Brazilian Journal of health Review

Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: Análise dos Fatores Relacionados ao Aparecimento da Doença

Clinical presentation of visceral leishmaniasis in patients with HIV: Analysis of disease-related factors

DOI:10.34119/bjhrv3n2-037
Recebimento dos originais: 09/02/2020
Aceitação para publicação: 12/03/2020

Edilberto Costa Souza
Discente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria,
Endereço:Rodovia BR , 230, Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.
E-mail : edilberto_bioquimico@hotmail.com,

Kassandra Lins Braga
Docente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria,
Endereço: Rodovia BR , 230, Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.
E-mail : kassandralins@gmail.com

Talina Karla da Silva
Docente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria,
Endereço: Rodovia BR , 230, Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.
E-mail : talinacarla@hotmail.com

Marcelane de Lira Silva
Docente do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria,
Endereço: Rodovia BR , 230, Cajazeiras , 58900-000, PB, Brasil.
E-mail : marcelane@hotmail.com

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida por calazar, é uma antropozoonose causada por protozoários do gênero Leishmania. É transmitida aos seres humanos através da picada das fêmeas infectadas do mosquito flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. Caracteriza-se por apresentar febre, pancitopenia, hipergamaglobulinemia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e grave comprometimento do estado geral, podendo levar o paciente a óbito se não for instituído tratamento oportuno. Outrora encontrada nas áreas de florestas e vales, tem hoje em dia uma elevada importância em detrimento de ter encontrado como nicho as áreas de alocações recentes das grandes cidades, onde passa a co-infectar o homem junto a outras doenças como a AIDS. O significativo aumento do número de pessoas que apresentam ao mesmo tempo infecção pelo vírus HIV e pela *L. chagassi* tem caracterizado essa associação como um significativo problema de saúde a nível mundial, necessitando que possamos cada vez mais instituir medidas e estudos que determinem desde

Brazilian Journal of health Review

o início, um melhor prognóstico aos pacientes que as possuem. O presente artigo, visa descrever as principais manifestações clínicas citadas na literatura, que acometem os indivíduos co-infectados, para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados: Biblioteca Nacional em Saúde (BVS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde (LILACS) e *National Library of Medicine* (PUB-MED). Como descritores utilizou-se a associação Leishmanisis, Visceral AND HIV. Foram utilizados como fonte para resultados e discussão, artigos nacionais e internacionais, disponíveis e publicados no período de 2013 a 2017 nos idiomas português, espanhol e inglês, os quais encontraram uma média 4,9% de co-infectados dentre os pacientes analisados, sendo 83,5% desta população pertencente ao sexo masculino e entre as manifestações clínicas, mais pertinentes encontradas na população adscrita, destacamos a presença de febre, perda de peso, anemia e a esplenomegalia, as quais estiveram presentes em 12,5% da população estudada. Tais resultados norteiam os profissionais a fim de que os sintomas supracitados sejam investigadso à luz da infectologia, principalmemte em um País onde não sabemos a real prevalência de tal associação.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral, HIV, Co-infeção, Tratamento

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL), also known as kalazar, is an anthropozoonosis caused by protozoa of the genus Leishmania. It is transmitted to humans through the bite of infected females of the sand fly mosquito Lutzomyia longipalpis. It is characterized by fever, pancytopenia, hypergammaglobulinemia, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and severe impairment of the general condition, which can lead the patient to death if timely treatment is not instituted. Once found in the areas of forests and valleys, it is now highly important to the detriment of having found the areas of recent allocations in large cities as a niche, where it begins to co-infect men with other diseases such as AIDS. The significant increase in the number of people who have both HIV and L. chagassi infection at the same time has characterized this association as a significant health problem worldwide, requiring us to increasingly institute measures and studies that determine from the beginning , a better prognosis for patients who have them. This article aims to describe the main clinical manifestations cited in the literature, which affect co-infected individuals. For this purpose, an integrative literature review was carried out in the databases: National Health Library (VHL), Latin American Literature and the Caribbean in Social and Health Sciences (LILACS) and National Library of Medicine (PUB-MED). As descriptors, the association Leishmanisis, Visceral AND HIV was used. National and international articles, available and published in the period from 2013 to 2017 in Portuguese, Spanish and English, were used as a source for results and discussion, which found an average of 4.9% of co-infected among the analyzed patients, being 83.5% of this male population and among the most relevant clinical manifestations found in the population, we highlight the presence of fever, weight loss, anemia and splenomegaly, which were present in 12.5% of the studied population. These results guide professionals so that the aforementioned symptoms are investigated in the light of infectious diseases, especially in a country where we do not know the real prevalence of such an association

