistance pattern, whereas in VL caused by *L. infantum* this information is not very clear. In this article, we discuss the clinical diversity and therapeutic response of VL caused mainly by *L. infantum*, which is occurring in the Americas.

Keywords. visceral leishmaniasis, clinical diversity, therapeutic response, *Leishmania infantum*.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença metaxênica, com envolvimento de diversos atores, que participam do seu ciclo de transmissão, tais como reservatórios vertebrados, vetores alados, parasito e o hospedeiro susceptível. Não obstante, a ocorrência da LV em uma determinada região é regida, também pelas alterações geográficas produzidas pelo homem, dentre as quais podemos destacar fatores físicos, sociais e biológicos^{1,2}. Tais fatores alteram a relação parasito hospedeiro, seja favorecendo a proliferação do vetor, em decorrência das alterações ambientais, tal como acúmulo de matéria orgânica no solo, que propicia a replicação vetorial, mas também o transito de animais infectados para uma área livre de LV, quando da sua mobilidade^{1,2}. Fatores de risco têm sido avaliados para relacioná-los com a ocorrência da LV em uma determinada região geográfica. Quando da avaliação de população susceptível ao desenvolvimento da LV, fatores intrínsecos do hospedeiro são fundamentais, entretanto fatores ambientais ou comportamentos de risco de determinada população podem contribuir. Dentre alguns fatores de risco já descritos, observa-se que a exposição ao flebotomíneo é fator preponderante para risco de infecção³, assim como a coinfeção com HIV³, desnutrição^{4,5}, presença de alta prevalência de cães infectados e baixo nível sócio-econômico da população⁶. Em áreas de transmissão de LV é possível distinguir grupos de pacientes com manifestações clínicas ou somente infectados, sem apresentar qualquer sinal ou sintoma da LV⁷, sendo que a maioria da população apresenta infecção por *Leishmania*, sem sintomas ou sinais da mesma e apenas um pequeno percentual (5 a 10%) evolui com doença plenamente manifesta. A ocorrência dessa disparidade clínica está relacionada com a resposta imune do hospedeiro humano, pois utilizando-se marcadores de resposta imune celular e humoral é possível definirmos perfis clínico-imunológico de polo de resistência ou de susceptibilidade⁸. Crescente et al⁹ utilizando o teste de Montenegro e quantificação de anticorpos anti-*Leishmania*, através de imunofluorescência indireta (IFI), conseguiram definir cinco perfis: 1) Infecção assintomática, caracterizada por teste de Montenegro positivo e IFI negativa; 2) Infecção resistente subclínica,

caracterizada por teste de Montenegro positivo e IFI positiva; 3) Infecção inicial indeterminada, caracterizada por teste de Montenegro negativo e IFI positiva; 4) Infecção sintomática, caracterizada por manifestações clássica de LV, teste de Montenegro negativo e IFI positiva; 5) Infecção oligossintomática subclínica, caracterizada por teste de Montenegro negativo e IFI positiva e discretos sinais de doença ativa. Além da caracterização dos polos de resistência e de susceptibilidade através de teste de Montenegro e IFI, outros marcadores biológicos podem ser usados para definir o perfil de resistência, pois em pacientes assintomáticos e infectados por *Leishmania infantum* observa-se título elevados de IL-2, sendo este um possível bom marcador biológico para determinar a resistência à infecção, visto que esses pacientes não desenvolvem manifestação clínica da LV¹⁰

