



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RAQUEL DA COSTA ISIDORO

***Leishmaniose visceral em doentes infetados pelo vírus da
imunodeficiência humana***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE INFECIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. MARIA ISABEL ALVES RAMOS

MARÇO/2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

***Leishmaniose visceral em doentes infetados pelo vírus da
imunodeficiência humana***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA INFECIOLOGIA

Ana Raquel da Costa Isidoro ¹ & Maria Isabel Alves Ramos ²

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado de Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: rakelutad@gmail.com

² Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviços de Doenças Infeciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra- Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: miaramos4@gmail.com

Índice

Resumo.....	1
Abstract	3
Introdução.....	5
Material e Métodos.....	7
Desenvolvimento.....	9
Breves noções sobre o Vírus da imunodeficiência humana.....	9
Breves noções sobre a Leishmaniose visceral.....	10
Co-infecção Leishmaniose visceral/Vírus da imunodeficiência humana	12
Epidemiologia	12
Patogenia.....	15
Clínica	17
Diagnóstico	20
Tratamento	26
Terapia antirretrovírica	33
Profilaxia secundária.....	34
Monitorização	37
Prognóstico	40
Prevenção.....	42
Discussão e Conclusão.....	44
Agradecimentos.....	49
Referências Bibliográficas	50

Resumo

A leishmaniose visceral é uma zoonose causada pelo protozoário *Leishmania spp.*, que nas últimas décadas emergiu como uma importante infecção oportunista na população imunodeprimida pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Embora a co-infecção leishmaniose visceral e VIH tenha sido inicialmente reportada na Europa, no momento atual já foi descrita em mais de 35 países. Este artigo de revisão teve como objetivo abordar a temática desta co-infecção nas principais áreas endêmicas, com enfoque na epidemiologia, patogenia, clínica, diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção. O tema foi revisto através da consulta de publicações da Pubmed, Cochrane Library e Embase, páginas da internet de organizações internacionais de referência, Índex revistas médicas e a 19ª edição do *Harrison's Principals of Internal Medicine*. Utilizaram-se os termos MESH *Leishmaniasis, visceral* e *HIV infections* ou as palavras-chave *visceral leishmaniasis* e *HIV infection*, em inglês ou a sua tradução em português ou espanhol. Os resultados foram restringidos a estudos em seres humanos, nas línguas mencionadas, publicados de 2007 até à atualidade.

Vários estudos evidenciam que a incidência de leishmaniose visceral associada ao VIH diminuiu na Europa, mas tem vindo a aumentar na África Oriental, Índia e Brasil. A interação entre o parasita e o vírus acelera a progressão de ambas as patologias, com consequente pior resposta ao tratamento, mortalidade superior e maior número de recidivas. No co-infetado, a apresentação clínica tende a ser semelhante à do imunocompetente, mas podem ocorrer manifestações atípicas. Os testes parasitológicos são mais sensíveis e a serologia revela um desempenho limitado e variável conforme a região geográfica. No tratamento está desaconselhado o uso de antimoniais pentavalentes, preconizando-se a utilização preferencial da anfotericina B lipossómica, embora a sua eficácia não esteja totalmente comprovada e a resposta a este fármaco dependa da área geográfica. São fatores de mau prognóstico: uma baixa contagem de linfócitos T CD4+ à data do diagnóstico, a ausência

de recuperação imune, uma história prévia de recidivas e a inexistência de profilaxia secundária. Está recomendada a introdução precoce da terapêutica antirretrovírica, a manutenção da profilaxia secundária e a monitorização a longo prazo de ambas as patologias.

Conclui-se que os co-infetados constituem um verdadeiro desafio clínico pelas dificuldades no diagnóstico, pior resposta ao tratamento e recidivas frequentes. Provavelmente a sua abordagem diagnóstica e terapêutica terá de ser adaptada às diferentes áreas geográficas, mas os dados são ainda insuficientes para estabelecer linhas de orientação distintas. A realização de ensaios clínicos com qualidade científica relativos ao diagnóstico, ao tratamento e ao prognóstico é uma prioridade na co-infecção leishmaniose visceral/VIH.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, infecção por VIH.

Abstract

Visceral leishmaniasis is a zoonosis caused by the protozoan *Leishmania spp.*, which in the last decades has emerged as an important opportunistic infection in the human immunodeficiency virus (HIV) immunodeficient population. Although visceral leishmaniasis and HIV coinfection was first reported in Europe, it has now been described in more than 35 countries. This bibliographical review aimed to address the topic of this coinfection in the main endemic areas, focusing on epidemiology, pathogenesis, clinical, diagnosis, treatment, prognosis and prevention. The topic was reviewed through publications from Pubmed, Cochrane Library and Embase, international reference organizations websites, *Índex revistas mèdicas* and the 19th edition of *Harrison's Principals of Internal Medicine*. The MESH terms Leishmaniasis, visceral and HIV infections or the keywords visceral leishmaniasis and HIV infection were used in english or their translation into portuguese or spanish. The results were restricted to human's studies, in the languages mentioned, published from 2007 to the present.

Several studies show that the incidence of visceral leishmaniasis associated with HIV has decreased in Europe, but has been increasing in East Africa, India and Brazil. The interaction between the parasite and the virus accelerates the progression of both diseases, with worse response to treatment, higher mortality and greater relapse rates. The clinical presentation of coinfecting patient is similar to that of immunocompetent individuals, although atypical manifestations may occur. Parasitological tests have proven to be more sensitive, with serology showing limited and variable performance depending on the geographic region. The use of antimonials pentavalent in treatment is discouraged, with liposomal amphotericin B being recommended as a preferential treatment, although its efficacy is not fully proven and the response depends on the geographical area. Some poor prognostic factors are: a low CD4+ lymphocyte T cell count at the time of diagnosis, no immune recovery, previous history of relapse and lack of secondary prophylaxis. It's recommended an early introduction of

antiretroviral therapy, maintenance of secondary prophylaxis, and long-term monitoring of both pathologies.

Conclusion is that, coinfecting patients are a real clinical challenge due to difficulties in diagnosis, poor response to treatment and frequent relapses. Their diagnostic and therapeutic approach will probably have to be adapted to the different geographic areas, but the data are still insufficient to establish different guidelines. Conducting scientific-quality clinical trials for diagnosis, treatment and prognosis is a priority in visceral leishmaniasis/HIV coinfection.

Keywords: Leishmaniasis, visceral, HIV infections.

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma patologia do sistema imunitário causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).¹ A descrição do primeiro caso de doença associada a este vírus ocorreu nos Estados Unidos da América, em 1981,^{1,2} mas só em 1984 ficou completamente comprovado que o VIH era o agente microbiológico responsável por esta síndrome.¹ Desde então, a infeção pelo VIH tornou-se um problema de Saúde Pública, presente em praticamente todos os países a nível mundial. As áreas de maior endemia concentram-se na África subsariana, seguida pelo Sudeste Asiático, América, Europa e Oceânia. Estima-se que 36,9 milhões de pessoas vivam atualmente com o vírus, reportando-se cerca de 2 milhões de novos casos anualmente.³ Supõe-se ainda que ocorram 1,8 milhões de mortes todos os anos relacionadas com o VIH/ SIDA.²

A infeção por VIH é caracterizada por uma imunodeficiência progressiva, com aumento do risco do desenvolvimento de várias infeções oportunistas e neoplasias, responsáveis pela mortalidade por esta patologia.¹ A leishmaniose, uma doença causada pelo protozoário *Leishmania spp.*,^{4,5} está descrita como uma das possíveis infeções oportunistas do doente infetado por VIH,⁶⁻¹² embora não faça parte da lista original das doenças definidoras de SIDA.¹³ Esta parasitose afeta áreas tropicais e subtropicais da Eurásia, África e América Latina,¹⁴ sendo endémica em cerca de 98 países.^{4,15,16} Tem uma incidência anual estimada em 2 milhões de casos,^{4,16,17} mas aproximadamente 350 milhões de pessoas vivem em áreas de risco.^{16,18-21} Afeta sobretudo as populações desfavorecidas, estando associada a malnutrição, migrações, sistema imunitário debilitado e escassos recursos económicos.^{3,16} A imunossupressão pelo VIH é um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento.⁵

A leishmaniose tem três manifestações clínicas principais: a forma visceral ou Kalazar, a cutânea e a mucocutânea.^{13,15-17,22,23} A leishmaniose visceral (LV) é a forma clínica mais grave, sendo frequentemente fatal se não tratada.^{15,23-25} Cerca dos 90% dos 200000 a

400000 casos de LV descritos anualmente a nível mundial, concentram-se em seis países: Índia, Bangladesh, Brasil, Sudão do Sul, Sudão e Etiópia.^{3,9,16,22,25-29} A bacia do Mediterrâneo é considerada uma área hipoendémica, porque esta região contribui apenas para 5 a 6% da carga global da doença, com uma incidência anual estimada de 1200 a 2000 casos.^{17,30} Todos os anos, perto de 58000 mortes são atribuídas à LV, mas provavelmente os casos são subdiagnosticados e subnotificados.⁴

A maioria da morbidade e mortalidade da leishmaniose no contexto do VIH/SIDA está relacionada com a forma visceral da doença.⁹ Nas áreas endémicas, presume-se que a infeção por VIH aumente o risco de desenvolver LV de 100 até 2320 vezes e que a parasitose acelere a replicação do vírus e a progressão para SIDA.^{8,20,21,31-33} O primeiro caso de LV associado ao VIH foi descrito no Sul da Europa³⁴ em 1985,^{2,21,35,36} mas nas últimas duas décadas esta co-infeção tem surgido como um problema emergente, reportado em mais de 35 países.^{23,26,29} A LV é considerada a terceira infeção parasitária oportunista mais frequente da população imunodeprimida por VIH em várias partes do mundo,^{12,33} incluindo na Europa.^{15,25,37} A estimativa é que nas áreas endémicas, aproximadamente 10% dos doentes com SIDA desenvolvam esta parasitose.³⁸

Existem vários estudos publicados sobre a co-infeção LV/ VIH, mas múltiplos aspetos da sua abordagem ainda não estão devidamente esclarecidos ou definidos.¹³ O objetivo desta revisão é explanar as particularidades da LV no doente infetado por VIH em termos da epidemiologia, patogenia, clínica, diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção, com base nas publicações mais recentes sobre o tema e estabelecendo, sempre que possível, o paralelismo com o indivíduo imunocompetente. Após uma breve apresentação sobre os agentes etiológicos envolvidos, o modo de transmissão e os seus ciclos de vida, pretende-se explorar a realidade desta co-infeção nas principais áreas afetadas, de modo a poder propor uma abordagem mais adequada para este grupo específico de doentes.

Material e Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foi feita uma pesquisa nas bases eletrônicas de referência Pubmed e Cochrane Library durante o mês de agosto de 2017, recorrendo aos termos *MESH Leishmaniasis, visceral e HIV infections*. Limitou-se a pesquisa aos últimos 10 anos e a estudos realizados em humanos, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, obtendo-se a seguinte equação final de pesquisa: *"Leishmaniasis, Visceral"[Mesh] AND "HIV Infections"[Mesh] AND ("2007/08/24"[PDat] : "2017/08/31"[PDat]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]*. Durante a primeira semana de setembro, também se pesquisou na base eletrônica de referência Embase, utilizando-se linguagem controlada (*Emtree*). Os filtros escolhidos foram semelhantes em termos de datas, língua e espécie alvo, e os resultados foram ainda limitados a artigos originais e revisões sobre ambas as infeções, presentes exclusivamente na Embase.

A pesquisa na Pubmed e Cochrane Library forneceu 168 referências bibliográficas e a da Embase permitiu obter 30 artigos adicionais. A avaliação inicial destas referências consistiu na leitura do resumo (*abstract*) ou, na sua ausência, da introdução, discussão e conclusão. Artigos sem resumo e não disponíveis integralmente através da rede privada virtual da Universidade de Coimbra (VPN) ou da Biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foram automaticamente excluídos. Utilizaram-se como critérios de inclusão a adequação ao tema e a relevância do conteúdo; como critérios de exclusão consideraram-se a inadaptação aos objetivos propostos, a repetição do assunto e a impossibilidade de individualizar os dados relativos aos co-infetados. Foram admitidos artigos científicos originais, independentemente do tipo de estudo, e revisões bibliográficas. Assim, das 198 publicações iniciais, selecionaram-se 101 para serem alvo de uma segunda avaliação.

Adicionalmente, foram consultadas as páginas da internet da Organização Mundial da Saúde, da Organização Pan-Americana da Saúde e a *Índex* revistas médicas portuguesas.

Avaliaram-se as publicações dos últimos 10 anos em inglês, espanhol ou português, utilizando as palavras-chave *visceral leishmaniasis* e *HIV infection* ou a sua tradução nas línguas referidas. Considerando o interesse do conteúdo, foram selecionadas seis referências das páginas das organizações internacionais e duas da Acta Médica Portuguesa. Estes artigos e os previamente escolhidos, foram lidos integralmente. Foi feita uma pesquisa na bibliografia citada nos artigos, o que serviu de fonte para mais duas novas referências. A informação incluída nesta revisão foi escolhida com base nos dados mais relevantes, consistentes e atuais, tendo-se utilizado 100 das 111 referências analisadas. Por fim, para completar alguns dados em falta, foi consultada a 19ª edição do *Harrison's Principals of Internal Medicine*.