Kewords: Visceral Leishmaniasis, HIV, Co-infection, Treatment

Brazilian Journal of health Review

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças complexas das regiões (sub) tropicais do mundo causadas por Leishmania spp. (Protozoários, Kinetoplastida, Trypanosomatidae) e transmitidas ao homem por fêmeas de mosquito infectadas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a leishmania é de forma relevante, causa global de morte por doenças infecciosas (PONTE-SUCRE, 2017).

Caracteriza-se como uma enfermidade infecciosa generalizada, crônica, reconhecida por febre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia, edema e estado de debilidade progressiva, levando o paciente à óbito se não for submetido ao tratamento específico. (ALVARENGA, D, G,et al.2010; BATISTA, 2015).Antes restrita às áreas pastoris do nordeste brasileiro, a LV avançou para a periferia das grandes cidades, as chamadas áreas de alocações recentes, alcançando inclusive regiões brasileiras antes indenes (GONTIJO, 2004).

O protozoário causador da Leishmaniose é capaz de manter-se em um estado de equilíbrio com o sistema imunológico dos indivíduos parasitados, “o que antes era referenciado como cura clínica”. Todavia, o aparecimento da doença nestes indivíduos quando os mesmos entram em um estado de imunossupressão coloca-o como um parasita oportunista e nestes casos, a quimioterapia constitui a principal abordagem para administrar a doença, embora esta quimioterapia, geralmente não seja aplicada a indivíduos assintomáticos (PONTE-SUCRE,2017).

A co-infecção da leishmaniose e do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um importante problema de saúde pública globalmente. Leishmania e HIV promovem a ativação um do outro, causando deficiência imune do hospedeiro. A co-infecção resulta em falha no tratamento, alta recidiva e alta taxa de mortalidade (LINDOSO, 2016; ALEMAYEHU, 2017).

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) são retrovírus pertencentes à família dos lentivírus, Essa família inclui vírus capazes de provocar infecções persistentes, com evolução lenta. Por isso, produzem degeneração progressiva do sistema imune (BRASIL, 2015).

Desde o seu surgimento no Brasil em 1980 até o presente dia, o vírus da imunodeficiência humana, sofreu várias mudanças em suas características epidemiológicas. Em particular, houve um aumento do número de casos entre a camada mais humilde da

população, heterossexuais, populações femininas, suburbanas e rurais. Com o advento de terapia anti-retroviral altamente ativa, tem havido grande aumento da sobrevivência de pacientes HIV positivos, embora a eficácia desta terapia depende da frequência de outras co-infecções em pacientes (VIANA, 2017).

As estimativas atuais indicam que 1/3 das pessoas com infecção por HIV vivem em áreas de risco para a transmissão da leishmaniose. Esta sobreposição geográfica resulta em um número crescente de casos de co-infecção entre HIV-Leishmania, os quais já foram relatados em 35 países (GOMES, L. de S. et al. 2017).

Estima-se que 25-70% de adultos com LV são co-infectados com o HIV, direcionando alguns autores para apoiar a inclusão de LV como um oportunista infecção, indicativa da síndrome da imunodeficiência adquirida - AIDS (COUTINHO, 2017).

A co-infecção HIV/Leishmaniose tem sido tema de estudos de interesse mundial. No Brasil, constatou-se a incipiente subnotificação e falha na compreensão e gestão desta importante associação seja pelo desconhecimento das características individuais de cada uma destas infecções ou o desconhecimento de que a associação pertinente a elas é algo que já está sendo a cada dia mais vivenciado em todos os Municípios brasileiros.

Disto nasceu uma das principais justificativas deste trabalho, que é a compreensão pelos profissionais de saúde da forma correta de reconhecer esta associação e assim abordar e manejar estes pacientes, disto vem a necessidade de fomentar e discutir tão importante associação visando o prévio diagnóstico ou suspeição dos pacientes acometidos, o que determinaria um melhor prognóstico a estes, e interromperia as cadeias epidemiológicas.

