

Concomitância de leishmanioses e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos

Concurrent leishmaniasis and human immunodeficiency virus infection: a study of four cases

Aercio Sebastião Borges, Alcyone Artioli Machado, Marcelo Simão Ferreira, José Fernando de Castro Figueiredo, Gilson F. Silva, Sérgio Cimerman, Hélio A. Bacha e Maria Cecília L. Teixeira

Resumo São apresentados quatro casos de leishmaniose em pacientes com SIDA, sendo dois de leishmaniose visceral e dois com forma cutâneo-mucosa. Lesões cutâneas e de mucosa oral, disseminadas, estavam presentes nos pacientes com a forma tegumentar da doença. Febre prolongada, hepatoesplenomegalia e pancitopenia foram as manifestações principais da forma visceral. A contagem de linfócitos T CD4+ era baixa em todos os casos. A pesquisa de leishmanias foi positiva no aspirado de medula óssea e na biópsia de lesões cutâneas e mucosas. Os pacientes responderam ao tratamento com antimoniais pentavalentes e com a anfotericina B. Poucos casos de coinfeção leishmaniose e HIV têm sido descritos em nosso meio. Apesar da ampla expansão de ambas, até agora suas áreas de distribuição geográfica teve pouca superposição. Os autores recomendam a inclusão desta parasitose no diagnóstico diferencial das doenças oportunistas que acometem indivíduos com SIDA.

Palavras-chaves: HIV. Leishmanioses. Coinfeção. Antimoniais.

Abstract Few cases of concurrent leishmaniasis and HIV infection have been reported in Brazil, despite both infections being in expansion. Two cases of visceral leishmaniasis and two cases of mucocutaneous leishmaniasis are discussed. Disseminated skin and oral lesions were found in the patients with the cutaneous form of the disease. Prolonged fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia were the main manifestations of the visceral form. The CD4 T lymphocyte count was low in all cases. Direct examination of bone marrow aspirate for leishmania and biopsy of cutaneous lesions are the techniques of choice to confirm diagnosis. Pentavalent antimonials and amphotericin B are preferred drugs for the treatment of leishmaniasis, including patients with AIDS. The authors recommend the inclusion of this parasitosis in the differential diagnosis of opportunistic diseases in patients with AIDS.

Key-words: HIV. Leishmaniasis. Co-infection. Antimonials.

Mais de 25 espécies de leishmanias são patogênicas para o homem e aproximadamente 350 milhões de pessoas vivem em áreas onde ocorre transmissão ativa desta infecção², com uma incidência anual de 600.000 casos²².

A Organização Mundial da Saúde estima que mais de 30 milhões de pessoas, através do

mundo, estejam infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), e que, pelo menos um terço desta população vive em áreas endêmicas de leishmaniose^{22 32}.

A partir da década de 80, casos de coinfeção HIV e leishmaniose visceral passaram a ser descritos em várias partes da Europa,

Disciplina de Moléstias Infeciosas e Tropicais do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Disciplina de Moléstias Infeciosas e Parasitárias do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP e Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Aercio Sebastião Borges. R. Niterói 1465, Bairro Brasil, 38406-017 Uberlândia, MG, Brasil. Tel: 55 34 232-4054; Fax: 55 34 218-2349.

Recebido para publicação em 9/12/98.

particularmente na Espanha, Itália e sul da França^{17 27}. Nestas regiões concentram-se, até o momento, o maior número de doentes descritos desta associação, que hoje ultrapassa 1.000 casos. Estima-se que nestas áreas, entre 25 e 70% dos adultos com leishmaniose visceral estejam infectados pelo HIV, sendo proposta, por alguns autores, a inclusão desta entidade, na sua forma disseminada, na lista de infecções oportunistas, sugestivas do diagnóstico de SIDA^{13 19}.

A maioria dos estudos descritos na literatura refere-se à associação HIV e leishmaniose visceral, havendo escassas publicações relatando casos da coinfeção HIV e leishmaniose tegumentar^{4 8 9 28 29 33}.