Desenvolvimento

Breves noções sobre o Vírus da imunodeficiência humana

O VIH é um agente infeccioso cujo material genético é ácido ribonucleico, pertencente à família *Retroviridae* e à subfamília dos lentivírus.¹ Até ao momento, reconhecem-se dois tipos de VIH: o VIH tipo 1 (VIH-1) e o VIH tipo 2 (VIH-2).³⁹ Inicialmente a doença por VIH-2 estava confinada à África Ocidental, mas hoje em dia estão descritos casos em todo o mundo.¹ Contudo, o VIH-1 é mais agressivo e de transmissão mais eficaz que o VIH-2,³⁹ sendo o principal responsável pela atual pandemia de infeção VIH/SIDA.¹ Nas distintas áreas geográficas circulam diferentes subtipos de vírus, estando a referida pandemia associada sobretudo ao VIH-1 do grupo M.¹ A nível mundial, a transmissão do VIH ocorre maioritariamente por contacto sexual. A sua disseminação pode também ocorrer através da transfusão de sangue ou de hemoderivados, partilha de agulhas ou seringas contaminadas, transplantação de órgãos ou tecidos e por lesões de inoculação cutânea ou mucosa. É ainda possível a transmissão da mãe para o filho durante a gravidez, parto ou amamentação.^{1,39}

Após o contágio, o VIH penetra nas células que expressem o recetor CD4 na sua superfície.^{1,39} As principais células-alvo são os linfócitos T *helper*, embora outras células possam também ser infetadas, como os macrófagos, as células dendríticas, entre outras.¹ O vírus integra-se no genoma celular e replica-se ativamente, acabando por causar a morte das células infetadas. Esta situação leva ao declínio dos linfócitos T CD4+, com consequente compromisso dos mecanismos de defesa do hospedeiro, predispondo para o aparecimento de infeções e neoplasias oportunistas. As consequências clínicas da infeção por VIH variam, mas a maioria dos doentes acaba por progredir para SIDA.³⁹ Esta condição é caracterizada pelo desenvolvimento de uma doença indicativa de defeito grave da imunidade celular (“doença definidora de SIDA”) e está frequentemente associada a uma contagem de linfócitos T CD4+

inferior a 200/microlitro (μL). Indivíduos não tratados acabam por sucumbir a estas infeções e neoplasias. Porém, graças à atual terapia antirretrovírica combinada de alta eficácia (tarv), associada à profilaxia e ao tratamento mais adequado das infeções oportunistas, foi possível uma melhoria considerável da esperança e qualidade de vida destes doentes.¹

Breves noções sobre a Leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral é uma doença causada por protozoários do complexo *Leishmania donovani*,^{6,22,40-44} pertencentes à ordem *Kinetoplastida* e família *Trypanosomatidae*.¹³ Este complexo inclui duas subespécies principais: a *L. donovani* e a *L. infantum*, esta última designada também por *L. chagasi* na América Latina.²⁶ A *L. infantum* tem uma incidência anual estimada de 11000 a 19000 casos,⁴⁰ sendo o principal agente etiológico da LV na região do Mediterrâneo, América Latina e Médio Oriente.^{13,25,29} Por sua vez, a *L. donovani* apresenta uma incidência estimada de 190000 a 370000 casos/ano, prevalecendo em zonas geográficas como o Subcontinente Indiano e África Oriental.⁴⁰ No entanto, a *L. infantum* e *L. donovani* podem coexistir na mesma área endémica⁴⁵ e ocasionalmente a LV pode ser causada por outras subespécies de *Leishmania*.^{26,29}

A leishmaniose pode ser dividida em dois grandes grupos de acordo com a fonte de infeção para o Homem: a forma zoonótica e a forma antroponótica.⁴⁶ Na primeira, o vetor transmite a infeção de um animal para o ser humano, enquanto na segunda, a transmissão é feita pelo vetor a partir de uma pessoa infetada.^{11,46} A forma zoonótica é causada sobretudo pela *L. infantum*, tendo o cão como principal reservatório,^{26,29} embora outros animais tenham sido já implicados, tais como: lobo, raposa vermelha, mangusto, gineta, marta, lebre e lince ibérico.³⁰ A *L. donovani* está associada maioritariamente a um ciclo antroponótico,^{26,29,43} ainda que se suspeite do envolvimento de gado caprino na Índia¹⁵ e de uma possível contribuição zoonótica na África, sem confirmação quanto ao reservatório animal exato.⁵

A transmissão da *Leishmania* ao ser humano ocorre tipicamente pela picada de flebotomíneos fêmeas,^{12,19} pertencentes ao género *Phlebotomus* na Europa, Ásia e África e ao género *Lutzomyia* na América.^{13,47} Apesar de existirem mais de trinta espécies diferentes capazes de transmitir o parasita,⁴⁸ os principais vetores são: o *P. perniciosus* e o *P. ariasi* na bacia do Mediterrâneo,⁴⁹ a *L. longipalpis* no Brasil, o *P. argentipes* na Índia⁵⁰ e o *P. orientalis* ou o *P. martini* na África Oriental.^{45,51} A transmissão do parasita pode também ocorrer pela partilha de material injetável entre utilizadores de drogas endovenosas (UDEV),^{5,13,30,50} representando um ciclo artificial antroponótico, visto que as agulhas/seringas substituem os artrópodes e o Homem comporta-se como reservatório.¹³ Outras formas de transmissão mais raras incluem a transfusão sanguínea, transmissão congénita, transplantação de órgãos, sexo anal e exposição ocupacional em laboratório.¹³

A *Leishmania* pode apresentar-se de duas formas: a forma promastigota, presente nos vetores, e a forma amastigota, existente nos vertebrados.^{13,46} O vetor hematófago ao alimentar-se no hospedeiro parasitado, vai ingerir os macrófagos com os amastigotas; estes, ao nível do tubo digestivo do artrópode, transformam-se nas formas promastigotas. No momento em que faz nova refeição de sangue, o vetor inocula os promastigotas através da pele do vertebrado.^{3,47} O parasita, para se conseguir evadir da atividade imunitária do hospedeiro, migra para o interior dos macrófagos, evoluindo para as formas amastigotas.⁴⁷ Estas multiplicam-se, causando a morte dos macrófagos e a libertação de parasitas que vão infetar outras células.^{3,47} Deste modo, o parasita consegue disseminar-se pelo sistema reticuloendotelial,⁴⁷ afetando sobretudo o baço, a medula óssea e os gânglios linfáticos.^{5,46}

Co-infecção Leishmaniose visceral/Vírus da imunodeficiência humana

Epidemiologia

Dos primeiros 1700 casos de co-infecção LV/VIH reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS), 1440 eram da bacia do Mediterrâneo.¹⁵ Nesta região, a LV era conhecida como uma doença pediátrica rara, tendo ressurgido em adultos imunodeprimidos por infecção pelo VIH.⁶ Verificou-se um rápido aumento do número de co-infetados no início dos anos 90, coincidindo com o pico da epidemia de VIH/SIDA. O número de novos casos atingiu o seu valor mais elevado em 1997, estabilizando depois entre 1998 e 2001.^{15,26,52} O conhecimento mais profundo sobre o VIH, a implementação de tarv mais eficaz e a adoção de práticas injetáveis mais seguras, levaram à diminuição significativa desta co-infecção nos países europeus a partir de 2001,¹⁵ com exceção de Portugal, por razões ainda não esclarecidas.^{21,30,53} Durante o período de 2001 a 2006 foram reportados apenas 299 novos casos na Europa, contrastando com os 1440 casos registados entre 1990 a 1998.³⁰

Os quatro países europeus mais afetados pela co-infecção LV/VIH foram a Espanha, Itália, França e Portugal, com Espanha a apresentar a incidência mais elevada (57% em 2001).²¹ Hoje em dia, estes quatro países são ainda os locais da Europa com maior número de casos reportados.^{30,54} Nesta região, cerca de 2 a 9% dos doentes com SIDA sofrem primoinfecção ou reativação da leishmaniose⁵⁵ e aproximadamente 25 a 70% dos casos de LV ocorrem em indivíduos imunodeprimidos por infecção VIH.^{13,56} Acredita-se que estas taxas tão elevadas de co-infecção possam estar relacionadas com hábitos de toxicofilia endovenosa, ausência de tratamento eficaz dos co-infetados e existência de portadores assintomáticos.¹⁸ Tradicionalmente, o co-infetado desta região geográfica é um adulto jovem, do sexo masculino, com passado de utilização de drogas injetáveis.⁵⁵

Em Portugal, apesar da LV ser de declaração obrigatória desde os anos 50, há uma subnotificação da doença.⁴⁹ Estima-se uma incidência de 20 a 30 casos por ano, com os

principais focos da doença a concentrarem-se na região do Alto Douro, zona metropolitana de Lisboa e Algarve.⁵² Em termos de co-infecção LV/VIH, a região de Lisboa é onde se regista o maior número de casos.^{49,52} Durante o período de 2000 a 2009, foram diagnosticados 173 casos de LV, 107 dos quais em indivíduos infetados pelo VIH.^{25,30,49} Estes dados refletem a tendência para a diminuição da LV em crianças e o aumento da infeção associado ao VIH/SIDA, também observada noutros países da Europa.⁴⁹ Tal como descrito na literatura, o co-infetado em Portugal é predominantemente um adulto jovem, do sexo masculino.¹³

O continente asiático é o principal foco de LV do mundo, com a Índia a contribuir com a maioria dos casos.⁵⁷ Neste país, a LV e o VIH têm prevalência elevada individualmente, mas a sua distribuição geográfica tende a ser distinta.¹⁹ Segundo alguns estudos, a taxa desta co-infecção varia entre 2 a 5%,^{9,31,58} mas há um grande risco de uma “epidemia”, pelo aumento dos UDEV, homossexualidade e migração por motivos laborais.¹⁹ Até agora, a maioria dos casos foi reportada no estado de Bihar,¹⁵ onde se tem verificado uma prevalência crescente da co-infecção nos últimos 5 a 10 anos.⁵⁸ Em 2016, dos 2346 casos de LV reportados em adultos de Bihar, 119 eram em portadores do VIH, sugerindo uma taxa de co-infecção de pelo menos 5,1%. Porém, esse valor pode estar subestimado, pois os doentes com LV só esporadicamente são testados para o VIH.⁵⁹ À semelhança de Bihar, também no Nepal e no Bangladesh, a co-infecção LV/VIH é cada vez mais relatada.²

A seguir ao Subcontinente Indiano, a África Oriental é o local com mais casos de LV, sobretudo na Etiópia, Sudão e Sudão do Sul. Nesta região, ocorreu um aumento alarmante da infeção pelo VIH nos anos 90, com posterior estabilização e até diminuição, após a introdução de medidas preventivas e de terapia antirretrovírica. No entanto, a prevalência do vírus em doentes com LV continua muito elevada.⁵¹ O noroeste da Etiópia apresenta a maior taxa de co-infecção LV/VIH do mundo, estimada em 19 a 41%⁶⁰ e atribuída ao movimento massivo da população por motivos laborais.⁵¹ Presume-se que as pessoas sejam infetadas pelo VIH nas

áreas urbanas e retornem às áreas rurais, onde a LV é muito prevalente.³ Conseqüentemente, o doente típico é um trabalhador rural, migrante e do sexo masculino.^{43,61} Em relação a outras áreas endêmicas, a *Médecins Sans Frontières* (MSF) reportou uma taxa de co-infecção entre 2 a 2,5% no Sudão e Sudão do Sul, entre 2009 a 2012.⁵¹ No entanto, acredita-se que a tendência observada na Etiópia se esteja a difundir aos países vizinhos.³

Em relação à América do Sul, a LV ocorre em cerca de 12 países, mas aproximadamente 96% dos casos são reportados no Brasil.³⁴ Este também é o país que apresenta a maior taxa de co-infecção LV/VIH da América,^{34,62-67} juntamente com o Paraguai.¹⁶ O fenômeno de “ruralização” do VIH e de “urbanização” da LV, tem contribuído para a emergência desta co-infecção no Brasil,⁶⁷⁻⁷⁰ tendo-se verificado um aumento da incidência, de 0,7% em 2001, para 8,5% em 2012.^{3,34} Desde 2012 a 2015, a proporção de co-infetados na América Latina manteve-se relativamente constante, com uma média anual de cerca de 7%.¹⁶ No entanto, mesmo com a maior disponibilidade da tarv, ainda são reportados cerca de 100 casos/ano no Brasil.⁷⁰ À semelhança do que ocorre nas outras áreas endêmicas, a LV é mais comum nas crianças, mas a co-infecção predomina em adultos do sexo masculino, refletindo o padrão da infecção pelo VIH neste país.³

O Irão, Iraque, Arábia Saudita, China, Sri Lanka, Tailândia e vários países da Ásia Central são também zonas endêmicas de LV,⁵ mas os dados relativos à co-infecção LV/VIH são escassos, havendo relatos esporádicos no Irão³³ e 7 casos reportados na China em 2014.⁷¹ No entanto, não há dúvidas de que o número atual de co-infetados é subestimado, devido a falhas no seu reconhecimento e comunicação de dados.¹⁰ Além do mais, mesmo em áreas não endêmicas, a co-infecção tem surgido como um problema crescente.⁵⁴ Com a expansão das viagens internacionais, verificou-se um aumento da LV em pessoas que regressam de áreas tropicais e subtropicais, com relatos da importação da doença nos EUA, Canadá⁴⁸ e Europa do Norte.^{30,38} Por sua vez, o aumento da temperatura atmosférica pode permitir a difusão dos

vetores e, subsequentemente, da LV.^{49,72} A mobilidade das pessoas por motivos laborais ou conflitos armados, pode também contribuir para a propagação da LV e do VIH.²¹

Patogenia

O conhecimento sobre a interação imunológica da *Leishmania* e do VIH pode contribuir para a melhor gestão dos casos de co-infecção por ambos os agentes microbiológicos.⁵¹ Por isso, nos últimos anos foram realizadas várias tentativas para desvendar os mecanismos envolvidos na imunopatogénese desta co-infecção.²¹ Reconhece-se que tanto a *Leishmania* como o VIH afetam as células da linhagem monocítica-macrofágica⁹ e que, provavelmente, ocorre uma interação específica entre os dois agentes infecciosos a nível celular, afetando o curso da infeção de cada patógeno.^{21,30} Como ambos os microrganismos têm como alvo as mesmas células do sistema imunitário, acabam por exercer um efeito sinérgico prejudicial sobre a resposta imune celular,^{7,57} daí resultando uma imunossupressão grave.⁶ Em última instância, ocorre o seguinte efeito deletério: o parasita facilita a replicação do VIH e o vírus contribui para o desenvolvimento da LV.⁷