Sob essa perspectiva, o presente artigo tem como objetivo inferir os sintomas mais pertinentes apresentados por pacientes co-infectados, visando um diagnóstico mais acurado e um melhor prognóstico dos mesmos.

2 MÉTODO

Para elaboração da pesquisa, foram revisados artigos disponíveis na internet. As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Nacional em Saúde (BVS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PUB- MED). Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): HIV e Leishmaniasis, Visceral. Utilizou-se a associação Leishmanisis, Visceral AND HIV. Para seleção da amostra, no que concerne a resultados e discussão, utilizou-se como critérios de inclusão: artigos disponíveis e completos; artigos que discorram como tema principal:

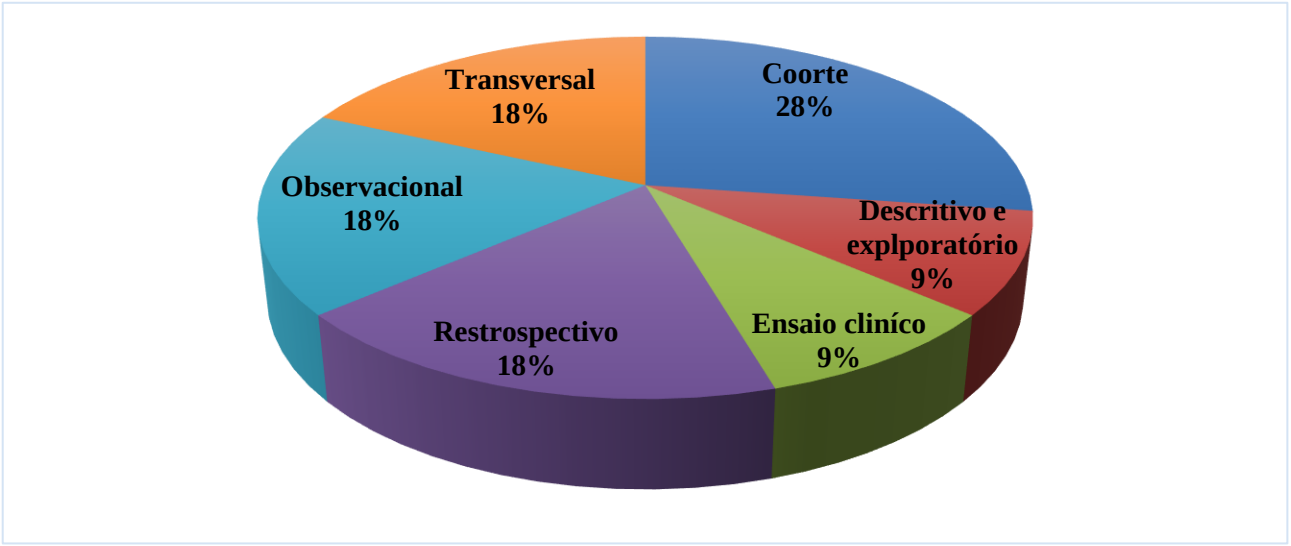
Brazilian Journal of health Review

leishmaniose visceral e HIV; Foram utilizados artigos nacionais e internacionais com publicação nos idiomas português, espanhol e inglês; e publicados no período de 2013 a 2017. Os critérios de exclusão foram: artigos inferiores a 2013; artigos que venham a divergir com a temática após leitura dos seus resumos; artigos com resumo não disponíveis; publicações que se repetiram nas bases de dados; teses e monografias; e artigos que não se apliquem a medicina.

3 RESULTADOS

Elencou-se 124 artigos, relacionados aos descritores Leishmanisis, Visceral and HIV. Destes, foram utilizados 11 para elaboração dos resultados, o que representa 8,8% do total. O diagnóstico clínico da coinfecção HIV-AIDS/ LV é difícil, no que concerne à gama de sintomas apresentados quando se busca visualizar isoladamente cada uma destas enfermidades e torna-se plural quando há a sobreposição das mesmas.