Diante do elevado número de casos anuais de leishmaniose tegumentar e visceral encontrados no Brasil, era esperado que ocorresse percentual maior de associação entre as infecções pelo HIV e *Leishmania*. Até o ano de 1997, cerca de 10 casos de leishmaniose visceral e pouco mais de 20 casos da forma tegumentar foram publicados ou sumariados em anais de congressos e simpósios^{11 21 25 31}.

Este trabalho tem por objetivo descrever quatro casos desta coinfeção, sendo dois da forma visceral e dois da forma tegumentar, e discutir, em detalhes, as feições clínicas e laboratoriais destes pacientes.

RELATO DOS CASOS

Caso 1. Paciente de 28 anos, masculino, faiodérmico, natural de Caiacó (RN), procedente de Uberlândia, MG. A doença teve início há 6 meses com quadro de febre não aferida, contínua, com vários picos diários, associados a calafrios, perda de peso, queda do estado geral, artralguas e diarreia, com fezes líquidas, sem sangue ou pus. Sabia ser anti-HIV positivo há 4 meses (técnica ELISA em duas amostras). O exame físico mostrou intensa palidez cutânea e de mucosas, emagrecimento acentuado e a palpação abdominal revelou hepatomegalia de 4cm do rebordo costal direito e baço palpável até a nível da cicatriz umbilical, endurecido e não doloroso. A avaliação laboratorial evidenciou pancitopenia (hemoglobina (Hb) de 5,5g%, leucócitos de 1500 céls/mm³ e plaquetas de 108.000/mm³), discreto aumento das aminotransferases, elevação das globulinas (6,5g%) e a contagem de linfócitos T CD4+ foi de 218 células/mm³. O mielograma demonstrou grande quantidade de amastigotas do gênero *Leishmania* intra e extracelulares. Inicialmente, o paciente foi tratado com antimoniato de N-metil glucamina (Glucantine®) na dose de 20mg/kg/dia endovenoso, tendo tido inicialmente excelente resposta, com melhora da febre e do estado geral. A droga, entretanto, teve que ser suspensa no décimo dia de tratamento, devido a elevações progressivas da amilase sérica. Foi introduzido, então, anfotericina B na dose de 0,7mg/kg/dia, administrada até uma dose total de 1200mg. Houve involução progressiva da hepatoesplenomegalia, desaparecimento da febre e normalização das alterações bioquímicas e hematológicas. Durante a evolução, desenvolveu derrame pleural a esquerda, com características exsudativas, tendo a biópsia pleural diagnosticado

inflamação crônica granulomatosa, compatível com tuberculose, que foi tratada com esquema triplice habitual, por um período de 9 meses. Avaliado 2 anos após o tratamento, encontrava-se bem, sem sinais de recidiva da leishmaniose ou da tuberculose.

Caso 2. Paciente de 22 anos, masculino, lavrador, usuário de drogas ilícitas endovenosas, natural da Bahia e procedente de São Paulo. Procurou o hospital referindo dor abdominal, febre (38°C-39°C) e diarreia há 20 dias. Relatava, ainda, aumento do volume dos gânglios periféricos e do abdome e emagrecimento progressivo. Referia tabagismo e etilismo crônicos. Ao exame físico, foram observados palidez cutâneo-mucosa, micropoliadenopatia generalizada, abdome tenso, doloroso, com fígado a 10cm do rebordo costal direito (RCD) e baço a 8cm do rebordo costal esquerdo (RCE). O hemograma revelou pancitopenia, com leucócitos de 1.400/mm³, Hb de 8,1g% e plaquetas de 65.000/mm³. A albumina sérica era de 1,9g/dl, com proteínas totais de 6,9g/dl e gamaglobulinas de 3,6g/dl; bilirrubinas totais de 2,3mg/dl, com direta de 0,7mg/dl; fosfatase alcalina de 1410U/L, gamaglutamilttranspeptidase de 107U/L, AST de 215U/L, ALT de 107U/L. Exames sorológicos foram negativos para o vírus da hepatite B e positivos para doença de Chagas; os testes anti-HIV pelos métodos imunoenzimático (ELISA) e aglutinação em látex revelaram-se positivos. A contagem de linfócitos T CD4+ foi de 36 células/mm³. A ultrassonografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia e adenomegalia, confirmados pela tomografia computadorizada. A punção de medula óssea revelou celularidade normal e ausência de parasitas. Nos dias subseqüentes, o paciente apresentou piora