Imunopatogenia da LV

Uma vez que o hospedeiro vertebrado não consegue conter a infecção e a doença se manifesta clinicamente, eventos imunopatogênicos acontecem principalmente nos órgãos ricos em células do sistema fagocítico mononuclear, havendo alterações em baço, fígado, medula óssea e linfonodos¹¹. Na medula óssea, esse comprometimento se traduz por desvio na produção de diferentes tipos celulares, podendo haver diminuição da produção de hemácias (anemia), leucócitos (leucopenia) e plaquetas (plaquetopenia). Ao mesmo tempo há hiperplasia e hipertrofia das células do sistema fagocítico em baço, fígado e linfonodos^{11,12}. Concomitante a esses eventos imunopatogênicos, observa-se comprometimento do sistema imune, pois durante a fase ativa da doença encontra-se uma imunossupressão antígeno específica, mensurada por ausência de proliferação de células T frente a antígenos de *Leishmania* e também por negatividade do teste de Montenegro, que é indicador de resposta celular^{11,13}. Associado ao fenômeno de imunossupressão antígeno-específica, observa-se que na fase ativa da LV há ativação imune sistêmica, caracterizada por ativação policlonal de células B, definida por hipergamaglobulinemia e também ocorre ativação de policlonal de células T, definida pela produção de elevados níveis de citocinas pro-inflamatórias, caracterizando uma síndrome inflamatória sistêmica^{11,14}. Um fato extremamente interessante, é que após a cura clínica da LV,

estes eventos imunopatogênicos são plenamente reversíveis (Figura 1).

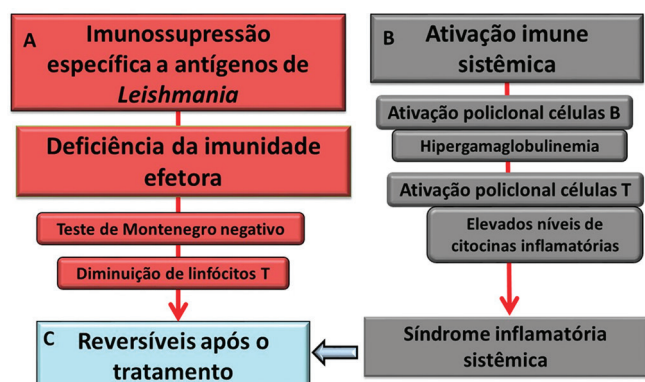


Figura 1. Representação esquemática da imunopatogenia que ocorre durante a leishmaniose visceral ativa. A) Imunossupressão antígeno-específica (definida por teste de Montenegro negativo, ausência de resposta proliferativa de células T a antígenos de *Leishmania*). B) Ativação policlonal de linfócitos B (hipergamaglobulinemia) e ativação de linfócitos T (elevados níveis de citocinas inflamatórias) caracterizando síndrome inflamatória sistêmica. C) reversão do processo após resposta terapêutica para leishmaniose visceral. Gentilmente cedido por Dra. Alda Maria da Cruz, -Instituto Oswaldo Fiocruz-Fiocruz, RJ.

Diversidade clínica na infecção por *Leishmania infantum*

Como já descrito anteriormente, a manifestação da LV depende da resposta do hospedeiro. Classicamente, definem-se três formas clínicas: 1) Assintomáticos, caracterizados somente por infecção sem sintomatologia; 2) Oligossintomáticos, caracterizados por manifestações clínicas de pequena monta e 3) Sintomáticos, caracterizados por hepatoesplenomegalia (Figura 2A), febre^{1,8,9}. Estes sinais e sintomas da forma clínica plenamente manifesta são o resultado dos eventos imunopatogênicos, em que há acometimento de baço, fígado e medula óssea. Concomitante a estes achados clínicos observa-se alterações laboratoriais traduzidas por hipergamaglobulinemia, com hipoalbuminemia e pancitopenia¹⁴. Outras formas clínicas menos usuais da LV podem ser observadas. Uma das mais citadas é a leishmaniose dérmica pós-kalazar (PKDL) secundária a um episódio de LV causada pela *L. donovani* (Figura 2B), que é encontrada principalmente na Índia e Sudão. A manifestação clínica se caracteriza por lesões cutâneas, tipos nodulares ou papulares^{15,16}. Também a infecção por *L. donovani* pode cursar com lesões