Vários estudos evidenciam a complexidade da interação entre o VIH e a *Leishmania*.²¹ Ensaio *in vitro* indicam que o VIH favorece a entrada do protozoário nos macrófagos e promove o seu crescimento intracelular.^{9,34} Nos imunocompetentes, pensa-se que a resposta imune celular *T helper (Th) 1* confere proteção relativamente à *Leishmania*^{20,30,47}; no entanto, ambos os patógenos alteram o equilíbrio *Th1/Th2*, favorecendo a resposta *Th2*, o que facilita a progressão do parasita.⁷ Outros estudos revelam que os amastigotas têm um papel promotor da replicação do VIH em culturas celulares. Aparentemente, a infeção parasitária favorece a sobrevivência e proliferação dos monócitos infetados pelo VIH, promove a sua diferenciação em macrófagos e inibe a apoptose destas células, o que eleva a expressão vírica.⁹

A LV pode ocorrer em qualquer estadio da infeção VIH,^{33,54} mas a maioria dos doentes apresenta uma contagem muito baixa de linfócitos T CD4+, comumente inferior a 200 células/ μ L e, em quase metade, abaixo das 100 células/ μ L.^{9,65,73} Nos co-infetados, mesmo que submetidos a terapia antirretrovírica, há uma débil recuperação da contagem celular.⁶² Esta falha na recuperação imunológica é parcialmente explicada pela depleção dos precursores da medula óssea causada pela *Leishmania*, mas suspeita-se do envolvimento de outros mecanismos.⁷⁴ Pensa-se que a infeção parasitária é responsável pela ativação crónica do sistema imune, com depleção acelerada dos linfócitos T CD4+, o que por sua vez, promove o aumento da carga vírica e acelera a progressão para SIDA.^{11,74,75} Esta redução dos linfócitos T contribui ainda mais para depleção que já ocorre devido à infeção pelo VIH.⁶⁴

Há fortes evidências de que a ativação crónica celular é o mecanismo imunopatogénico crucial na infeção pelo VIH e na LV.⁶² Os meios responsáveis pela sua manutenção não são claros,⁶⁴ mas suspeita-se do envolvimento da translocação microbiana e da persistência do parasita na medula óssea ou órgãos linfoides.⁶² Pensa-se que a infeção intestinal pelas formas amastigotas acelera o dano da mucosa associado à infeção pelo VIH, o que aumenta o volume da translocação microbiana do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, causando uma resposta pró-inflamatória sistémica.⁷⁴ De facto, a co-infeção LV/VIH associa-se a níveis muito elevados de citocinas inflamatórias que, por sua vez, podem contribuir para o ciclo vicioso de ativação imune persistente.⁶⁴ Como consequência desta ativação, ocorre o envelhecimento prematuro das células imunitárias e a subsequente diminuição da capacidade de resposta às agressões.^{62,74}

No imunocompetente, após a realização do tratamento leishmanicida, o sistema imunitário contribui para a eliminação dos restantes parasitas.⁷⁶ Contudo, no co-infetado, ambas as doenças prejudicam profundamente os mecanismos imunes envolvidos no controle infeccioso.⁶² Até os doentes a receber tarv e com reduzida carga parasitária exibem uma falha

no sistema imune que previne a eliminação do parasita.⁷ Outra suspeita é que existam “santuários” onde o protozoário permanece protegido da ação dos fármacos e do sistema imunitário. O resultado potencial desta situação, é a persistência a longo prazo da *Leishmania*, associada a um risco considerável de recaídas.⁷⁶ Ao ocorrer uma recidiva, aumenta a probabilidade de recidivas futuras,⁷⁴ num ciclo vicioso que envolve o enfraquecimento da resposta imune e a consequente redução da capacidade de controlo parasitário.⁶²

Clínica

No geral, as manifestações clínicas de LV nos co-infetados são muito semelhantes às do doente imunocompetente.^{3,5,17,21,25,53,65,77,78} A clínica clássica inclui febre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia e perda de peso significativa,^{21,30,53,65,77} sendo observada em cerca de 80 a 90% dos doentes.⁵³ Contudo, estas manifestações nem sempre estão presentes e podem ocorrer apresentações atípicas.^{11,32} O aumento do fígado e especialmente do baço são observados menos frequentemente, por provável resposta proliferativa deficitária das células mononucleares.^{78,79} Alguns estudos revelam maior frequência de diarreia e menor de febre, comparativamente aos imunocompetentes.^{34,36} Além disso, a hipergamaglobulinémia que é um dos marcadores laboratoriais usuais, pode não ser significativa se a infeção parasitária ocorrer após doença avançada pelo VIH.¹⁵

Habitualmente a *Leishmania* está concentrada nos órgãos do sistema reticuloendotelial, mas no co-infetado é comum a sua disseminação,⁵¹ podendo mesmo ocorrer uma forma fulminante de LV.¹⁵ O parasita já foi isolado de locais atípicos como o aparelho gastrointestinal, pele, trato respiratório, mucosa oral, pleura e pericárdio.^{3,77} Está também descrita a deteção da *Leishmania* em processos cutâneos não causados pelo parasita, como carcinomas, dermatofibromas, sarcoma de Kaposi, psoríase, aftas periorais, lesões herpéticas, nódulos reumatoides e tatuagens.⁸⁰ O protozoário pode localizar-se no rim e a

nefropatia ser a primeira manifestação de LV.⁷ Em doentes com LV crónica, há ainda possibilidade de ocorrer insuficiência renal secundária ao desenvolvimento de amiloidose.³⁰

De acordo com a literatura, a pele e a mucosa gastrointestinal são as duas localizações atípicas mais comumente descritas, mas a maioria da informação provém da Europa.⁷⁷ Nas áreas com poucos recursos económicos há provavelmente uma subnotificação dos casos, por não serem devidamente reconhecidos e diagnosticados.^{51,77} Potencialmente qualquer órgão ou sistema pode ser afetado pela *Leishmania* e o envolvimento de vários órgãos pode ser responsável por maior número de complicações, com aumento da morbidade e mortalidade.⁷⁷ Os casos de localização invulgar estão invariavelmente associados a contagens de linfócitos T CD4+ muito baixas,^{3,77} mas não ficou comprovado que a apresentação clínica difira com o valor desta contagem.⁹ O grau de divergência das manifestações clínicas consoante a subespécie de *Leishmania* infetante é também uma questão em aberto.³⁶

Alguns estudos descrevem a possibilidade de ocorrer visceralização a partir da leishmaniose cutânea (LC).^{17,30} Espécies de *Leishmania* dermatotrópicas que existem no continente americano foram já implicadas no desenvolvimento de LV no doente infetado por VIH, nomeadamente a *L. braziliensis*, a *L. mexicana* e a *L. amanozensis*.^{21,36} No entanto, a confirmação da subespécie envolvida requer a realização de testes moleculares, que nem sempre estão disponíveis.⁵¹ No co-infetado está ainda descrito que as duas formas de leishmaniose podem ocorrer concomitantemente.³⁰ Portanto, num indivíduo infetado por VIH em que se estabeleça o diagnóstico de LC¹² ou em que se identifique o parasita numa biópsia cutânea,⁸⁰ deve avaliar-se a hipótese de este ter a forma visceral da doença.

Uma possível complicação dermatológica da LV é o desenvolvimento de leishmaniose dérmica pós-Kalazar (*PKDL*).^{8,12,81} Esta condição pode manifestar-se por uma erupção cutânea macular, papular ou nodular, meses a anos após o tratamento da LV.^{8,63,70} Classicamente é uma alteração pouco usual, sendo reportada sobretudo na África Oriental e

Subcontinente Indiano, mas na população imunodeprimida por infecção VIH tem surgido com severidade e frequência crescente, havendo vários relatos após a administração de tarv.⁸ De acordo com um estudo realizado na Etiópia ao sexto mês após o tratamento para a LV, a *PKDL* é mais frequente nos doentes infetados por VIH do que nos imunocompetentes. Em contraste com o que é habitual nestes últimos, os co-infetados podem desenvolver estas lesões cutâneas durante o episódio agudo de LV, fenómeno este conhecido por *para-KDL*, tornando difícil distingui-lo de LV com disseminação cutânea.⁵¹

A patogénese da *PKDL* não é totalmente clara,^{8,35} mas acredita-se que possa representar uma expressão clínica da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI).^{8,53,77,81} A SIRI consiste na deterioração aguda sintomática ou paradoxal de uma infecção pré-existente, relacionada com a recuperação do sistema imunitário.¹⁵ No caso da *PKDL*, supõe-se que a resposta celular imune restabelecida após tarv, force os parasitas a refugiarem-se na derme.⁸ Apesar de a SIRI ser relativamente incomum na co-infecção LV/VIH, há descrição de vários casos de manifestações dermatológicas e LV sintomática associada à tarv,²⁶ alguns com significativa morbidade e mortalidade.⁸² No entanto, a ausência de uma definição clara do que é um caso de SIRI na co-infecção, poderá estar a contribuir para uma falha na notificação.⁵¹

Vários estudos demonstram que, apesar da apresentação inicial poder ser semelhante entre os indivíduos imunocompetentes e imunodeprimidos por infecção VIH, a co-infecção é preditora de pior desfecho.⁹ O doente infetado por VIH apresenta uma taxa de falha de tratamento superior, com resposta clínica em apenas 33 a 87% dos casos e resposta parasitológica em 38 a 81% dos doentes.³⁶ A taxa de mortalidade é usualmente mais alta, com valores entre 8,7 a 23,5%, enquanto no imunocompetente é entre 1 a 5%.⁷³ Há também uma maior tendência para recidivas, verificando-se que mesmo após um episódio de LV corretamente tratado, 25 a 61% dos doentes têm uma recidiva antes dos nove meses e 79 a

97% recidivam ao longo da vida.²¹ Inclusivamente, há possibilidade de apresentarem múltiplos episódios de LV ao longo dos anos, com circulação contínua do parasita no sangue, condição conhecida por “LV crónica ativa”.^{63,76} Geralmente, as manifestações clínicas das recidivas são comparáveis aos episódios iniciais de LV.²¹

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da co-infecção LV/VIH poderá constituir um desafio para os profissionais de saúde, pela frequência das apresentações atípicas^{51,77} e porque as manifestações clínicas mais comuns nem sempre estão presentes.^{21,31} Em áreas não endémicas, casos de LV podem ser erradamente diagnosticadas como outras condições de origem infecciosa ou não¹⁵ e as apresentações atípicas podem ser facilmente confundidas com outras infeções oportunistas comuns no doente infetado por VIH.^{36,51} O diagnóstico diferencial deve incluir as doenças que podem mimetizar algumas manifestações clínicas da LV, como é o caso da tuberculose, brucelose, malária, histoplasmoze, schistosomiase, hipertensão portal, neoplasias linfoproliferativas, entre outras.¹ Assim, sempre que exista a suspeita clínica de leishmaniose, o diagnóstico deverá ser confirmado através de testes laboratoriais específicos.^{15,50} Porém, ainda não há consenso sobre qual é o teste mais adequado para o diagnóstico e monitorização deste grupo de doentes.⁶⁹

Estudos demonstram que a sensibilidade e especificidade dos testes de diagnóstico diferem entre a população imunocompetente e a infetada pelo VIH.⁷³ Há fortes evidências de que, na co-infecção, os métodos parasitológicos são preferíveis aos serológicos.^{73,83} O co-infetado apresenta uma carga parasitária mais elevada que o imunocompetente,^{9,14,73} que é cerca de 16 vezes superior nos aspirados esplénicos, tornando a microscopia destas amostras um método de diagnóstico altamente sensível.⁸⁴ Deste modo, o *gold standard* para o diagnóstico da LV no doente seropositivo para o VIH consiste no exame citológico de

preparações coradas de baço, medula óssea e/ou gânglios linfáticos.⁸⁵ Em caso de suspeita clínica, também é possível a investigação da presença das formas amastigotas em amostras de outros tecidos, como fígado e mucosa gastrointestinal, entre outros.⁴⁷

No co-infetado LV/VIH está reportado um valor de sensibilidade de 67 a 94% para a citologia da medula óssea²¹ e de 93 a 99% para os aspirados esplênicos.²³ A aspiração de gânglios linfáticos é menos sensível, mas uma opção em caso de linfadenomegalia.²¹ Ainda que a aspiração esplênica seja o método mais sensível, frequentemente opta-se pelos aspirados de medula óssea, porque estão associados a menor risco de complicações pós-procedimento.^{3,38} No entanto, nestas amostras nem sempre é possível identificar as formas amastigotas, como acontece nos casos de medula óssea hipoplásica devido a imunossupressão avançada.¹³ A realização de cultura acrescenta sensibilidade ao exame direto, mas é necessário recorrer a meios especiais, como o meio *Novy-McNeal-Nicolle*,³ e o isolamento do parasita pode demorar até quatro semanas.⁶⁸

Se bem que a demonstração da *Leishmania*, por visualização direta ou cultura, consista no meio de diagnóstico mais fidedigno, a sua efetivação está associada a várias limitações.^{9,10,83} A rentabilidade da citologia está dependente da perícia do patologista^{11,68,83} e a obtenção das amostras acarreta um procedimento invasivo, consumidor de tempo e associado ao risco potencial de hemorragia.⁸⁵ Além do mais, exige pessoal técnico especializado⁸³ e infraestruturas laboratoriais específicas, em falta em muitos locais onde a leishmaniose é endêmica.⁹ O caráter recidivante da LV no doente infetado por VIH implica que este seja exposto repetidamente a estes procedimentos.⁵¹ Consequentemente, nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em encontrar métodos menos invasivos para o diagnóstico e monitorização desta infeção parasitária.⁸⁶

Um método parasitológico ainda não completamente explorado é a deteção de parasitas no sangue periférico.⁵¹ O exame direto do esfregaço sanguíneo permite um

desempenho razoável no co-infetado, com uma sensibilidade entre 50 a 68%, mas exige pessoal técnico experiente.⁴⁷ Estudos em “sangue concentrado” realizados na Europa pareciam promissores, com uma sensibilidade a rondar 78%, mas os resultados preliminares de um ensaio clínico da Etiópia demonstraram baixa sensibilidade, de apenas 40%.⁵¹ A cultura do sangue periférico, especialmente da camada leucocitária, é um método potencialmente útil.⁴⁷ Esta técnica é mais sensível no co-infetado do que no imunocompetente,⁵² com as vantagens de ser um exame não invasivo e que pode ser realizado em locais que não disponham dos recursos para a realização de biópsias.⁴⁷