clínica, sendo diagnosticado pneumonia bilateral. Foi introduzido tratamento empírico para tuberculose e antibioticoterapia de amplo espectro. Após 46 dias de tratamento, não havendo melhora clínica, o paciente foi submetido à laparotomia exploradora. A análise histopatológica de fragmentos dos gânglios mesentéricos e do fígado revelou linfadenite reacional com involução dos centros germinativos e histiocitose sinusal, compatíveis com a infecção pelo HIV e hepatite aguda de causa indefinida. Nesta época foi solicitada nova pesquisa de *Leishmania* na medula óssea e revisando a pesquisa anterior, foi observada a presença de raras amastigotas no citoplasma de macrófagos, compatíveis com *Leishmania sp.* Foram, então, suspensos os medicamentos e introduzido o antimoniató de N-metil-glucamina (Glucantime®), na dose de 20mg/kg/dia, endovenoso, por 20 dias. Após o terceiro dia de tratamento, o paciente apresentou melhora clínica progressiva, tornando-se afebril. Houve redução da circunferência abdominal e da hepatoesplenomegalia e normalização dos valores hematimétricos. No final do tratamento, foi instituído terapêutica de manutenção com anfotericina B (50mg/semana).

Caso 3. Paciente de 44 anos, masculino, lavrador, natural de Minas Gerais e procedente de Santa Rosa do Viterbo, SP. Procurou o hospital referindo odinofagia e disfagia progressivas há 6 meses, associadas à tosse com expectoração, febre noturna, hiporexia, astenia e emagrecimento. Após quatro meses do início dos sintomas, surgiram lesão ulcerada, infiltrativa, em aleta nasal direita, lesão vegetante em palato mole e micropoliadenopatia generalizada. Os exames laboratoriais mostraram glóbulos brancos de $5.800/\text{mm}^3$, Hb de 10,3g%, plaquetas de 168.000 e velocidade de hemossedimentação (VHS) de 56mm/h, proteínas totais de 7,2g/dl, albumina de 3,2g/dl e gamaglobulina de 2,8g/dl. A reação de contraímunoeletroforese para fungos mostrou título de 1:2 apenas para paracoccidiodomicose. O estudo histopatológico de fragmento da lesão do palato mole mostrou a presença de material necrofibrinoleucocitário com inúmeras colônias de bactérias. Diante destes resultados foi iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim. Três meses depois, o paciente retorna ao hospital referindo piora dos sintomas iniciais, sendo observado o surgimento de novas lesões ulceradas na mucosa oral e lesões nodulares, lenticulares e numulares, tipo sarcoídicas, algumas com ulcerações, em face, tronco e

membros. O fígado e o baço estavam discretamente aumentados de tamanho. O paciente foi, então, reinternado e novos exames realizados mostraram alterações das funções hepática e renal, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. O exame parasitológico das fezes revelou a presença de larvas de *Strongyloides stercoralis*. A pesquisa de anticorpos anti-HIV (ELISA e aglutinação em látex) foi positiva. Os níveis de linfócitos T CD4+ eram de 250 células/mm³. A análise histopatológica de nova biópsia das lesões de palato e pele mostrou a presença de numerosas formas de amastigotas de *Leishmania*. Iniciado tratamento com antimoniató de N-metilglucamina, na dose de 20mg/kg/dia, endovenoso, por 20 dias. Após 12 dias de terapêutica, as lesões de pele começaram a regredir, acompanhadas de involução das lesões mucosas e melhora da disfagia e odinofagia. O paciente foi submetido a um segundo ciclo de tratamento por 20 dias, em regime ambulatorial, evoluindo com regressão completa das lesões.