GRÁFICO 1 - Tipos de Estudos Realizados Com Os Pacientes Co-infectados



Dentre os trabalhos selecionados a maioria foi de estudos de coorte, o qual é definido por OLIVEIRA, et al, 2015, como “um estudo observacional no qual os indivíduos são classificados (ou selecionados) segundo o status de exposição (expostos e não expostos), sendo seguidos para avaliar a incidência da doença em determinado período de tempo”. Vindo de encontro ao que nos propomos que foi visualizar as manifestações clinicas mais pertimentes da Leishmaniose em pacientes HIV positivos.

Brazilian Journal of health Review

TABELA 1 - Distribuição Percentual dos Pacientes Co-infectados LV/HIV.

Artigo Selecionado	População Estudada	Pacientes com Co-infecção (HIV / LEISHMANIOSE)	Percentual de Co-infecção encontrado
1	126	61	48,4
2	34515	1301	3,8
3	1	1	100
4	590	125	21,1
5	625	62	9,9
6	76	76	100
7	462	82	17,7
8	595	49	8,2
9	513	53	10,3
10	134	49	36,5
11	12333	610	4,9
TOTAL	**49.510**	**2.469**	**4,9**

Os trabalhos selecionados partiram de um universo no qual os pacientes apresentavam teste positivo para Leishmaniose e em detrimento a isso foram submetidos a sorologia para HIV. Na tabela 1, observamos que ao total houve uma média de 4,9% de co-infectados dentre os pacientes analisados. A co-infecção traz consigo uma serie de dificuldades ao paciente pois as duas enfermidades deprimem o sistema imune deixando os portadores das mesmas mais propensos à susceptibilidade de doenças. Também observa-se uma maior resistência ao tratamento da LV, por resistência do protozoário, em pacientes que são sospositivos para o HIV

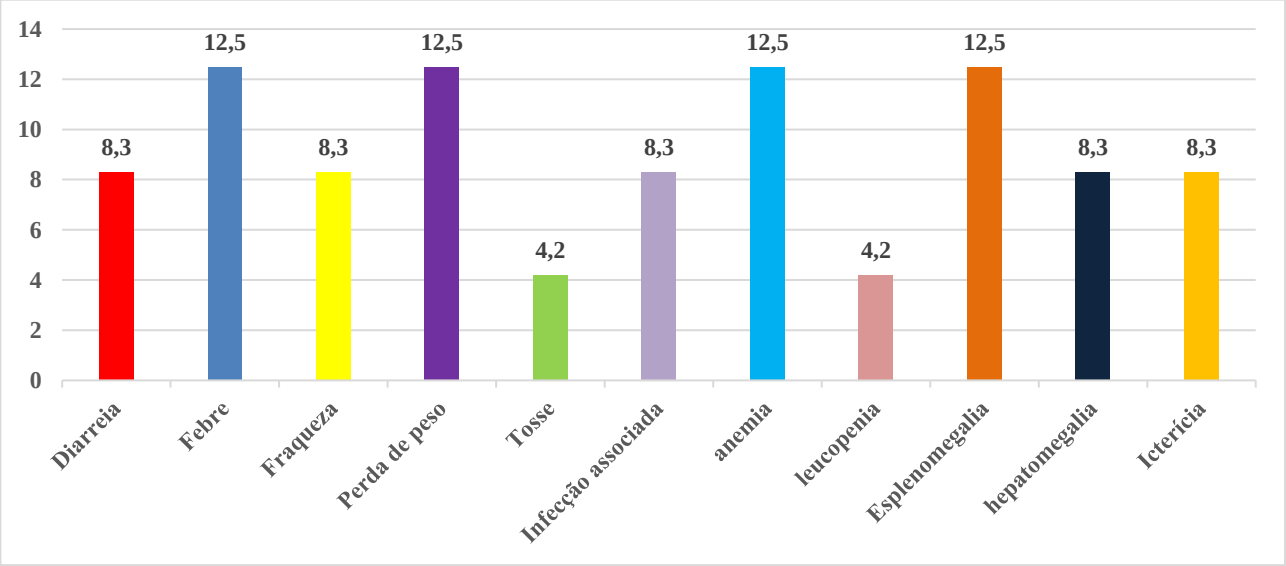
Brazilian Journal of health Review

TABELA 2 - Distribuição percentual dos pacientes co-infectados LV/HIV por sexo.