cutâneas ulceradas, sem que haja manifestação visceral (Figura 2C), como se observa no Sri Lanka¹⁷. Apesar de classicamente a infecção por *L. infantum* cursar com comprometimento visceral, observa-se em algumas regiões, uma forma cutânea atípica causada por esta espécie, sem que envolvimento visceral, principalmente em alguns países da América Central, como Costa Rica, Honduras, Nicarágua e El Salvador. Esta forma clínica é caracterizada por pequenas lesões nodulares, circunscritas (Figura 2D), acometendo principalmente face e tronco^{18,19}. Afora estas manifestações pouco usuais, pode-se observar também lesões ulceradas por *L. infantum*²⁰. Recentemente, Lindoso et al²¹ descreveram a leishmaniose dérmica para-kala-azar (Figura 2E), caracterizada por manifestação cutânea, tipo pápulas e máculas, associada a manifestação visceral.



Figura 2. Diversidade de apresentação clínica de leishmaniose, causada por espécies viscerotrópicas. 2A) Leishmaniose visceral, forma plenamente manifesta, com hepatoesplenomegalia evidente, causada por *Leishmania infantum* (Fotografia gentilmente cedida por Dr. Igor Thiago Borges de Queiroz e Silva, Universidade Potiguar, RN, Brasil). 2B) Leishmaniose dérmica pós-kalazar (PKDL), causada por *Leishmania donovani* (Obtida do atlas de PKDL-OMS. ID: 265044 Permission authorization for WHO copyrighted material). 2C) Leishmaniose cutânea ulcerada, causada por *Leishmania donovani*, Sri Lanka (Fotografia gentilmente cedida por Dra. Shalindra Ranasinghe-Department of Parasitology, Faculty of Medical Sciences, University of Sri Jayewardenepura). 2D) Leishmaniose cutânea atípica causada por *Leishmania infantum* (Fotografia gentilmente cedida pela Dra. Ana Nilce S. Maia Elkhoury (OPAS-OMS). 2E) Leishmaniose dérmica para-kala-azar, causada por *Leishmania infantum* (Fotografia pertencente ao acervo do autor: José Angelo Lauletta Lindoso).

Em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a leishmaniose visceral pode se apresentar com a forma clínica plenamente manifesta (hepatoesplenomegalia febril), porém outras manifestações são mais prevalentes nesta população, destacando-se a tosse e diarreia, pouco comum em pacientes sem infecção pelo HIV²²⁻²⁴. Também em pacientes coinfectados (HIV-*Leishmania*) pode-se encontrar manifestações completamente esdrúxulas, tal como: lesão em esôfago, comprometimento de pleura pulmonar ou também lesão intestinal²⁵.

Letalidade e recidiva na Leishmaniose visceral

A LV plenamente manifesta se não tratada apresenta letalidade próxima a 100%, entretanto o tratamento específico reduz muito o risco de morte, porém mesmo em pacientes tratados observa-se uma letalidade variável, em decorrência de fatores relacionados ao hospedeiro ou em decorrência de dificuldade de diagnóstico e retardo no início da terapêutica anti-leishmania²⁶. A letalidade por LV no Brasil é em torno de 7%, porém em alguns estados essa letalidade é menor ou maior. Em pacientes com infecção associada ao HIV, a letalidade é quase o dobro daquela observada em pacientes sem infecção pelo HIV^{26,27}. Alguns fatores já foram descritos como preditores de morte por LV, destacando-se: aumento de bilirrubina, anemia severa, presença de infecção bacteriana concomitante, manifestações hemorrágicas, diarreia, anormalidades cardíacas²⁶. Também infecção pelo HIV, idade menor de 5 anos e maior de 50 anos, neutropenia severa e dispneia são fatores realcioandos ao desfecho desfavorável²⁷. O manuseio adequado de pacientes com LV e identificação precoce de fatores relacionados ao óbito por LV faz com que haja diminuição na letalidade. Um modelo de prognóstico de LV foi criado com intuito de definir, quais pacientes tem maior probabilidade de evoluírem com desfecho desfavorável²⁸. Este modelo de prognóstico se baseia em critérios demográficos (idade), clínicos (manifestações clínicas) e alterações laboratoriais. Uma pontuação maior ou igual a 4 levando-se em consideração somente critérios demográficos e clínicos indica que o pacientes tem maior risco de morrer por LV e quando alcança pontuação maior ou igual a 6 pelos critérios demográficos, clínicos

e laboratoriais também apresenta maior risco de morte²⁸.