Hoje em dia, estão disponíveis vários métodos serológicos capazes de detetar a presença de anticorpos anti-*Leishmania* em amostras de sangue periférico.²⁸ Entre eles, há testes de imunotransferência enzimática (*Blot*), aglutinação direta (*DAT*), imunofluorescência indireta (*IFAT*) e ensaios de imunoabsorção enzimática (*ELISA*).⁵⁵ Também foram desenvolvidos testes rápidos, como o teste imunocromatográfico baseado no antígeno recombinante K39 (*rK39*), com o intuito de facilitar o diagnóstico precoce, sobretudo em áreas de poucos recursos.⁵⁰ Contudo, estes métodos têm como limitações a possibilidade de ocorrerem reações cruzadas com outras infecções e a incapacidade de distinguir entre doença ativa e passada,²⁷ pois os anticorpos podem manter-se detetáveis até vários anos após a cura.⁵⁰

Nos imunocompetentes, a identificação de anticorpos séricos para a *Leishmania* tem um alto valor diagnóstico, mas os imunodeprimidos podem não possuir anticorpos detetáveis pelas técnicas convencionais.^{10,55} Essa situação ocorre em aproximadamente 40% dos co-infetados,^{9,11,13,21,66} como provável consequência da desregulação pronunciada do sistema imunitário devido à infecção pelo VIH.⁵⁶ Reconhece-se assim, que a serologia tem sensibilidade limitada neste grupo de doentes^{3,10,30,56,68} e as indicações são para valorizar um teste positivo, mesmo com baixos títulos, se combinado com uma clínica sugestiva.¹⁰ A obtenção de um teste serológico negativo não deve ser usada para descartar o diagnóstico de

LV no doente infetado por VIH,^{10,30,52,68,85} sendo importante conjugar a serologia com os resultados de um método molecular ou parasitológico.^{10,83}

Ainda que estejam disponíveis vários testes serológicos com aplicação no diagnóstico da leishmaniose, nenhum deles consegue detetar a totalidade dos casos e os resultados variam conforme a área geográfica onde são aplicados.⁴⁵ Pensa-se que este desempenho variável esteja relacionado com: (1) a origem do antigénio usado no teste⁴⁵ (2) as diferenças regionais na prevalência da estirpe de *Leishmania* infetante, (3) as características da população testada, incluindo idade, estado nutricional e imunitário.¹⁰ Também foi proposto que o desempenho do teste possa ser diferente conforme a patologia adquirida primeiro: a infeção por VIH ou a LV.⁵¹ Presume-se que se a aquisição da *Leishmania* ocorrer previamente à infeção pelo VIH, ocorra a produção de anticorpos detetáveis; se ocorrer posteriormente, a sua produção será menos provável ou menos intensa.⁴⁷

Na atualidade permanecem dúvidas se alguma técnica serológica é superior às outras num contexto de co-infeção.³⁴ Foi publicada uma meta-análise que avaliou a precisão dos métodos serológicos e moleculares no co-infetado, e os resultados foram indicativos de um desempenho superior do *Blot* e *DAT* relativamente ao *IFAT* e *ELISA*.^{3,10} Os valores estimados de sensibilidade e especificidade para o *Blot* foram, respetivamente, 84% e 82%, enquanto para o *DAT* foram de 81% e 90%. Por sua vez, a sensibilidade estimada do teste *ELISA* foi de 66% e o *IFAT* apenas atingiu os 51%. Porém, há grande variabilidade entre os ensaios clínicos e a referida meta-análise baseia-se sobretudo na experiência europeia, uma vez que todos os estudos sobre os testes *IFAT*, *Blot* e *ELISA* foram realizados em países da Europa.¹⁰

Na África Oriental, o desempenho da serologia nos co-infetados é, no geral, superior ao reportado na Europa, embora sempre inferior à da população imunocompetente.⁵¹ Num estudo realizado na Etiópia, os valores de sensibilidade foram de 89% para o *DAT* e de 77% para o *rK39*, enquanto nos imunocompetentes esses valores foram, respetivamente, 95% e

87%.^{9,51,84} Na Índia, apesar do desempenho do *DAT* nos imunocompetentes ser geralmente superior ao da África Oriental,⁵¹ estudos em co-infetados demonstraram uma sensibilidade menor, a rondar os 80%.¹⁵ No que diz respeito ao Brasil, um estudo comparou a eficácia de alguns testes em 113 co-infetados e obteve-se uma sensibilidade razoável do *DAT* (89,1%), superior ao *IFAT* (60,9%) e ao *rK39* (45,6%).^{3,83} Deste modo, de acordo com os dados disponíveis, o *DAT* é provavelmente o teste serológico mais adequado no doente infetado por VIH.⁸³ Porém, ainda não há consenso sobre o *cut-off* ideal do teste nos co-infetados.⁶⁹

Há evidências sugestivas de que o uso combinado dos testes *rK39* e *DAT* seja uma boa abordagem na co-infecção.³⁰ O teste *rK39* tem as vantagens de ser económico, rápido e fácil de usar, com uma sensibilidade elevada nos imunocompetentes da maioria dos países endémicos,²⁸ mas no co-infetado está geralmente associado a uma sensibilidade baixa.^{34,83} No entanto, um estudo da Etiópia demonstrou que a sua combinação com o *DAT* permite obter uma sensibilidade próxima aos 98% no co-infetado.^{9,30,51,84} O algoritmo de diagnóstico sequencial com realização de *rK39*, *DAT* e teste parasitológico em caso de resultado negativo, garantiu grande precisão e diminuição da necessidade de procedimentos invasivos.⁵¹ Contudo, esta abordagem ainda não foi devidamente avaliada em outras áreas geográficas³⁰ e o uso de diferentes versões comerciais do *rK39* poderá influenciar os resultados obtidos.⁸⁴

Alguns autores defendem que os métodos de deteção de antígeno podem ser úteis para ultrapassar o défice de anticorpos apresentado pelos co-infetados.⁵⁵ Foi desenvolvido um teste que permite identificar o antígeno da *Leishmania* na urina, pela técnica de aglutinação de látex, designado por *KAtex*.^{15,21} Este teste é não invasivo, rápido e fácil de usar,²⁸ com possível implementação na avaliação da resposta ao tratamento, já que se torna rapidamente negativo após sucesso terapêutico.^{21,69,85} Porém, apesar de aparentemente promissor, apresentou uma sensibilidade variável em estudos europeus que incluíram imunocompetentes e co-infetados, com valores entre 69 a 100%.³⁰ Na América Latina, apenas 5 dos 13 co-

infetados do estudo, apresentaram teste positivo.³ Os resultados desmotivadores em séries alargadas de casos têm sido impeditivos do seu uso generalizado na co-infecção.³⁰

Nos últimos 10 anos, foram desenvolvidas várias técnicas de biologia molecular, com aplicação no diagnóstico da LV.^{10,37,55} Múltiplos estudos têm demonstrado que os métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (*PCR*) são mais sensíveis e específicos que os métodos diagnósticos tradicionais.^{10,21,55} A sua sensibilidade mantém-se elevada nos doentes infetados por VIH, independentemente do seu estado de imunossupressão.⁵⁵ A meta-análise mencionada reportou valores de 92% de sensibilidade e 96% de especificidade em amostras sangue periférico, atingindo uma sensibilidade de 98% em aspirados de medula óssea.^{9,10} Contudo, os resultados podem variar de acordo com as diferentes sequências alvo utilizadas, tornando difícil a comparação entre os diversos estudos. De acordo com os dados disponíveis, provavelmente, o método mais sensível baseia-se na amplificação do cinetoplasto.³

A técnica de *PCR*, além das suas elevadas sensibilidade e especificidade, tem como vantagens ser facilmente reproduzível,⁸⁵ relativamente rápida e poder ajudar a identificar a estirpe causal de *Leishmania*.¹⁵ De acordo com alguns autores, a *PCR* quantitativa em tempo real (*qPCR*) é a ferramenta de diagnóstico mais útil para o diagnóstico e monitorização dos co-infetados. Outros especialistas advogam o sucesso obtido pela técnica de *Nested-PCR* específica para a *Leishmania*.¹⁵ Contudo, a *PCR* tem como desvantagens a necessidade de equipamento específico, o seu custo elevado⁸⁵ e não estar totalmente disponível em todos os países endémicos.^{28,47,55} Além do mais, portadores assintomáticos podem apresentar resultados positivos, o que limita a especificidade e o uso do teste.^{3,34}

Estudos recentes procuraram investigar a possível utilização de outras amostras orgânicas, nomeadamente fluídos orais e esfregaços da cavidade bucal, para a deteção molecular da *Leishmania* em doentes seropositivos para o VIH. Há potencial interesse na aplicação desta técnica como método de rastreio nas populações suspeitas em países em

desenvolvimento. Os esfregaços orais têm as vantagens de serem fáceis de realizar e de interpretar e não exigirem transporte especializado ou equipamento especial para conservar as amostras. Até agora, os resultados são escassos mas promissores, com um estudo indiano em 22 co-infetados a demonstrar sensibilidade de 86,3% e especificidade de 98,3%, mas é necessária mais investigação nesta área.³¹

Tratamento

A LV é uma doença potencialmente fatal que necessita de tratamento precoce.^{77,87} Classicamente, o co-infetado LV/VIH é tratado com os mesmos fármacos que o imunocompetente,⁶⁵ mas as estratégias de tratamento são distintas entre os diferentes países.³⁵ Há escassas recomendações para orientar a escolha da terapia,⁹ permanecendo dúvidas relativamente ao fármaco de eleição, dose ou duração do tratamento.^{26,29,52,54} A resposta à terapia pode variar conforme a espécie de *Leishmania* e a área geográfica onde a infeção foi adquirida,²⁶ pelo que a extrapolação da terapêutica “ideal” pode conduzir a um potencial logro.²¹ Independentemente do esquema terapêutico escolhido,²⁵ o co-infetado apresenta geralmente uma taxa de cura menor, maior toxicidade, maior número de recidivas e mortalidade superior.^{3,30,52,62,67,83} Após várias recidivas, a resposta à terapêutica diminui, reduzindo as opções terapêuticas.³⁰

Desde a década de 40 do século XX, o tratamento tradicional da LV tem sido baseado nos antimoniais pentavalentes.^{21,29} Os seus representantes são o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina, administrados por via endovenosa (IV) ou intramuscular (IM),⁸⁸ caracterizando-se pelo seu baixo custo e elevada disponibilidade.⁸⁹ Contudo, têm tido o problema do desenvolvimento de resistências, especialmente na Índia,⁴⁷ verificando-se uma taxa de resistência próxima a 60% em Bihar.^{38,52,90} Na Etiópia, têm eficácia aparentemente elevada nos imunocompetentes, mas mais reduzida nos co-infetados,²⁹ com um estudo a

revelar ausência de cura parasitológica em 31,6% destes doentes.⁴¹ Na Europa, séries de casos demonstraram taxas de resposta discrepantes, entre 33% e 82%, com recidivas frequentes.^{21,26,29,52} A informação sobre o Brasil é escassa, tendo um estudo revelado uma proporção superior de isolados de *Leishmania* resistente aos antimoniais nos co-infetados.³⁴

Os antimoniais pentavalentes apresentam uma toxicidade especialmente elevada na população imunodeprimida por infecção VIH.^{18,65,79} A sua utilização está associada a toxicidades cardíaca, hepática e renal, risco de pancreatite, artralguas, dor no local da injeção,²⁴ reações alérgicas e distúrbios gastrointestinais.⁴⁷ Estudos revelam que 11 a 28% dos doentes necessitam de interromper a terapia com antimoniais devido ao desenvolvimento de efeitos adversos.⁶⁵ Além disso, a taxa de mortalidade relatada com estes fármacos é quatro a dez vezes mais elevada nos co-infetados do que nos imunocompetentes,⁵¹ com valores entre 6,8 a 33,3% segundo alguns estudos.⁴¹ Deste modo, as recomendações gerais desaconselham o uso de antimoniais na co-infecção, mas há ainda países a utilizá-los por falta de opções terapêuticas ou porque os fármacos alternativos são de custo elevado.^{9,41}

De acordo com a literatura, o fármaco de eleição para o tratamento de co-infetados é a anfotericina B lipossómica.^{9,26,30,35,36,38,41,58} A anfotericina B é um antifúngico da classe dos polienos,⁵⁰ introduzido nos anos 80²⁹ e administrado por via intravenosa.^{35,88} Existem várias formulações disponíveis, incluindo anfotericina B desoxicolato (ABD), complexo lipídico (ABCL) e a lipossómica (ABL).⁵⁰ A ABD é bastante eficaz, mas está associada a nefrotoxicidade, hipocalémia e miocardite.²² Devido ao seu melhor perfil de segurança, a OMS recomenda o uso da ABL,^{26,30} em doses elevadas na co-infecção (dose total de 40 mg/kg).⁹¹ Contudo, os dados favoráveis à sua utilização são escassos, sobretudo da Europa,⁶¹ estando descritas pronunciadas diferenças regionais na resposta ao tratamento, mesmo na população geral.⁵⁸ Além do mais, apesar de a OMS ter conseguido negociar uma redução do preço da ABL para alguns países desfavorecidos, ainda está associada a um custo elevado.^{29,35}

A evidência atual é sugestiva da superioridade da anfotericina B relativamente aos antimoniais na co-infecção, não pela maior eficácia, mas pela sua menor toxicidade.⁸⁹ Na Europa, doses elevadas de ABL foram bem toleradas e a taxa de cura inicial foi favorável (entre 80 a 100%),⁶¹ mas no seguimento pós terapêutica a recidiva foi comum.²⁶ Obtiveram-se bons resultados na Índia com a dose total de 20 mg/kg, tendo-se registado uma sobrevida estimada a 2 anos de 85,5%, sem falhas de cura inicial ou necessidade de interromper o tratamento.⁵⁸ Estudos realizados em África também mostraram boa tolerabilidade, mas as taxas de cura ficaram aquém do esperado.⁵¹ Na Etiópia, a dose total de 30 mg/kg revelou menor eficácia nos co-infetados, registando-se uma taxa de cura inicial de apenas 74% na LV primária e 38% nas recidivas.⁶¹ Por último, em relação à América Latina, a ABL é aconselhada na dose total de 20 a 40 mg/kg, mas as recomendações baseiam-se em estudos observacionais e não em ensaios clínicos.³