TRABALHO	MASC	%	FEM	%	TOTAL
1	52	85,2	9	14,8	61
2	973	74,7	328	25,3	1301
3	0	0	1	100	1
4	121	96,8	4	3,2	125
5	50	80,6	12	19,4	62
6	62	72	14	28	86
7	80	97,5	2	2,5	82
8	42	85,7	7	14,3	49
9	41	77,3	12	22,7	53
10	44	89,7	5	10,3	49
11	598	98	12	2,0	610
TOTAL	**2.063**	**83,5**	**406**	**16,5**	**2.469**

Na Tabela 2, observamos a prepoderancia do HIV na população masculina, apesar da Feminização ocorrida nos últimos anos. Outro fato que corrobora com a predominância masculina no que tange à Leishmanuiose está relacionada ao que a literatura cita que os homens estão mais propensos a entrar em contato com o mosquito infectado em detrimento destes se deslocarem mais vezes e mais tempo para fora do domicilio devido as atividades laborais que estes exercem.

GRÁFICO 2 – Distribuição Percentual dos sintomas/sinais clínicos apresentados pelos pacientes co-infectados



Dentre os sintomas mais pertinentes encontrado nos co-infectados, destacamos a presença de febre, perda de peso, anemia e a esplenomegalia. Tais sintomas foram relacionados ao aumento de IFN e a maior carga parasitária encontradas nestes pacientes em detrimento àqueles que eram positivos apenas para Leishmaniose, também em tais trabalhos, foi inferido que o complexo *Leishmania* pode levar a características clínicas inespecíficas em alguns paciente, diferindo dos quadros citados na literatura de pancitopenia, hipergameglobulinemia, hepatoesplenomegalia, tão corriqueiramente observados no paciente portador de Leishmaniose.

Dentre os sinais atípicos citados nos artigos destacamos, o envolvimento de pele, gânglios linfáticos, sintoma gastrointestinais e sangramentos. Além de apresentarem uma carga parasitária maior do que os que não eram soropositivos para HIV.

Os fatores associados à coinfecção LV-HIV foram o tempo de contágio pelo protozoário, ser usuários de drogas e a idade dos pacientes.

4 CONCLUSÃO

O diagnóstico clínico da coinfecção LV-HIV / AIDS é difícil, principalmente, no que concerne as características clínicas não corriqueiras que podem se apresentar nos pacientes co-infectados, e a sobreposição de sintomas afins causados em ambas as infecções isoladamente, disto denota-se que os profissionais que acompanham pessoas com uma ou ambas as infecções, devem estar sempre atentos a manifestações clínicas atípicas. A literatura também é bem clara em demonstrar que os pacientes co-infectados apresentam menor qualidade de vida em todos os domínios, em comparação àqueles que é portador de uma das infecções isoladamente, além disso, a co-infecção resulta muitas vezes em reposta s desfavoráveis ao tratamento, recaídas frequentres e maior numero de mortes. Saber o momento de investigar torna-se impar no prognóstico da doença, assim como estar atento a esta associação que apresenta número crescente de casos no Brasil.

REFERÊNCIAS

ALEMAYEHU, M.; WUBSHET, M.; MESFIN, N.; GEBAYEHU, A. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus and associated factors among Visceral Leishmaniasis

infected patients in Northwest Ethiopia: a facility based crosssectional Study. **BMC Infectious Diseases.** v.1,7 n.1, fev, 2017. Doi: 10.1186/s12879-017-2261-8

ALEMAYEHU, M.; WUBSHET, M.; MESFIN, N.; TAMIRU, A.; GEBAYEHU A. Health-related quality of life of HIV infected adults with and without Visceral Leishmaniasis in Northwest Ethiopia. **Health and Quality of Life Outcomes**. v. 15, n. 1, ago. 2017. doi:10.1186/s12955-017-0636-6.

ALVAR, J.; VE´LEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE.** v. 7, n. 5, set. 2012: e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671

ALVARENGA, D. G. de et al**.** Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba , v. 43, n. 2, p. 194-197, Apr. 2010.

BATISTA, A. B. et al**.** Perfil da dispensação de medicamentos anti-leishmania em um hospital de referência em Teresina-Pi. **R. Interd**., Teresina, v. 8, n. 2, p. 43-52, abr. mai. jun. 2015

BARBOSA, I. R; Costa, I. do C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Scientia Medica.** Porto Alegre, v. 23, n. 1, p. 5-11, Mar. 2013

BOTELHO, Louise Lira Roedel; De Almeida Cunha, Cristiano Castro; Macedo, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v.5, n. 11, p. 121-136,2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 85 p.