Outro ponto a se considerar na evolução da LV é o risco de falha terapêutica. A recidiva na população geral, sem infecção pelo HIV é em torno de 3%, entretanto em pacientes coinfectados (HIV-LV) a recidiva é bastante elevada, podendo ser de 17% ou mais. Em pacientes coinfectados (HIV-LV), alguns fatores já foram descritos como preditores de falha terapêutica, dentre os quais se destaca: 1) Contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 100 células/mm³; recuperação insuficiente da contagem de linfócitos TCD4+ após o tratamento da LV, episódios prévios de LV²⁹.

Tratamento da Leishmaniose Visceral

O tratamento da LV se baseia no uso de medicamentos que tem ação sobre o parasito ou ainda que tenha ação imunomodulatória. Destacam-se três medicamentos atualmente usados no tratamento da LV, sendo que os mesmos apresentam resposta adequada dependendo da espécie de *Leishmania* e da apresentação clínica^{11,14}.

Um dos mais antigos medicamentos utilizados é antimonial pentavalente, que apresenta duas formulações: N-metil glucamina e estibogluconato de sódio. Estes antimoniais são metias pesados e seu mecanismo de ação não está bem definido, podendo atuar na inibição da via de glicosilação do parasito. Os antimoniais são utilizados somente por via sistêmica (intravenosa ou intramuscular) na dose de 20 mg/kg/dia do antimônio, por 28 dias e apresenta toxicidade elevada, sendo que cardiotoxicidade é o efeito adverso mais severo e relacionado com morte. Outro medicamento utilizado é anfotericina B, seja na sua formulação deoxicolato, com na sua formulação lipossomal. Este antibiótico poliênico atua na membrana do parasito e é um dos mais potentes medicamentos utilizados no tratamento da LV. É usado somente por via sistêmica (endovenosa), na dose total de 20 a 21 mg/kg. A formulação deoxicolato apresenta como principal toxicidade, a alteração da função renal^{11,14}. Recentemente, um estudo conduzido no Brasil, avaliou a eficácia e segurança do tratamento da LV, utilizando antimoniato de meglumina, anfotericina B deoxicolato e anfotericina B lipossomal. Claramente esse estudo observou inicialmente alta taxa de efeitos adversos no

grupo de pacientes tratados com anfotericina B deoxicolato, sendo necessária a interrupção deste grupo do estudo. Ao final do estudo, os autores observaram que os grupos tratados com anfotericina B lipossomal ou antimoniato de meglumina apresentaram cura clínica semelhante após 6 meses de acompanhamento, no entanto o grupo tratado com anfotericina B lipossomal apresentou menos efeitos adversos³⁰. Avaliando-se o desfecho dos pacientes com diagnóstico de LV, no estado de São Paulo e tratados com os mesmos medicamentos, observou-se que o grupo tratado com anfotericina B deoxicolato apresentou maior letalidade. Estes achados deram suporte ao programa de controle de LV do Ministério da Saúde do Brasil de não mais recomendar o uso da anfotericina B deoxicolato no tratamento da LV.