Caso 4. Paciente de 36 anos, sexo masculino, homossexual promíscuo, procedente de São Paulo. Admitido no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, com queixa de há sete meses apresentar lesões ulceradas em região maleolar direita, lesões pustulosas disseminadas em tórax e lesão abscedada em região supra-orbitária direita, acompanhadas de sintomas inespecíficos, tais como anorexia, queda do estado geral, febre não aferida e emagrecimento de cerca de 6kg. Há dois anos foi tratado de tuberculose pulmonar e há três meses diagnosticado infecção pelo citomegalovírus em esôfago, através de exame endoscópico e histopatológico. Ao exame físico, regular estado geral, com intensa palidez cutâneo-mucosa, febril (39°C) e fígado a 3cm do RCD. O exame da cavidade oral mostrava placas esbranquiçadas, compatíveis com candidíase. A avaliação laboratorial revelou, ao hemograma, 5.300 leucócitos/mm³, Hb de 9,9 g% e 200.000 plaquetas. O teste ELISA para anti-HIV foi positivo em duas amostras consecutivas. A contagem de linfócitos T CD4+ era de 89 células/mm³. Foi realizado biópsia da lesão maleolar, que evidenciou formas amastigotas de *Leishmania*. O paciente recebeu tratamento com anfotericina B, substituída posteriormente por itraconazol na dose de 400mg/dia e alopurinol 20mg/kg/dia, devido ao desenvolvimento de insuficiência renal. Houve melhora lenta, porém progressiva das lesões cutâneas, sem recidivas posteriores.

DISCUSSÃO

As leishmanioses se estendem, em nosso país, por extensas áreas das regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro Oeste. Enquanto a forma tegumentar é mais amplamente distribuída por quase todos os estados da nação, a forma visceral apresenta distribuição mais restrita às áreas do Nordeste e Sudeste do país^{20,23}. Apesar da ampla expansão da doença nos últimos anos, poucos casos destas parasitoses têm sido descritos, em nosso meio, associados à SIDA^{11,21,25,31}. A raridade destes pacientes coinfectados deve-se, provavelmente, ao fato de que a SIDA é uma doença ainda predominantemente urbana no Brasil e as leishmanioses de ocorrência rural, apesar dos recentes surtos urbanos de calazar ocorridos nas cidades de Terezina, São Luis e Natal²⁰.

Em outros países, onde as leishmanioses são endêmicas, tais como Espanha e Itália, estas enfermidades tem-se apresentado como doenças oportunistas em indivíduos infectados pelo HIV. Sugere-se, inclusive, como já referido antes, à semelhança do que ocorre com outras doenças parasitárias como a toxoplasmose e a doença de Chagas, que as leishmanioses, particularmente a forma visceral, sejam incluídas como indicativas de SIDA, em áreas endêmicas^{13,19}.

A maioria dos casos de coinfecção leishmaniose e HIV, observados na Europa, ocorreu em viciados em drogas injetáveis. Diversos trabalhos da literatura sugerem a possibilidade de transmissão inter-humana desta protozoose através de contato com seringas contaminadas com sangue infectado pelas leishmânias. De fato, este ciclo alternativo do parasita entre os viciados em drogas é possível, uma vez que mais de 50% dos pacientes coinfectados mostram a presença de amastigotas nos monócitos do sangue periférico^{2,22}.

Outro aspecto interessante é que diversas espécies de *Leishmania* podem causar doença em pacientes com SIDA, incluindo espécies flageladas, parasitas de animais inferiores, nunca antes descritas no homem^{2,10,16}, além de cepas predominantemente dermatrópicas, tal qual a *L. brasiliensis*, poderem visceralizar em pacientes imunocomprometidos pelo HIV¹⁴. Clinicamente os casos de leishmaniose associados à SIDA podem demonstrar aspectos inusitados, com localizações dos parasitas em órgãos que raramente são acometidos na evolução das leishmanioses em pessoas HIV negativas, tais como o esôfago,

estômago, reto, pulmões, adrenais, miocárdio e, até mesmo, no sistema nervoso central^{1,27}. Lesões cutâneas disseminadas, à semelhança do que ocorreu em dois dos nossos pacientes, também já foram observados por outros autores na literatura^{3,8}. Os dois casos de forma visceral por nós relatados, demonstraram quadro clínico e laboratorial muito similar ao visto em pacientes HIV negativos, com febre prolongada, perda de peso, hepatoesplenomegalia e pancitopenia ao hemograma.