Os resultados posteriores ao tratamento com ABL no co-infetado têm sido desapontadores,⁹ com a Europa e a Índia a apresentarem uma taxa de recidivas substancial.⁵⁸ Um estudo indiano revelou uma taxa de recidivas de 16,1%, no primeiro ano, e de 20,4%, no segundo ano.⁹² Noutro estudo, esses valores foram, respetivamente, 8,1% e 26,5%, mas os doentes responderam bem a novo tratamento com ABL.⁵⁸ Tendo em conta o risco de ocorrerem múltiplas recidivas, é importante considerar a hipótese de indução de resistências com a repetição do tratamento.^{58,92} Um estudo europeu corroborou a aparente ausência de resistência *in vitro* da *L. infantum* à anfotericina B, propondo que se mantivesse como opção de primeira linha, mesmo após tratamento repetitivo e uso profilático.⁸⁷ No entanto, mais recentemente, foram descritos mecanismos de resistência à ABD em isolados de *L. donovani*, levantando novamente a questão das resistências neste grupo farmacológico.⁹³

A miltefosina foi a primeira droga oral com eficácia reconhecida para o tratamento da LV,^{17,90,94} embora o seu mecanismo de ação permaneça pouco claro.¹ É um derivado da

hexadecilfosfocolina,^{50,94} desenvolvido como droga anticancerígena, mas com atividade antiparasitária identificada nos anos 80.^{88,90} As suas grandes vantagens são a administração oral e ser uma alternativa mais económica que a ABL.^{13,90} Porém, é potencialmente teratogénica, bastante suscetível ao desenvolvimento de resistências e está associada a efeitos gastrointestinais, toxicidade hepática e renal.²² Nos imunocompetentes demonstrou inicialmente uma taxa de cura excelente na Índia, mas após 10 anos de utilização já existe uma falha de resposta importante. Na África revelou eficácia moderada, enquanto na Europa e América a experiência com este fármaco é limitada.⁸⁸ No que diz respeito ao co-infetado, há falta de informação consistente sobre a sua eficácia, segurança e tolerabilidade.^{26,29,88}

Um estudo na Etiópia comparou a miltefosina com o estibogluconato de sódio na co-infecção e verificou que apresenta um perfil de segurança superior mas menor eficácia,^{26,29,88,90} com uma taxa de falência de cura inicial e recidivas, respetivamente, de 17,5% e 25%.⁹ Há ainda um estudo que demonstrou que a miltefosina em monoterapia não é particularmente eficaz em doentes com múltiplas recidivas.⁹⁵ Contudo, este fármaco revelou-se benéfico em Espanha, numa série de casos não responsivos aos antimoniais ou ABD, apesar dos doentes terem recidivado após a sua descontinuação.^{26,29} Para diminuir o problema das recidivas frequentes, foi sugerida a realização de administrações repetidas ou a sua associação com outros fármacos.²⁶ A terapia combinada surge como uma alternativa interessante, já que o risco de falha de tratamento com a miltefosina em monoterapia parece ser considerável, como sugere a experiência observada em imunocompetentes na Índia.⁹⁶

A pentamidina é um derivado aromático da diamidina, capaz de interagir com o ADN do cinetoplasto.⁹⁴ Este fármaco foi usado no início dos anos 80 para o tratamento de LV refratária na Índia,²² tendo também revelado eficácia na África Oriental, após ausência de resposta aos antimoniais pentavalentes. Na bacia do Mediterrâneo e América Latina, a informação disponível sobre o seu uso é escassa.²⁹ No imunocompetente foi praticamente

abandonada nos últimos anos, devido sua eficácia reduzida e ao aparecimento de alguns efeitos tóxicos graves,^{21,29,54} como é o caso de diabetes melitos irreversível.²¹ A sua administração endovenosa está ainda associada ao desenvolvimento de erupções cutâneas, hipoglicemia, hiperglicemia, hipotensão, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade,⁷⁵ pancreatite e arritmias cardíacas.⁵⁴ No co-infetado, também está descrita uma eficácia subótima e toxicidade considerável,⁸⁹ mas a experiência é limitada a casos clínicos, onde surge frequentemente em combinação com outros fármacos.²⁹

A paromomicina é um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos, cuja administração por via parentérica demonstrou ter eficácia contra a *Leishmania* nos anos 80.³⁵ No entanto, ainda hoje o seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido.¹ Este fármaco tem como vantagens ser acessível²² e bem tolerado,⁹⁵ estando associado a dor no local da injeção, aumento transitório das transaminases hepáticas e uma baixa incidência de ototoxicidade reversível.²² Contudo, tem que ser administrado por via intramuscular²⁹ e o seu uso em monoterapia pode levar ao desenvolvimento de resistências.^{22,95} Além do mais, a experiência com este fármaco na Europa e na América Latina é limitada.²⁹ Os estudos que demonstram a sua eficácia são maioritariamente em imunocompetentes e revelam uma taxa de cura variável conforme a região geográfica,²⁹ tendo sido descontinuado por ineficácia no Sudão.⁵³ As publicações em co-infetados são reduzidas, apesar de existir o potencial interesse do seu uso em doentes sem resposta à terapia convencional, particularmente em regime combinado.⁹⁵

A experiência com o alopurinol no tratamento da LV é reduzida, surgindo predominantemente em associação com antifúngicos do grupo dos triazóis ou com os antimoniais, mas existem poucas evidências favoráveis para recomendar o seu uso.²⁹ No que diz respeito aos triazóis, estes fármacos têm as vantagens de serem administrados por via oral e terem um perfil de segurança conhecido.⁷⁵ Porém, não reúnem consenso quanto à sua eficácia, surgindo frequentemente com resultados discordantes em estudos realizados em

imunocompetentes.²⁹ Os dados publicados em co-infetados são escassos, havendo o relato de um caso de LV com envolvimento gastrointestinal, em que o tratamento com itraconazol foi bem-sucedido.⁹⁵ Porém, a evidência atual é que há limitações do seu uso em monoterapia e que devem ser usados preferencialmente em associação com outros fármacos.⁷⁵

Muitos autores são a favor da utilização de terapia combinada na co-infecção,³⁰ defendendo um potencial aumento da eficácia do tratamento e diminuição da resistência parasitária.^{26,30,52,53,88} Os defensores da terapia combinada, associam o seu uso a esquemas terapêuticos mais curtos e menores dosagens, com redução da toxicidade e custos, além de melhorarem a taxa de adesão.^{9,25,26,50,88} A sua administração é preconizada sobretudo nos doentes com múltiplas recidivas.^{26,29,30} Há relatos da utilização de várias combinações de fármacos, nomeadamente: miltefosina e estibogluconato de sódio, pentamidina e fluconazol, ABL e fator recombinante humano estimulador das colónias de granulócitos e macrófagos, alopurinol e antimoniato de meglumina, ABL e miltefosina, antimoniato de meglubima e paromomicina,²⁶ ABL e paramomicina, miltefosina e paromomicina, etc.¹⁷

A opção de usar combinações de fármacos menos comuns pode colocar o problema de possíveis efeitos secundários e resultados desconhecidos.⁷⁵ As publicações que avaliam a eficácia da terapia combinada na co-infecção são diminutas e a informação baseia-se fundamentalmente em relatos de casos isolados ou pequenas séries.^{30,52} Como exceção, destaca-se a associação da ABL e miltefosina, avaliada num estudo recente na Índia que envolveu 102 co-infetados, nos quais se observou uma taxa de recidivas de 6% e uma incidência cumulativa de mortalidade aos 12 meses de 14,5%.^{22,25,91} Esta associação parece ser eficaz e segura, constituindo uma possível opção no tratamento dos co-infetados.⁹¹ No entanto, apesar dos bons resultados preliminares associados a este e a vários regimes combinados, os dados são ainda insuficientes para consolidar recomendações.³⁰ O quadro 1 sumariza os fármacos e a posologia aconselhada no presente momento.

Quadro 1- Tratamento da leishmaniose visceral nos doentes infetados por VIH.

Área geográfica	Fonte de recomendação	Primeira escolha	Alternativa(s)
Bacia do Mediterrâneo	OMS	ABL: 3 a 5 miligramas (mg)/quilograma (kg)/dia ou em 10 doses no dia 1 a 5, dias 10, 17, 24, 31 e 38 (dose total de 40 mg/kg IV)	ABCL: dose total de 30 mg/kg IV ou ABD: 0.7 mg/kg/dia IV durante 28 dias
			Antimoniais pentavalentes: 20 mg Sb ⁵⁺ /kg/dia ¹ IV ou IM durante 28 dias
			Miltefosina: 150 mg/dia per os (PO) durante 28 dias
Subcontinente Indiano	OMS	Igual à Bacia do Mediterrâneo	Não especifica
África Oriental	OMS	Igual à Bacia do Mediterrâneo	Antimoniais pentavalentes em áreas sem resistência (sem especificar doses)
	MSF no Sudão, Sudão no Sul e Etiópia (2012)	ABL em 6 doses de 5 mg/kg em dias alternados (dose total de 30 mg/kg) + miltefosina 100 mg divididas em duas doses durante 28 dias	Estibogluconato de sódio 20 mg/kg/dia durante 30 dias + paramomicina 15 mg/kg/dia durante 17 dias
	<i>Guideline</i> Etiópia (2013)	ABL: 5 mg/kg nos dias 1 a 5, dia 10, 17 e 24 (dose total de 40 mg/kg)	Antimoniais pentavalentes (sem especificar doses)
	<i>Guideline</i> Sudão (2013)	ABL: 3 mg/kg durante 10 a 14 dias	Não especifica
	<i>Guideline</i> Sudão do Sul (2012)	Igual à OMS	Antimoniais pentavalentes (sem especificar doses)
América Latina	OMS	ABL: 3 a 5 mg/kg/dia IV, até dose total de 20 a 40 mg/kg	Antimoniais pentavalentes: 20 mg Sb ⁵⁺ /kg/dia IV ou IM durante 28 dias
			ABD: 1 mg/kg/dia por 14 dias, até dose total de 800 mg
	<i>Guideline</i> Brasil (2015)	ABL: 4 mg/kg dia durante 5 dias consecutivos, seguido de dose semanal até 5 semanas (dose total de 25 a 40 mg/kg)	Antimoniais pentavalentes: 20 mg Sb ⁵⁺ /kg/dia IV ou IM durante 30 dias
			ABD: 7 mg/kg/dia IV 28 dias (dose diária máxima 50 mg)

Adaptado da Organização Mundial de Saúde^{50,52,59,94}, Ministério da Saúde do Brasil¹⁰⁰ e Diro⁵¹.

¹Soluções de antimoniato de meglumina contêm 8,1% de Sb⁵⁺ e soluções de estibogluconato de sódio contêm 10%.

Terapia antirretrovírica

Os principais objetivos da terapia antirretrovírica são a supressão da replicação do VIH e a recuperação da resposta imunitária.^{18,82} Para a prossecução destes objetivos, os antirretrovíricos são prescritos em combinações de fármacos de diferentes classes e mecanismos, constituindo a tarv.¹⁸ Associada à supressão virológica e à recuperação imunológica, assiste-se a uma redução do risco de infeções oportunistas.¹ O uso generalizado da tarv na Europa possibilitou uma diminuição da incidência da LV em 50 a 60%, e um aumento da taxa de sobrevivência dos co-infetados.^{21,30} No que diz respeito ao risco de recidivas, a tarv foi associada a um prolongamento do intervalo entre episódios e a uma redução do seu número.^{43,61} Porém, os autores de duas revisões sistemáticas defendem não existir uma diferença estatisticamente significativa na taxa de recidivas entre os coinfetados a receber ou não tarv,^{20,97} fazendo pressupor que esta seja apenas parcialmente protetora.^{9,73} De qualquer modo, nos co-infetados LV/VIH, os especialistas defendem o início precoce da tarv, embora não esteja ainda perfeitamente definido qual o momento ideal para a sua instituição.⁹ Acresce ainda que, nem em todas as áreas endémicas existe fácil acesso a esta terapêutica.⁵¹

Neste momento, a escolha da tarv nos co-infetados não difere da dos programas nacionais para os doentes infetados por VIH,²¹ mas a sua otimização é uma possível abordagem para garantir uma terapia mais eficaz.²⁶ Há evidências *in vitro* de que os inibidores da protease (IP) têm efeito direto contra a *Leishmania*.^{3,34,42,62} Assim, nos países endémicos para a LV, pode ser considerada a inclusão de um IP no regime antirretrovírico ou a sua utilização na profilaxia primária ou secundária da infeção parasitária.⁴² Contudo, há aspetos menos positivos que é importante ter em consideração, de entre os quais se destacam: o seu custo mais elevado⁴² e o facto de o seu efeito antiparasitário só ocorrer com concentrações muito elevadas (inaceitáveis *in vivo*).³ Outra alternativa sugerida por um estudo recente, é a utilização do efavirenze (um inibidor da transcriptase inversa não análogo dos nucleósidos)

nos esquemas de tavy, associado à miltefosina, uma vez que se demonstrou haver um efeito sinérgico *in vitro* contra a *L. infantum*, mas mais estudos são necessários.¹⁸

Profilaxia secundária

No doente infetado por VIH, a recidiva resulta maioritariamente da reativação da leishmaniose latente ao invés de reinfeção, e ocorre geralmente no primeiro ano após o diagnóstico.¹³ Contudo, o número de episódios e a duração do intervalo entre eles, depende do estado imunológico do doente, da estirpe do parasita infetante e do uso ou não de profilaxia secundária.²¹ As evidências atuais indicam que a quimioprofilaxia tem efeito protetor relativamente às recidivas, embora não seja capaz de as evitar por completo.^{20,37,63} Uma meta-análise reportou uma taxa de recidivas média de 31% com quimioprofilaxia e 67% na sua ausência.^{6,20,63} Portanto, as recomendações são a favor da manutenção de profilaxia secundária após o tratamento do primeiro episódio de LV.^{4,21} Esta intervenção é mais eficaz quando iniciada antes de se instalar uma imunodeficiência severa, daí a importância da deteção e tratamento precoces da infeção parasitária.⁶