Outro medicamento que vem usado no tratamento da LV, é a miltefosina, que inicialmente foi descrito com antitumoral, mas posteriormente foi observado que o mesmo tinha ação antiparasitária. Este medicamento é usado principalmente no tratamento do calazar indiano, com boa resposta terapêutica¹¹, entretanto estudos preliminares no Brasil mostraram que este medicamento apresenta eficácia inferior ao antimônio pentavalente (dados não publicados) não sendo, portanto, recomendado para o tratamento da LV no Brasil. Em pacientes de grupo especial, sendo principalmente aqueles coinfectados com HIV ou que apresentem imunodeficiência outra, ou transplantados a droga de escolha é anfotericina B lipossomal, porém a dose recomendada é mais elevada (até 40 mg/kg de dose total). Estes grupos específicos de pacientes apresentam maior toxicidade com uso de antimônio, sendo este medicamento não recomendado para tratamento da LV. Nestes grupos a recidiva é frequente e em muitas situações há necessidade de profilaxia secundária, que pode ser feita com antimônio pentavalente, mas principalmente com anfotericina B lipossomal^{14,31,32}. Como se percebe, o arsenal terapêutico para tratamento da LV é bastante restrito, limitando-se a apenas dois medicamentos, no Brasil, por isso a busca por novas opções terapêuticas se faz necessária, sejam aquelas baseadas em compostos líderes, tais como derivados nitro-heterocíclicos³³ ou ainda repondo-se fármacos, tal como buparvacona³⁴, já utilizados no tratamento de outras doenças.

CONCLUSÃO

A LV pode ser causada por duas principais espécies de *Leishmania*, a depender da área geográfica de ocorrência e as manifestações decorrentes da infecção dependem de fatores do parasito e principalmente do hospedeiro. Sendo que fatores de risco são fundamentais para ocorrência da doença e mesmo da manifestação clínica da LV ou relacionados a um desfecho desfavorável. As manifestações clínicas e os desfechos da doença são dependentes ainda da resposta imune do hospedeiro vertebrado, porém atraso no diagnóstico e consequente retardo do início do tratamento podem ser fatores determinantes de óbito por LV. As manifestações clínicas variam desde forma assintomática, passando pela forma clássica, caracterizada por hepatoesplonomegalia volumosa e febre, havendo até manifestações cutâneas que são denominadas PKDL ou para-kala-azar. O arsenal terapêutico é extremamente restrito e busca por novas opções terapêuticas se faz necessária. Ademais em população de pacientes imunossuprimidos, que constitui um grupo a parte, a LV pode apresentar manifestação clínica não usual, pior resposta ao tratamento e necessidade de profilaxia secundária. Por fim a LV é uma doença tropical negligenciada, em que diversos atores participam da manutenção da transmissão e a qual requer a participação de toda comunidade civil, acadêmica e de governantes para que busquemos opções de controlar a expansão da doença e diminuir a letalidade.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf
2. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the

- WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2010. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44412>
- Argaw D, Mulugeta A, Herrero M, Nombela N, Teklu T, Tefera T et al. Risk factors for visceral Leishmaniasis among residents and migrants in Kafta-Humera, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(11):e2543. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002543>
 - Cerf BJ, Jones TC, Badaro R, Sampaio D, Teixeira R, Johnson WD Jr.. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 1987;156(6):1030-3.
 - Mengesha B, Endris M, Takele Y, Mekonnen K, Tadesse T, Feleke A et al. Prevalence of malnutrition and associated risk factors among adult visceral leishmaniasis patients in Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7:75. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-75>
 - de Araújo VE, Pinheiro LC, Almeida MC, de Menezes FC, Morais MH, Reis IA et al. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(11):e2540. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002540>
 - Badaró R, Jones TC, Lorenço R, Cerf BJ, Sampaio D, Carvalho EM et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis*. 1986;154(4):639-49.
 - Silveira FT, Lainson R, Crescente JA, de Souza AA, Campos MB, Gomes CM et al. A prospective study on the dynamics of the clinical and immunological evolution of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in the Brazilian Amazon region. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(8):529-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.05.002>
 - Crescente JA, Silveira FT, Lainson R, Gomes CM, Laurenti MD, Corbett CE. A cross-sectional study on the clinical and immunological spectrum of human *Leishmania (L.) infantum chagasi* infection in the Brazilian Amazon region. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(12):1250-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.06.010>
 - Ibarra-Meneses AV, Carrillo E, Sánchez C, García-Martínez J, López Lacombe D, San Martín JV et al. Interleukin-2 as a marker for detecting asymptomatic individuals in areas where *Leishmania infantum* is endemic. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(8):739.e1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.021>
 - van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):309-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.005>
 - Saporito L, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C. Visceral leishmaniasis: host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. *Int J Infect Dis*. 2013;17(8):e572-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.024>
 - Goto H, Prianti Md. Immunoactivation and immunopathogeny during active visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(5):241-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652009000500002>
 - Lindoso JAL, Goto H. Leishmaniose visceral. *In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica*. 3 ed. Rio de Janeiro (RJ): Roca; 2016.
 - Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, el-Hassan IM, el-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(2):87-98. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00517-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00517-6)
 - Zijlstra EE. PKDL and other dermal lesions in HIV co-infected patients with Leishmaniasis: review of clinical presentation in relation to immune responses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3258. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003258>
 - Iddawela D, Vithana SMP, Atapattu D, Wijekoon L. Clinical and epidemiological characteristics of cutaneous leishmaniasis in Sri Lanka. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2999-7>
 - Belli A, García D, Palacios X, Rodríguez B, Valle S, Videá E et al. Widespread atypical cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania*