O diagnóstico é por vezes difícil, uma vez que, entre nós, as leishmanioses têm sido raramente diagnosticadas em doentes com SIDA. Lesões ulceradas e infiltrativas, disseminadas, em pele e mucosas e hepatoesplenomegalia febril são, em indivíduos HIV positivos, comumente devidas, em nosso meio, a outras doenças oportunistas tais como a histoplasmose disseminada⁵, a tuberculose miliar⁶ ou a paracoccidiodomicose^{13,14}. A procedência de áreas endêmicas e a história de úlceras cutâneas indolentes no passado podem trazer o diagnóstico à lembrança. A pesquisa de leishmanias na medula óssea ou no aspirado esplênico e a biópsia de lesões cutâneas ainda constituem as formas mais adequadas de se confirmar o diagnóstico destas protozooses^{2,27}. Estes métodos também são adequados para se detectar a presença de *Histoplasma capsulatum* ou de micobactérias, desde que colorações adequadas (Grocott, Ziehl-Nielsen) sejam incorporadas ao exame do material a ser avaliado (medula óssea, raspado de lesão cutânea ou mucosa, etc). Técnicas de hemoculturas têm sido muito utilizadas nestes pacientes com a forma visceral da doença, visto que as leishmânias estão frequentemente presentes nos monócitos do sangue periférico^{2,15,18}. Reações sorológicas podem produzir resultados falso negativos, provavelmente devido a uma alteração na apresentação de antígenos pelo macrófagos ou por desequilíbrio na cooperação entre linfócitos T e B^{2,12,27}. Técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), quando disponíveis, podem ser de grande valor diagnóstico^{2,22}.

Embora não possamos afastar a possibilidade de que os casos de leishmaniose, aqui descritos, tenham decorrido de infecções primárias que se disseminaram em decorrência da imunossupressão induzida pelo HIV, provavelmente resultaram de reativações de infecções latentes, ocorridas no passado^{2,22}. Este último mecanismo tem sido

responsabilizado pelo aumento exponencial do número de casos de coinfeção nos países mediterrâneos, embora entre os viciados em drogas injetáveis, como já referido, a infecção parece resultar, primariamente, da aquisição de leishmânias por agulhas e seringas contaminadas com sangue contendo os protozoários²². O caso número 1, aqui descrito, era usuário de drogas injetáveis e procedente de área reconhecidamente endêmica de leishmaniose visceral (Rio Grande do Norte), sendo, portanto, difícil determinar o mecanismo pelo qual a doença se originou.

A reativação tende a ocorrer mais comumente quando a contagem de células T CD4 cai abaixo de 200 células/mm³, à semelhança do que ocorre com outras infecções oportunistas na SIDA. Todos os casos aqui descritos tinham baixas títulos de células T CD4 e, portanto, com predisposição para reativação de infecções latentes^{2 17 22 27}.

Os antimoniais pentavalentes (antimoniato de N-metilglucamina) têm permanecido como drogas de eleição nas leishmanioses, mesmo nos pacientes coinfectados pelo HIV^{2 12 17 22}. A dose recomendada pela Organização Mundial da Saúde é de 20mg/kg/dia, por um tempo de 20 a 30 dias³². Vários estudos da literatura têm demonstrado um índice de falha terapêutica, com este esquema, em até 50% dos casos¹⁷. Reações tóxicas tem sido relatadas por vários autores, incluindo pancreatite aguda², provavelmente desenvolvida pelo nosso primeiro paciente, ao fazer uso da medicação por 10 dias. A resposta terapêutica à anfotericina B tem sido eficaz em até 100% dos casos, em algumas séries¹², embora recidivas possam ocorrer após

suspensão da mesma. Outras drogas tais como a pentamidina, o alopurinol, a aminosidina e os derivados azólicos já foram utilizados, isoladamente ou em combinação, em casos esporádicos de coinfeção *Leishmania* e HIV, com resultados variáveis^{6 24}. A anfotericina B lipossomal parece ser uma alternativa no tratamento das leishmanioses, por sua excelente tolerância e eficácia, sendo, entretanto, a experiência com esta droga em pacientes HIV positivos ainda escassa³⁰. O elevado índice de recidivas, até 90% em 1 ano, observado em pacientes coinfectados, após o primeiro curso de tratamento, levou diversos autores a propor esquemas terapêuticos de manutenção com diversas drogas. Assim, o uso de pentamidina na dose de 4mg/kg a cada 3 ou 4 semanas, anfotericina B na dose de 50mg/semana ou mesmo o antimoniato de N-metilglucamina, na dose preconizada, a cada 4 semanas, parece conferir um índice de proteção contra recidivas em cerca de 90% dos pacientes^{2 17 26}.