Ainda não está definido qual é o melhor regime terapêutico a utilizar na profilaxia secundária.⁵² A maioria dos estudos têm origem na Europa^{9,21,30} e incluem uma amostra reduzida de doentes, o que não permite tirar conclusões sobre se algum fármaco tem mais sucesso do que os outros na prevenção das recidivas.^{54,98} Além do mais, cada nova recaída pode ser progressivamente mais difícil de tratar.⁵ A OMS sugere a ABL (3 a 5 mg/kg cada 3 a 4 semanas), a pentamidina (4 mg/kg cada 2 a 4 semanas) ou os antimoniais pentavalentes (20 mg Sb⁵⁺/kg cada 3 a 4 semanas) como opções terapêuticas,^{9,52} mas também está descrita a utilização da miltefosina, triazóis e alopurinol.³⁰ Frequentemente, recorre-se ao mesmo fármaco que foi usado para tratar o episódio inicial, mas não há evidências na literatura que

suportem esta estratégia terapêutica. A escolha pode ainda recair na combinação de medicamentos, de modo a evitar resistências.⁵⁴

A experiência com a ABL na profilaxia secundária é ainda reduzida, mas é uma opção interessante tendo em conta o seu perfil de toxicidade e capacidade de difusão nos tecidos. As suas propriedades farmacocinéticas permitem atingir concentrações elevadas na medula óssea, baço e fígado, que são os “reservatórios” do parasita. Este fármaco poderá ser a melhor escolha em imunodeprimidos, já que a sua atividade é independente das células T, o que constitui uma vantagem em relação aos antimoniais e à pentamidina.⁹⁸ Na Índia obteve-se uma boa resposta em 27 doentes, com uma taxa de sobrevida livre da doença de 100% aos 12 meses e sem mortalidade associada, resultados estes que foram superiores aos do grupo sem profilaxia.⁹⁹ Um estudo europeu apresentou uma probabilidade de ausência de recidivas aos 12 meses favorável (79,1%), mas constatou que a eficácia da ABL diminui ao longo do tempo (55,9% aos 2 anos).⁹⁸ Além disso, o custo da ABL pode ser proibitivo em alguns países.⁵⁴

A miltefosina poderá ser uma boa escolha na quimioprofilaxia, uma vez que tem semivida prolongada e é administrada por via oral, permitindo que a terapêutica seja feita em ambulatório.²⁹ Além do mais, o seu efeito contra a *Leishmania* também não requer uma resposta do hospedeiro dependente das células T.⁹⁰ Alguns autores defendem que o seu uso mais benéfico é provavelmente na profilaxia secundária, especialmente em regimes combinados de fármacos,⁸⁸ mas há pouca informação a fundamentar esta opinião.⁹⁵ Em Portugal, três doentes receberam administrações de miltefosina durante 21, 14 e 12 meses, respetivamente, permitindo um período médio sem doença de 20 meses.^{26,29,88} A sua combinação com itraconazol também conseguiu bons resultados num doente em Espanha, sem recidivas após 19 meses de quimioprofilaxia, altura em que foi publicado o caso.⁹⁵

Os triazóis estão associados a uma boa tolerabilidade e toxicidade reduzida, mas o seu uso poderá promover resistências fúngicas.^{26,29} Ainda assim, há relatos de quimioprofilaxia

bem-sucedida com itraconazol,⁹⁵ reportando-se um período médio de remissão de dois anos numa série de cinco doentes.⁵⁴ Está também descrita a utilização de itraconazol mais alopurinol, que preveniu recidivas até à paragem da terapia, sete meses depois. A administração de alopurinol em monoterapia tem tido sucesso limitado, com descrição de 56% de recidivas após três meses de quimioprofilaxia, numa série de nove doentes.⁵⁴ Um estudo em Espanha demonstrou que a profilaxia secundária recorrendo a antimoniais pentavalentes reduz mais significativamente as recidivas em detrimento do alopurinol ou a inexistência de terapia.^{26,98} Nesse estudo, a taxa de ausência de recidivas a um ano foi de 9% na ausência de profilaxia secundária, 21% com alopurinol e 93% com antimoniais.⁴³

A recomendação da profilaxia secundária surge associada a alguma controvérsia nos países com transmissão antroponótica, pelo risco de emergência e propagação de resistências.^{42,51} Acredita-se que a utilização de fármacos de primeira linha possa levar ao desenvolvimento de resistências facilmente transmitidas entre regiões.⁶ Contudo, este argumento tem valor relativo, já que a evicção de múltiplas recidivas, poderá por si mesma fazer parte da estratégia de prevenção de resistências.⁴⁰ A pentamidina foi sugerida como opção a utilizar nestes países, já que não faz parte do tratamento habitual da LV é relativamente segura em dose profilática.^{6,51} Além do mais, tem a vantagem de ser eficaz contra outro agente oportunista do doente infetado por VIH, o *Pneumocystis jirovecii*. Os resultados com este fármaco foram promissores numa série de casos na Europa, estando associado a um período livre de recidivas entre 5 a 98 meses, sem desenvolvimento de qualquer um dos efeitos adversos mais preocupantes.⁵⁴

De momento, não há recomendações seguras quanto à manutenção da profilaxia secundária.⁴ Alguns peritos defendem que se mantenha indefinidamente,⁴ mas a maioria recomenda a sua utilização até que o doente recupere o seu estado imunitário com a tarv (contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/ μ L por mais de seis meses) e a LV

esteja quiescente.^{21,26,29,30} Há ainda especialistas que aconselham a sua interrupção apenas nos doentes com contagens superiores a 350 células/ μ L e que não tenham recidivas durante um período mínimo de um ano.^{13,47} Porém, um estudo da Etiópia⁴³ e outro de Portugal²⁵ relataram a ocorrência de recidivas mesmo com contagens superiores a 200 e 350 células/ μ L. Estas observações sugerem que há outros fatores, ainda não esclarecidos, que afetam a resposta terapêutica e que representam uma grande dificuldade no estabelecimento de uma contagem celular segura, que possibilite a retirada da quimioprofilaxia.⁴

Monitorização

O conceito de cura deveria basear-se na cura parasitológica, mas a maioria dos co-infetados não é submetida a procedimentos para comprovar o desaparecimento das formas amastigotas após o tratamento, privilegiando-se a cura clínica¹³ (ou seja, o desaparecimento dos sintomas) e a normalização dos parâmetros laboratoriais.⁵² Porém, a melhoria clínica não significa a erradicação do parasita e a obtenção de cura parasitológica não implica ausência de recidivas,²¹ as quais podem ocorrer até vários anos após o tratamento inicial.⁵² Por isso, após o término da terapêutica, deve-se acompanhar o doente de modo a avaliar a resposta ao tratamento e detetar possíveis recidivas.¹⁰⁰ A duração ótima do acompanhamento não está estabelecida,¹⁰⁰ mas o ideal é monitorizar indefinidamente até ocorrer uma reconstituição imune sustentada, com avaliação de dados sugestivos de recidiva.⁵² A vigilância deverá ser clínica e biológica, pois a clínica isolada não proporciona informação preditiva suficiente.³⁷

Os métodos convencionais como a serologia e deteção de antígeno da urina não deram provas de serem uma mais-valia na vigilância de recidivas, devido à sua reduzida sensibilidade e especificidade.⁸⁶ No entanto, têm sido utilizadas técnicas de *PCR*, aplicadas em amostras de medula óssea ou de sangue periférico, não só como meio de monitorização da resposta ao tratamento, mas também para antecipar recidivas.^{40,63} A *qPCR* tem-se revelado

útil,^{4,26,52} já que o aumento da carga parasitária medida no sangue periférico pode ajudar a prever um novo episódio de LV.⁴ Porém, ainda não está totalmente estabelecido com que frequência se deve realizar este teste ou que valores estão claramente associados a uma recidiva.⁴ As cargas parasitárias podem variar nos diferentes doentes, sugerindo que outros parâmetros devam ser considerados.³⁰

A evidência isolada de uma *PCR* qualitativa positiva não é suficiente para confirmar uma recidiva.^{26,52} Enquanto uma *PCR* com resultado negativo é fortemente indicativo do controlo da infeção e da eficácia do tratamento, um resultado positivo num período assintomático não implica necessariamente uma recaída, já que os co-infetados podem não conseguir eliminar todo o ADN da *Leishmania* do sangue periférico.⁶⁸ O ideal numa suspeita de recidiva é a confirmação parasitológica, através de microscopia ou cultura, utilizando material da medula óssea ou da camada leuco-plaquetária.⁵² No entanto, a realização de técnicas invasivas é desconfortável para o doente e está associada a riscos,²¹ enquanto a cultura acresce o problema do tempo necessário para obter resultados.⁸⁶ Como alternativa, pode-se demonstrar que a carga de ADN do parasita aumentou, recorrendo à *qPCR*.⁵²

Sempre que um novo episódio de LV for confirmado ou se mantiver fortes suspeitas, é indicado iniciar tratamento. Uma vez que não há recomendações formais, pode-se repetir o tratamento em doentes previamente tratados com ABL, ou recorrer a um medicamento alternativo, em monoterapia ou combinação.⁵² É importante referir que a diferenciação entre recaída e reinfeção não é possível pelos métodos parasitológicos e imunológicos convencionais e esta discriminação poderá ser útil nas situações não responsivas ao tratamento.⁶³ Também poderá ser vantajosa na escolha da quimioprofilaxia, uma vez que, o tratamento repetitivo de recaídas pode selecionar parasitas resistentes.⁸⁷ A diferenciação entre as duas implica a realização de técnicas moleculares baseadas na análise do polimorfismo de fragmentos de restrição. Contudo, apesar da sua importância, é ainda pouco realizada.⁶³

Visto que a profilaxia secundária está associada a um risco elevado de toxicidade e tem implicações económicas, uma possível estratégia é estabelecer quais são os doentes que beneficiam, ou não, da sua manutenção.⁴ Estudos europeus sugeriram o recurso à *PCR* para ajudar a tomar essa decisão.^{37,86} Um deles propôs a descontinuação da quimioprofilaxia sempre que a *PCR* do sangue periférico se mantivesse negativa por mais de seis meses, associada a uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/ μ L. Nos casos em que a contagem celular fosse inferior, seria possível a sua descontinuação quando a *PCR* se mantivesse negativa por mais de 18 meses.³⁷ Outro estudo sugeriu a utilização da *qPCR* ultrasensível na monitorização. De acordo com este estudo, a obtenção de duas *qPCR* negativas com um intervalo de seis meses, corresponde a uma probabilidade de não ter a doença superior a 90%, tornando segura a suspensão da quimioprofilaxia.⁸⁶

A resposta linfoproliferativa após a estimulação com antígeno solúvel de *Leishmania* (*ASL*) foi sugerida como marcador imunológico de uma boa resposta *Th1* específica, capaz de manter a infeção parasitária sob controlo. Deste modo, um resultado positivo no teste que avalia esta resposta, o teste de proliferação celular após *ASL*, seria válido como um preditor de cura e indicaria que não há risco de recaída após o episódio inicial de LV.⁴ O uso recente deste teste tem-se revelado uma ferramenta útil na monitorização dos co-infetados,⁵² pois tornou possível a suspensão da profilaxia secundária em doentes com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo das 200 células/ μ L, sob supervisão clínica, reduzindo o risco de toxicidade e os custos.^{4,52} Contudo, a implementação desta técnica pode ser difícil em determinadas situações, pois é trabalhosa e demorada, sendo necessário mais investigação nesta área.⁴

Prognóstico

Os fatores preditivos de recidivas e mortalidade na co-infecção LV/VIH são ainda pouco conhecidos.³ Acredita-se que uma baixa contagem de linfócitos T CD4+ ou a ausência de recuperação imune apesar de tarv, possam estar associados a um resultado desfavorável.^{3,79} De facto, uma contagem baixa de linfócitos T CD4+ pode impedir uma recuperação clínica completa,⁶⁵ explicando o motivo pelo qual as citopenias persistentes se associam a menor probabilidade de cura da leishmaniose a longo prazo.¹⁰¹ Duas meta-análises corroboram a ideia que um valor de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/ μ L no momento do diagnóstico é preditor de recidiva^{20,97}; outro estudo associa as contagens reduzidas de linfócitos T CD4+ a maior mortalidade.⁴³ Admite-se assim, que o valor de linfócitos T CD4+ possa estar inversamente relacionado com risco de recidiva e morte.⁹¹

Vários estudos evidenciam que os doentes com múltiplas recidivas prévias, sem profilaxia secundária instituída^{20,26,52,99} ou com fraca adesão à tarv¹³ se encontram em risco elevado de recidiva. Em contrapartida, o início precoce da tarv parece estar associado à redução do risco de recaída e mortalidade.^{92,99} A altura ideal para iniciar a tarv em relação à instituição da terapêutica leishmanicida ainda não está estabelecida.^{9,44} No entanto, os resultados de um estudo na Etiópia são sugestivos que o seu início nas quatro semanas após o diagnóstico da LV tem um efeito benéfico na prevenção de recidivas.⁴⁴ Por outro lado, estudos na Índia demonstraram que os doentes a receber tarv têm um risco de mortalidade significativamente inferior ao grupo sem tratamento para o VIH,^{91,92} até cerca de 66% menos se a tarv for iniciada logo após o diagnóstico de LV.⁹²

Está descrito que uma carga vírica plasmática elevada pode favorecer as recidivas de LV,³⁷ sendo também preditora de fraca resposta ao tratamento antiparasitário.²⁰ Pelo contrário, a manutenção de um valor indetetável seria protetora em relação ao risco de desenvolvimento da LV.²⁰ No entanto estas afirmações não são consensuais, havendo relatos

contraditórios.²⁰ A supressão virológica em resultado da tarv não parece ser suficiente para evitar o aparecimento de recidivas,³⁷ já que estas ocorrem mesmo em doentes com cargas virais indetetáveis e contagens crescentes de linfócitos T CD4+.^{26,52} Deste modo, a virémia VIH por si só, tem um valor muito relativo como fator preditivo de recaída.³⁷ A resposta imunológica sustentada aparenta ser mais importante que a resposta virológica.²⁰