COURA-VITAL, W.; ARAUJO V.; REIS, I. A.; AMANCIO, F.F.; REIS, A.B. et. al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 8, n. 12, dez. 2014. doi:10.1371/journal.pntd.0003374

COUTINHO, J. V. S. C. et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 50, n. 5, p. 670-674, Sept. 2017

COUTINHO, S. G.; PIRMEZ, C.; Da-CRUZ A.M. Parasitological and immunological follow-up of American tegumentary leishmaniasis patients. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. v. 96, Suppl 1. p. 173–8. 2002

DAL SASSO MENDES, Karina; CAMPOS PEREIRA SILVEIRA, Renata Cristina de; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, v. 17, n. 4, 2008.

DE LIMA, E. C. B.; BARBOSA, W. L.; DE BRITO, M. E. F. et. al. Characterization of *Leishmania (L.) infantum chagasi* in visceral leishmaniasis associated with hiv co-infection in Northeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** v. 59, n. 48. ago. 2017. doi:10.1590/S1678-9946201759048

DRUZIAN, A. F. et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v. 9, n. 8. ago. 2015. doi:10.1371/journal.pntd.0003982

DUARTE, J. L. da S. Aspectos epidemiológicos da Leishmanose visceral no Município de Rondonópolis, Mato Grosso, 2003 - 2008. 2010. **Dissertação de Mestrado**. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

GONTIJO, C. M. F; Melo, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev Bras Epidemiol**. São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, Set. 2004.

GURUNATH, U. Joshi, R. Agrawal, A. Shah, V. An overview of visceral leishmaniasis elimination program in India: a picture imperfect. **Expert Rev Anti Infect Ther**., v. 12, p. 929–935, ago. 2014

GOMES, L. de S. et al- Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLoS Negl Trop Dis**, 2017.

GOSWAMI, R. P. et al. Protective Efficacy of Secondary Prophylaxis Against Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus Coinfected Patients Over the Past 10 Years in Eastern India. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [s.l.],

v. 96, n. 2, p.285-291, 22 nov. 2016. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0432.

LINDOSO, J. A. L. et al. Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. **Hiv/aids - Research And Palliative Care**, [s.l.], v. 8, p.147-156, out. 2016. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.2147/hiv.s93789.

MAIA-ELKHOURY ANS, et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cad Saúde Pública.** v. 24, p. 2941-7. Dez. 2008

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas**. Río de Janeiro: PANAFTOSA, 2006. 152p.)

PONTE-SUCRE, A.; Gamarro, F.; Dujardin, J-C.; Barrett, M.P.; Loâpez-Veâlez, R.; Garcõâa-Hernaândez, R. et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLoS Negl Trop Dis.** San Francisco, v. 11 Dec. 2017

RIGO, R.S. Rigo, L. Honer, M.R. Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. **J Bras Nefrol**. Campo Grande, v. 31, p. 48-54, Jan. 2009

UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Geneva: World Health Organização. 2012.) EEEE (Cruz, I.; Nieto, J.; Moreno, J.; Canavate, C. et al. Leishmania/ HIV co-infections in the second decade. **Indian J Med Res**., Rockville Pike, v. 123, p. 357-88, Mar. 2006.

VIANA, Graça Maria de Castro et al . Epidemiological profile of patients co-infected with visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Northeast, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v.50, n.5, p. 613-620, Sept. 2017 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500613&lng=en&nr
=iso>. access on 27 Feb. 2018. http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0494-2017.

WELAY, G. M.; ALENE, K. A.; DACHEW, B. A. Visceral leishmaniasis treatment outcome and its determinants in northwest Ethiopia **Epidemiol Health**. v. 39. Dez. 2016. doi.org/10.41678/epih.e2017001.

WERNECK, G. L. et. al. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 9, n. 11. set. 2017. doi:10.1371/journal.pntd.0005772

ZACARIAS, D. A. et al. Causes and consequences of higherLeishmania infantumburden in patients with kala-azar: a study of 625 patients. **Tropical Medicine & International Health**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.679-687, 2 maio 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12877.