A mortalidade destes doentes, mesmo adequadamente tratados, é elevada, podendo chegar até a 25% dos casos, durante o mês que se segue ao final da terapêutica¹².

Portanto, é importante chamarmos a atenção dos médicos e outros profissionais de saúde, particularmente daqueles que trabalham em áreas endêmicas de leishmaniose, para a ocorrência de casos de coinfeção HIV-*Leishmania*, uma vez que nos próximos anos é possível que haja um aumento progressivo do número de casos desta associação, à medida que a SIDA atinja as pequenas localidades e as zonas rurais do nosso país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the spanish example. *Parasitology Today* 10:160-163, 1994.
2. Alvar J, Canavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, Molina R, Moreno J. *Leishmania* and Human Immunodeficiency Virus coinfection: the first 10 years. *Clinical Microbiology Reviews* 10:298-318, 1997.
3. Belda-Mira A, Diaz SF, Martines GB, Gonzalvo-Bellevier E, Anton-Crispo V, Redon-Mas Junior. Visceral leishmaniasis and AIDS. Report of 2 cases with cutaneous dissemination. *Annals of Internal Medicine* 11:398-400, 1994.
4. Berhe N, Hailu A and Gemetchu T. Human immunodeficiency virus and recurrence of cutaneous leishmaniasis long after healed localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopsica*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 89:400-401, 1995.
5. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MTA, Nishioka SA, Rocha A. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30:119-124, 1997.
6. Castro C, Macêdo V, Silva-Vergara M L, Cuba C, Silveira CA, Carvalho E, Masden P. Eficácia do sulfato de aminosidina na leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente. Relato de Caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28:273-277, 1995.
7. Cimerman S, Gomes MCO. AIDS associada à leishmaniose cutaneomucosa. Relato de caso. *Jornal Brasileiro de Medicina* 65:212-213, 1993.