De acordo com a literatura, a anemia é um fator de risco independente de mortalidade^{92,99} e de resposta clínica incompleta após o início do tratamento.⁶⁵ É possível que o nível reduzido de hemoglobina seja representativo do grau de severidade da doença ou do estado de imunossupressão do doente.⁶⁵ Há ainda autores que associam a presença de esplenomegalia no momento da admissão a um maior risco de persistência parasitológica e recidiva. Estes consideram que o aumento da dimensão do baço pode estar relacionado com a gravidade da doença, grau de imunossupressão e carga parasitária.⁶¹ Outros estudos identificaram a trombocitopenia como preditor independente de mortalidade, associando um risco acrescido de morte de 6% por cada redução de 10000 plaquetas por milímetro cúbico.⁶⁵

A doença avançada, o atraso no diagnóstico e o desenvolvimento de reações adversas, são alguns dos fatores associados a maior mortalidade. A idade superior a 45 anos também é sugerida em alguns estudos, atribuída a provável declínio da função imune.³² Outros fatores preditivos de pior evolução clínica são o baixo índice de massa corporal⁹ e a co-infecção com tuberculose.^{9,36,91,99} O mau estado nutricional mostrou ser um fator de risco importante para a progressão da infeção¹⁰² e mortalidade entre os doentes com LV.¹⁴ Sabe-se ainda que o sistema imunitário debilitado facilita a aquisição ou reativação da tuberculose e predispõe ao desenvolvimento de outras infeções bacterianas, sobretudo cutâneas ou respiratórias. De facto, estudos evidenciam que a morte do co-infetado ocorre frequentemente por outras infeções oportunistas da imunossupressão associada ao VIH/ SIDA.³⁶

Prevenção

Para prevenir a infecção pela *Leishmania* apenas temos disponíveis medidas de proteção contra a picada dos flebotomíneos, incluindo meios mecânicos (redes mosquiteiras, roupa adequada) e químicos (repelentes de insetos). Não existe vacina para a leishmaniose humana e é praticamente impossível eliminar o vetor ou tratar todos os reservatórios animais.⁴⁷ Em termos de programas de controlo da doença, não existe nenhuma estratégia específica em África.⁵ Na América Latina estão implementados programas nacionais que recorrem ao abate de cães e à pulverização com inseticidas, cujos resultados são modestos.³⁴ No Sudeste Asiático foi adotado um programa que visa a redução drástica da incidência da LV através da procura ativa de casos, complementada com estratégias de controlo do vetor. Os resultados obtidos até agora foram bons, mas ainda aquém das expectativas.⁵ Na Europa desenvolveu-se uma rede internacional, a *Leishrisk*, que coordena as redes europeias e promove atividades de vigilância e controlo da doença a nível mundial.⁴⁹

Conceptualmente existe a hipótese de rastrear a leishmaniose latente no doente seropositivo para o VIH, de modo a introduzir tratamento preventivo, à semelhança do que já foi implementado com sucesso em outras infeções oportunistas, como a tuberculose.⁴⁰ Reconhece-se que na leishmaniose, o número de infeções assintomáticas supera o número de casos com doença clínica.^{5,40,49,56} Essa proporção é cinco a dez vezes mais elevada entre os imunocompetentes³ e aparenta ser considerável na população imunodeprimida por infeção VIH,⁵⁵ apesar de variável conforme a região e o método de rastreio usado.¹⁰² Em estudos serológicos realizados em indivíduos infetados por VIH em França e Espanha, obtiveram-se percentagens de leishmaniose latente de 10% e 17%, respetivamente.³⁰ Recorrendo à PCR, esse valor foi de 30,4% em Espanha e 16,5% em Itália.⁵⁶ No Brasil, cerca de 20% dos doentes avaliados tinham um teste serológico ou parasitológico positivo.^{9,34,66}

No entanto, ainda não foi possível definir qual o melhor método para identificar a leishmaniose assintomática, apesar de vários testes já terem sido utilizados. A microscopia e a cultura do sangue periférico dificilmente têm sensibilidade para serem implementadas como métodos de rastreio.⁴⁰ O teste cutâneo consiste na inoculação intradérmica de uma suspensão de promastigotas e a sua positividade indica imunidade, mas há falta de consenso no tipo e dose de antígeno a usar^{26,55} e ainda não foi estudado o impacto da infecção pelo VIH na resposta ao teste.⁴⁰ Relativamente à serologia, é difícil diferenciar se um resultado positivo se deve a uma infecção real, passada ou a um falso positivo.²⁸ O interesse do KAtex é incerto,⁶⁹ mas um estudo sugere que o antígeno pode não ser detetado, pelo reduzido nível de parasitas circulantes.^{21,55} O valor da PCR neste contexto ainda não foi convenientemente avaliado.⁴⁰

Na atualidade questiona-se a real utilidade de rastrear a leishmaniose latente, pois ainda não se encontrou uma opção terapêutica adequada para a realização de profilaxia primária.^{26,52} Até agora não foi identificada nenhum fármaco que não estivesse associada a um risco considerável de desenvolver resistências. Além disso, não está claro que a deteção de uma infecção latente tenha alguma implicação clínica ou prognóstica.²⁶ Nos imunocompetentes, só cerca de 10% da população exposta à *Leishmania* desenvolve a doença clínica.³⁶ Como a infecção é habitualmente contida pelo sistema imune, não está geralmente aconselhado o tratamento dos assintomáticos.^{26,40} Nos co-infetados LV/VIH, apesar do risco da progressão da leishmaniose ser superior,^{26,40,52,56} há também uma proporção variável que se mantém assintomática ou com infecção subclínica.⁵² Porém, estes doentes podem funcionar como reservatório do parasita, com eventual papel na sua transmissão ao ser humano.²⁸

Discussão e Conclusão

Estão disponíveis várias fontes de informação sobre a co-infecção LV/VIH. Tendo em consideração os dados recolhidos, este é provavelmente o primeiro artigo de revisão que procurou analisar as semelhanças e diferenças desta co-infecção nas distintas regiões do mundo, de modo a propor a abordagem mais adequada para este grupo particular de doentes. No entanto, durante a elaboração deste trabalho depararam-se com várias dificuldades e limitações, com impacto no objetivo proposto. Uma delas é que a análise foi restringida a referências em inglês, português e espanhol, excluindo-se outras línguas, com possível perda de informação. Além disso, grande parte das publicações tinha origem somente em quatro regiões geográficas: bacia do Mediterrâneo, Etiópia, Índia e Brasil, faltando dados relativos a outras áreas endémicas. Mesmo assim, para cada região, não estava disponível informação relativa a todos os aspetos em análise, nomeadamente: epidemiologia, patogenia, clínica, diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção.

Na elaboração deste artigo foram utilizados dados de revisões bibliográficas e uma das dificuldades encontrada foi que, por vezes, não era claro se as referências diziam respeito aos co-infetados ou aos imunocompetentes. O local de proveniência da informação também não estava sempre explícito. No que diz respeito aos artigos originais, foram incluídos estudos com diferentes “desenhos” e metodologias, tornando inviável a comparação direta entre os resultados obtidos. Na maioria deles, a amostra tinha reduzida dimensão, as populações avaliadas não eram homogéneas e foram utilizadas diferentes definições de cura e tempos de seguimento. Por rotina não foi feita a distinção entre reinfeção e recidiva, não se diferenciando as implicações destas duas situações na resposta observada. No geral, foi possível verificar que a maioria dos estudos relativos à co-infecção é de pequena dimensão e sem a qualidade científica desejável, estando em falta estudos randomizados e controlados.

Esta análise bibliográfica permitiu identificar várias diferenças entre as principais áreas afetadas pela co-infecção LV/VIH. Além da diferença na incidência observada, há disparidade em relação à subespécie de *Leishmania* predominante, modo de transmissão do protozoário, principais vetores e reservatórios envolvidos. A heterogeneidade apresentada pelo parasita pode ajudar a explicar o distinto comportamento observado em termos de diagnóstico e tratamento. Aparentemente há variações, mesmo dentro da mesma subespécie, verificando-se que a *L. donovani* da África Oriental é provavelmente mais agressiva que a do Subcontinente Indiano. Um conhecimento mais aprofundado sobre a variabilidade intraespecífica do parasita nos co-infetados, poderá ajudar a entender alguns aspetos importantes, tais como os padrões de transmissão, desempenho diagnóstico e resposta ao tratamento, constituindo uma mais-valia para a compreensão da doença.

Mesmo que a co-infecção LV/VIH tenha perdido alguma relevância no Sul da Europa, graças à disponibilidade da tarv e da introdução de medidas preventivas contra a infeção VIH, foi possível constatar que é uma situação alarmante em outras partes do globo, nomeadamente na África Oriental, Subcontinente Indiano e América Latina. Pensa-se que os grandes fatores responsáveis por esta situação sejam a sobreposição geográfica das duas endemias e o facto de a tarv não estar inteiramente disponível em todas estas regiões. O futuro é preocupante, não só pela co-infecção atingir maioritariamente as populações desfavorecidas, mas também pela possibilidade de mudanças climáticas e o aumento da mobilidade das pessoas puderem facilitar a propagação das duas patologias. Reconhece-se que a real magnitude da co-infecção é ignorada e que este problema tem potencialidade para se expandir futuramente.

Para se conseguir conter a co-infecção LV/VIH é necessário um esforço combinado que envolva a prevenção, a deteção e o tratamento precoces de ambas as infeções. Deve ter-se especial atenção aos grupos populacionais em maior risco e melhorar a consciencialização das diferentes autoridades da Saúde para esta questão. Como veio demonstrar a experiência na

Europa, uma alta cobertura da tarv e o seu início precoce, são importantes objetivos a cumprir. É necessário que os doentes infetados por VIH a viver ou provenientes de áreas endémicas, integrem programas de vigilância de LV. Idealmente, todos os doentes com LV deveriam ser testados para o VIH e a LV deveria ser classificada como uma doença definidora de SIDA a nível global. De modo a assegurar um diagnóstico e início de tratamento precoces, será essencial o algoritmo de diagnóstico abranger as apresentações atípicas e aumentar a consciencialização dos profissionais de saúde para o problema da co-infecção.

Os co-infetados apresentam algumas particularidades relativas ao diagnóstico que é importante conhecer, nomeadamente o fraco desempenho da serologia e a melhor *performance* dos métodos parasitológicos. Reconhece-se que os testes serológicos não devem ser utilizados isoladamente para descartar o diagnóstico de LV. Por sua vez, a *PCR* é cada vez mais utilizada, tendo-se tornado um método de primeira escolha nos locais onde está disponível. Apesar de tudo, de momento, não há nenhum método ideal que reúna todas as características desejáveis em termos de desempenho, facilidade de utilização e custo. Por todos estes motivos, o estabelecimento do diagnóstico de LV nos imunodeprimidos por infecção VIH requer a associação entre métodos serológicos, parasitológicos e/ou moleculares. Será fundamental o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais precisas e a realização de estudos que investiguem o desempenho dos diferentes métodos nas principais regiões endémicas, de modo a implementar o algoritmo de diagnóstico mais adequado, atendendo às características e meios disponíveis em cada local.

Outro dos grandes desafios na co-infecção é a escolha do tratamento. As recomendações oficiais são para a utilização preferencial da ABL, mas faltam dados a comprovar a sua real eficácia, havendo fortes evidências que a resposta a este fármaco depende da área geográfica. As elevadas taxas de ausência de resposta e/ou recidivas, reforça a importância de se encontrarem alternativas mais eficazes. Provavelmente a terapêutica terá

de ser personalizada, dependendo do doente, subespécie de *Leishmania* infetante, área geográfica e resistências conhecidas. Considerando as evidências atuais, o mais provável é que a escolha recaia na associação de fármacos. Por isso, os ensaios de terapêutica combinada e a investigação de novos fármacos deverão ser uma prioridade. Será importante definir linhas de orientação para as situações de falência ao tratamento. Além disso, para a maioria dos fármacos disponíveis, há escassa informação sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica; até à data de hoje o conhecimento sobre a interação entre as drogas antiparasitárias e os antirretrovíricos é também limitado, sendo necessário mais estudos em todas estas áreas.

Os co-infetados estão significativamente em maior risco de uma evolução desfavorável, caracterizando-se pela maior mortalidade e número de recidivas. A infeção pelo VIH prejudica profundamente os mecanismos imunológicos necessários para controlar a leishmaniose, tornando difícil a eliminação do parasita e aumentando o risco de recorrência da doença. Comparativamente ao imunocompetente, a maior tendência para recidivas é um dos aspetos mais notórios e diferenciadores da LV associada à infeção por VIH, constituindo um dos principais desafios da co-infeção. Estas podem ocorrer mesmo em doentes sob tarv e profilaxia secundária, pois estas medidas são apenas parcialmente protetoras. Assim, a co-infeção surge como uma condição com características de cronicidade, requerendo uma vigilância a longo prazo de ambas as patologias. O uso do *qPCR* demonstrou ser útil no estabelecimento de critérios de cura e antecipação de recidivas, mas é necessário mais investigação e desenvolvimento de novos marcadores de cura e preditivos de recidiva.

Foram identificados vários fatores preditivos de mau prognóstico na co-infeção que diferem de acordo com os estudos analisados. Os mais referidos foram uma contagem basal de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/ μ L à data do diagnóstico, a não recuperação imunológica, recidivas prévias e a ausência de quimioprofilaxia. No futuro será importante investigar modelos de prognóstico na co-infeção e quantificar o risco da progressão da LV de

acordo com as contagens de linfócitos T CD4+, algo que ainda não está definido. A implementação de profilaxia secundária é aceita como uma medida útil, mas o protocolo ótimo ainda não foi estabelecido, sendo importante a sua determinação. Neste momento não há recomendação oficial para se rastrear a LV nos infetados por VIH ou introduzir profilaxia primária. Contudo, atendendo ao risco dos co-infetados funcionarem como reservatório e contribuírem para a disseminação da parasitose, a exploração de ambas as possibilidades é pertinente, sendo necessários mais estudos para avaliar a viabilidade desta estratégia.