- (*L.*) *chagasi* in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):380-5.
19. Araujo Flores GV, Sandoval Pacheco CM, Tomokane TY, Sosa Ochoa W, Zúniga Valeriano C, Castro Gomes CM et al. Evaluation of regulatory immune response in skin lesions of patients affected by nonulcerated or atypical cutaneous leishmaniasis in Honduras, Central America. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3487591. <https://doi.org/10.1155/2018/3487591>
 20. Lyra MR, Pimentel MIF, Madeira MF, Antonio LF, Lyra JP, Fagundes A et al. First report of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* in an urban area of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(5):451-4. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000500016>
 21. Lindoso JAL, Moreira CHV, Celeste BJ, Oyafuso LKM, Folegatti PM, Zijlstra EE. Para-kala-azar dermal leishmaniasis in a patient in Brazil: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(1):105-7. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0487-2016>
 22. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury AN, Romero GA et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3136. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003136>
 23. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021>
 24. Lindoso JA, Cunha MA, Queiroz IT, Moreira CH. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016;8:147-156. <https://doi.org/10.2147/HIV.S93789>
 25. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):334-59. <https://doi.org/10.1128/CMR.00061-07>
 26. Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso JA. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. *J Trop Med*. 2012;2012:281572. <https://doi.org/10.1155/2012/281572>
 27. Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BWL, Horta MAP, da Silva ES et al. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2982. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002982>
 28. Costa DL, Rocha RL, Chaves EB, Batista VG, Costa HL, Costa CH. Predicting death from kala-azar: construction, development, and validation of a score set and accompanying software. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):728-40. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2016>
 29. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1153. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001153>
 30. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, de Almeida RP, de Melo EV, de Carvalho SFG et al; Collaborative LVBrasil Group. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(6):e0005706. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005706>
 31. Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça AL, Patrocínio A, Assunção LS, de Faria SR et al. Leishmania-HIV coinfection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2816. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002816>
 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção

- Leishmania-HIV. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_pacientes_leishmania.pdf
33. Petri e Silva SC, Palace-Berl F, Tavares LC, Soares SR, Lindoso JA. Effects of nitro-heterocyclic derivatives against *Leishmania (Leishmania) infantum* promastigotes and intracellular amastigotes. *Exp Parasitol*. 2016;163:68-75. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.01.007>
34. da Costa-Silva TA, Galisteo AJ Jr, Lindoso JA, Barbosa LR, Tempone AG. Nanoliposomal buparvaquone immunomodulates *Leishmania infantum*-infected macrophages and is highly effective in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02297-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02297-16>