8. Coura JR, Galvão-Castro B, Grimaldi Jr G. Disseminated american cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 8:581-582, 1987.
9. Cunha RMC, Hallack HÁ, Castañon MCMN. Leishmaniose tegumentar difusa em paciente infectado pelo HIV: relato de um caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 24 (supl I):109-110, 1991.
10. Da-Cruz AM, Machado ES, Meneses JÁ, Titpwtsh MS, Coutinho SG. Cellular and humoral immune responses of a patient with american cutaneous leishmaniasis and AIDS. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 86:511-512, 1992.
11. Dedet JP, Roche R, Pratlong F, Cales-Quist D, Jouannelle J, Benichou JC, Huerre M. Diffuse cutaneous infection caused by a presumed monoxenous trypanosomatid in a patient with HIV. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87:644-646, 1995.
12. Ferreira MS. A síndrome da imunodeficiência humana e as doenças endêmicas no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29:531-535, 1996.
13. Gallardo JA, Pineda JA, Macias J, Torronteras R, Lissen E. Specificity of a commercial indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with HIV-1. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 90:383, 1996.
14. Goldani LZ, Martinez R, Landell GA, Machado AA, Coutinho V. Paracoccidioidomycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Mycopathologia* 105:71-74, 1989.
15. Goldani LZ, Coelho ICB, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis and AIDS – Letter to the editors. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 23:393, 1991.
16. Gradoni L, Pizzuti R, Scalone A, Russo M, Gramiccia M, di Martino L, Pempinello R, Gaeta GB. Recrudescence of visceral leishmaniasis unrelated to HIV infection in the Campania region of Italy. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 90:234-235, 1996.
17. Hernández DE, Rodríguez N, Wessolovsky M, Convit J. Visceral leishmaniasis due to a *Leishmania* variant that shares kinetoplast DNA sequences with *Leishmania brasiliensis* and *Leishmania mexicana* in a patient infected with human immunodeficiency virus: identification of the *Leishmania* species with the use of the polymerase chain reaction. *Clinical Infectious Diseases* 21:701-702, 1995.
18. Izri MA, Deniau M, Briere C, Riere C, Rivollet D, Petithory JC, Houin R, Rousset J J. Leishmaniasis in AIDS patients: results of leukotoconcentration, a fast biological method of diagnosis. *WHO* 74:91-93, 1996.
19. Jimenez MI, Lópes-Vélez R, Molina R, Cañavate C, Alvar J. HIV coinfection with a currently non-pathogenic flagellate. *Lancet* 347:264-265, 1996.
20. Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, Polo R, Verdejo J, Jiménez MI, Martínéz P, Martínéz ML, González-Lahos JM. Visceral Leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16:898-903, 1997.
21. Martinez P, de la Veja E, Laguna F, Soriano V, Puente S, Moreno V, Sentchordi M J, Garcia-Aguado C. Diagnosis of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals using peripheral blood smears. *AIDS* 7:227-230, 1993.
22. Mattos M, Caiza A, Fernandes O, Gonçalves AJS, Pirmez C, Sousa CSF, Oliveira-Neto MP. American cutaneous leishmaniasis associated with HIV infection: report of four cases. *Journal European Academ Dermatol Venereol* 10:218-225, 1998.
23. Medrano FJ, Hernandez-Quero J, Jimenez E, Pineda JA, Rivero A, Sanchez-Quijano A, Velez ID, Viciano P, Castillo R, Reyes MJ, Carvajal F, Leal M, Lissen E. Visceral leishmaniasis in HIV-1 infected individuals: a common opportunistic infection in Spain. *AIDS* 6:1499-1503, 1992.
24. Monteiro PS, Lacerda MM, Arias JR. Controle da leishmaniose visceral no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27(supl III):67-72, 1994.
25. Nicodemo EL, Duarte MIS, Corbett CEP, Nicodemo AC, Matta VLR, Cheebabo R, Amato Neto V. Visceral leishmaniasis in AIDS patient. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 32:310-311, 1990.
26. Paredes R, Laguna F, Clotet B. Leishmaniasis in HIV-infected persons: a review. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* 6:22-39, 1997.
27. Pereira GFM, Fonseca HHR. Leishmaniose tegumentar americana: epidemiologia e controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27(supl III):45-50, 1994.
28. Ralfi F, Merrien D, Le Pape P, Reliquet V. Use of itraconazole allopurinol combination for the treatment of visceral leishmaniasis in a patient with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 21:1338-1339, 1995.
29. Ramos CSF, Duarte MIS, Ramos AMO. Leishmaniose visceral fatal associada à síndrome da imunodeficiência adquirida: relato de caso com achados necroscópicos e estudo imuno-histoquímico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27:245-250, 1994.
30. Ribera E, Ocaña I, Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *The American Journal of Medicine* 100:496-501, 1996.
31. Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Jacques R, Pratlong F, Lafeuillade A, Jaubert D, Boulat O, Dereure J, Gamabarelli F, Gastaut JA, Dujardin P, Dellamonica P, Cassudo JP. Visceral leishmaniasis and HIV-1 Co-infection in southern France. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 89:159-162, 1995.

32. Sasaki MGM, Carvalho MM, Ferreira MLS, Machado MP. Cutaneous leishmaniasis coinfection in AIDS patients: case report and literature review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 1:142-144, 1997.
33. Scaglia M, Villa M, Gatti S, Fabio F. Cutaneous leishmaniasis in acquired immunodeficiency syndrome. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 83:338-339, 1989.
34. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, Jong J, Wilde E, Sondorp E, Davidson RN. Liposomal amphotericin B (AmBisone) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clinical Infectious Diseases* 21:188-193, 1995.
35. Viana GMC, Lewi DS, Olzon P, Freire CM, Morelli VM, Vas LH, Felizardo M. Leishmaniose visceral e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Relato de caso. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 36:384-386, 1994.
36. World Health Organization. Report on consultative meeting on *Leishmania*/HIV co-infection. WHO/Leish/95.35, Geneva p. 1-14, 1995.