Em conclusão, é evidente que os co-infetados LV/VIH apresentam características distintas dos imunocompetentes, constituindo um desafio clínico pelas dificuldades no diagnóstico, menor resposta ao tratamento e recidivas frequentes. Ainda hoje permanecem várias questões por esclarecer, como a melhor abordagem para chegar ao diagnóstico, o esquema de tratamento mais eficaz, a profilaxia mais adequada e a monitorização ideal. Impera a falta de conhecimento devidamente fundamentado em vários aspetos cruciais, tais como diagnóstico, tratamento, profilaxia e prognóstico, sendo necessários mais e melhores estudos em todas estas áreas. Uma abordagem multicêntrica poderá ser necessária, de modo a obter o número de casos suficiente para assegurar ensaios clínicos robustos. Contudo, as recomendações não serão provavelmente universais, pois consegue-se reconhecer que as principais áreas endémicas possuem características distintas, com repercussão na acuidade diagnóstica e na resposta ao tratamento. Os dados atuais não são suficientes para apoiar linhas orientadoras distintas, mas no futuro será importante aprofundar e clarificar estas diferenças de modo a estabelecer as diretrizes mais adequadas para cada região.

Agradecimentos

A realização desse trabalho não seria possível sem a colaboração de algumas pessoas que acreditaram e o tornaram possível. Dentre as quais quero agradecer:

À minha orientadora, Dr.^a Maria Isabel Ramos, pela sua disponibilidade, atenção e preocupação sempre presentes ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, pela paciência, compreensão e constante encorajamento. À restante família e amigos, pelo vosso apoio e carinho. Sem vocês, todos os obstáculos teriam sido muito mais difíceis de ultrapassar.

Referências Bibliográficas

1. Fauci AS, Lane CH. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill; 2015. p. 1215-1285.
2. Mohammadnejad F, Ghaffarifar F, Mobedi I. HIV and parasite co-infection epidemiology. *Reviews in Medical Microbiology*. 2015;26(1):20-25.
3. Lindoso JAL, Cunha MA, Queiroz IT, Moreira CHV. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016;8:147-156.
4. Castro A, Carrillo E, San Martín JV, Botana L, Molina L, Matía B, et al. Lymphoproliferative response after stimulation with soluble leishmania antigen (SLA) as a predictor of visceral leishmaniasis (VL) relapse in HIV+ patients. *Acta Trop*. 2016;164:345-351.
5. Zijlstra EE. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):561-567.
6. Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, 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 Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004087.
7. Enríquez R, Sirvent AE, Padilla S, Toro P, Sanchez M, Millan I. Membranoproliferative glomerulonephritis due to visceral leishmaniasis in an HIV patient. *Am J Case Rep*. 2015;16:8-11.
8. Farooq U, Choudhary S, Chacon AH, Lebrun E, Shiman MI, Hernandez J, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in HIV-infected patients with AIDS: a report of two cases diagnosed in the USA. *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1098-104.

9. Jarvis JN, Lockwood DN. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):1-9.
10. Cota GF, Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1665.
11. Stenzinger A, Nemeth J, Klauschen F, Schewe C, Ladhoff AM, Muckenhuber A, et al. Visceral leishmaniasis in a patient with AIDS: early pathological diagnosis using conventional histology, PCR and electron microscopy is the key for adequate treatment. *Virchows Arch.* 2012;460(3):357-360.
12. Pourahmad M, Hooshmand F, Rahiminejad M. Cutaneous leishmaniasis associated with visceral leishmaniasis in a case of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Int J Dermatol.* 2009;48(1):59-61.
13. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva da Cunha JG, et al. Leishmaniose visceral e infecção por vírus da imunodeficiência humana na era da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia. *Acta Med Port.* 2007; 20(4): 291-8.
14. Zacarias DA, Rolao N, Pinho FA, Sene I, Silva JC, Pereira TC, et al. Causes and consequences of higher *Leishmania infantum* burden in patients with kala-azar: a study of 625 patients. *Trop Med Int Health.* 2017;22(6):679-687.
15. Singh S. Changing trends in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of *Leishmania*-HIV co-infection in India. *Int J Infect Dis.* 2014;29:103-112.
16. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las Leishmaniasis en las Américas 2017-2022. *Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud*; 2017 [updated 2017 august 30]. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34147/PlanactionLeish20172022-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

17. Guarneri C, Tchernev G, Bevelacqua V, Lotti T, Nunnari G. The unwelcome trio: HIV plus cutaneous and visceral leishmaniasis. *Dermatol Ther.* 20016;29(2):88-91.
18. Costa S, Machado M, Cavadas C, Sousa MC. Antileishmanial activity of antiretroviral drugs combined with miltefosine. *Parasitol Res.* 2016;115(10):3881-3887.
19. Mishra S, Shukla A, Tripathi AK, Kumar A. Visceral leishmaniasis with HIV co-infection and cervical lymphadenopathy. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
20. Cota GF, Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(6):e1153.
21. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Boer MD, Cañavate C, Deded JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(2):334-359, table of contents.
22. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(3-4):98-109.
23. Sundar S, Chakravarty J. Recent advances in the diagnosis and treatment of kala-azar. *Natl Med J India.* 2012;25(2):85-9.
24. Hailu W, Weldegebreal T, Hurissa Z, Tafes H, Omollo R, Yifru S, et al. Safety and effectiveness of meglumine antimoniate in the treatment of Ethiopian visceral leishmaniasis patients with and without HIV co-infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(11):706-712.
25. Cipriano P, Miranda AC, Antunes I, Mansinho K. Leishmaniose visceral em doentes com infeção VIH: o desafio da recaída e falência terapêutica. *Acta Med Port.* 2017;30(6):443-448.
26. Monge-Maillo B, López-Velez R. Treatment options for visceral leishmaniasis and HIV coinfection. *AIDS Rev.* 2016;18(1):32-43.

27. Medeiros FAC, Gomes LI, Oliveira E, Souza CSA, Mourão MA, Cota GF, et al. Development and validation of a PCR-ELISA for the diagnosis of symptomatic and asymptomatic infection by *Leishmania (Leishmania) infantum*. *J Trop Med*. 2017;2017:7364854.
28. Singh OP, Sundar S. Developments in diagnosis of visceral leishmaniasis in the elimination Era. *J Parasitol Res*. 2015;2015:239469.
29. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs*. 2013;73(17):1863-1888.
30. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, Lopez-Velez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3021.
31. Das S, Halder A, Rabidas VN, Mandal A, Das P. Specific noninvasive detection of *Leishmania donovani* in desquamated buccal cell swab samples from human visceral Leishmaniasis-HIV coinfecting patients. *J Clin Microbiol*. 2014;52(4):1238-1241.
32. Albuquerque LCP, Mendonca IR, Cardoso PN, Baldaçara LR, Borges MRMM, Borges JC, et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(1):38-46.
33. Shafiei R, Mohebbi M, Akhondi B, Galian MS, Kalantar F, Ashkan S, et al. Emergence of co-infection of visceral leishmaniasis in HIV-positive patients in northeast Iran: a preliminary study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(2):173-178.
34. Lindoso JA, Cota GF, Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3136.

35. Croft SL, Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy-challenges and opportunities. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(10):1478-1483.
36. Hurissa Z, Gebre-Silassie S, Hailu W, Tefera T, Lalloo DG, Cuevas LE, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Trop Med Int Health.* 2010;15(7):848-855.
37. Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(1):13-9.
38. Buonomano R, Brinkmann F, Leupin N, Boscacci R, Zimmermann A, Müller N, et al. Holiday souvenirs from the Mediterranean: three instructive cases of visceral leishmaniasis. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(10):777-781.
39. World Health Organization. Guidelines for the management of the HIV infection in Malaysia. Ministry of Health Malaysia. [updated 2017 august 30]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/malaysia_art.pdf?ua=1
40. van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Ritmeijer K, Boelaert M, Zijlstra EE, et al. A screen-and-treat strategy targeting visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals in endemic East African countries: the way forward? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(8):e3011.
41. Diro E, Lynen L, Mohammed R, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. High parasitological failure rate of visceral leishmaniasis to sodium stibogluconate among HIV co-infected adults in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(5):e2875.
42. van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Boelaert M, Lynen L, Zijlstra E, et al. HIV-1 protease inhibitors for treatment of visceral leishmaniasis in HIV-co-infected individuals. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013;13(3):251-259.

43. ter Horst R, Collin SM, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1702-1709.
44. Aderie EM, Diro E, Zachariah R, Fonseca MS, Abongomera C, Dolamo BL, et al. Does timing of antiretroviral treatment influence treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Northwest Ethiopia? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111(3):107-116.
45. Abass E, Kang C, Martinkovic F, Semião-Santos SJ, Sundar S, Walden P, et al. Heterogeneity of *Leishmania donovani* parasites complicates diagnosis of visceral leishmaniasis: comparison of different serological tests in three endemic regions. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116408.
46. Sundar S. Leishmaniasis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill; 2015. p.1387-1394.
47. Olea P. Leishmaniosis visceral en un paciente con infección por VIH. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(2): 216-20.
48. Oryan A, Akbari M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(10):925-932.
49. Campino L, Maia C. Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal. *Acta Med Port*. 2010; 23:859-64.
50. World Health Organization. Control of the leishmaniasis Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. Switzerland; 2010 [updated 2017 august 30]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf

51. Diro E, Lynen L, Ritmeijer K, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in East Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):e2869.
52. Gradoni L, López-Vélez R, Mokni M. Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region. Denmark; 2017 [updated 2017 august 30]. Available from: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/EURO_WHO_Leish_manual_on_case_management_and_surveillance_9789289052511_2017.pdf?ua=1
53. Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(2):109-118.
54. Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. *Trop Med Int Health*. 2009;14(9):1064-1070.
55. Ena J, Pasquau F, Lopez-Perezagua MDM, Martinez-Peinado C, Arjona F. Screening for subclinical Leishmania infection in HIV-infected patients living in eastern Spain. *Pathog Glob Health*. 2014;108(8):356-361.
56. Colomba C, Saporito L, Vitale F, Reale S, Vitale G, Casuccio A, et al. Cryptic Leishmania infantum infection in Italian HIV infected patients. *BMC Infect Dis*. 2009;9:199.
57. Yanamandra U, Jairam A, Shankar S, Negi R, Guleria B, Nair V. Visceral Leishmaniasis mimicking as second line anti retroviral therapy failure. *Internal Medicine*. 2011;50(22):2855-2858.
58. Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency

- virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e91-98.
59. World Health Organization. Accelerated Plan for Kala-azar Elimination 2017. India; 2017 [updated 2017 august 30]. Available from: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Accelerated-Plan-Kala-azar1-Feb2017_light.pdf?ua=1.
 60. Welay GM, Alene KA, Dachew BA. Visceral leishmaniasis treatment outcome and its determinants in northwest Ethiopia. *Epidemiol Health*. 2016;39:e2017001.
 61. Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):e152-158.
 62. Silva-Freitas ML, Cota GF, Machado-de-Assis TS, Giacoia-Grippe C, Rabello A, Da-Cruz AM, et al. Immune activation and bacterial translocation: a link between impaired immune recovery and frequent visceral leishmaniasis relapses in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167512.
 63. Silva ED, Andrade LD, Araujo PS, Silveira VM, Padilha CE, Silva MAL, et al. Case study of a patient with HIV-AIDS and visceral leishmaniasis co-infection in multiple episodes. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55(6):425-428.
 64. Santos-Oliveira JR, Regis EG, Giacoia-Gripp CBW, Valverde JG, Alexandrino-de-Oliveira P, Lindoso JA, et al. Microbial translocation induces an intense proinflammatory response in patients with visceral leishmaniasis and HIV type 1 coinfection. *J Infect Dis*. 2013;208(1):57-66.
 65. Freire de Sousa G, Biscione F, Greco DB, Rebello A. Slow clinical improvement after treatment initiation in Leishmania/HIV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(2):147-50.

66. Orsini M, Canela JR, Disch J, Maciel F, Greco D, Toledo A, et al. High frequency of asymptomatic *Leishmania spp.* infection among HIV-infected patients living in endemic areas for visceral leishmaniasis in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(5):283-288.
67. Martins-Melo FR, Lima MDS, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(6):338-347.
68. Nicodemo AC, Amato VS, Tuon FF, Souza RM, Okay TS, Braz LM. Usefulness of kDNA PCR in the diagnosis of visceral leishmaniasis reactivation in co-infected patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2013;55(6):429-431.
69. Cavalcanti ATA, Medeiros Z, Lopes F, Andrade LD, Ferreira VDM, Magalhães V, et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012;54(1):43-47.
70. Carnaúba D, Konishi CT, Petri V, Martinez IC, Shimizu L, Pereira-Chiocola VL. Atypical disseminated leishmaniasis similar to post-kala-azar dermal leishmaniasis in a Brazilian AIDS patient infected with *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*: a case report. *Int J Infect Dis.* 2009;13(6):e504-507.
71. Song S, Gui X, Guan L. Co-infection of visceral leishmaniasis and HIV-1: a surviving case in China and review of treatment strategies. *Emerg Microbes Infect.* 2014;3(4):e24.
72. Abdalmaula GH, Barbadoro P, Marigliano A, Illuminati D, Stanislao FD, D'Errico MM, et al. Human visceral leishmaniasis: a picture from Italy. *J Infect Public Health.* 2013;6(6):465-472.
73. Tavora LG, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(6):651-656.

74. Casado JL, Abad-Fernandez M, Moreno S, Pérez-Elías MJ, Moreno A, Bernardino JJ, et al. Visceral leishmaniasis as an independent cause of high immune activation, T-cell senescence, and lack of immune recovery in virologically suppressed HIV-1-coinfected patients. *HIV Med.* 2015;16(4):240-248.
75. Rybniker J, Goede V, Mertens J, Ortmann M, Kulas W, Kochanek M, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure-a case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):e522-525.
76. Bourgeois N, Bastien P, Reynes J, Makinson A, Rouanet I, Lachaud L. 'Active chronic visceral leishmaniasis' in HIV-1-infected patients demonstrated by biological and clinical long-term follow-up of 10 patients. *HIV Med.* 2010;11(10):670-673.
77. Diro E, van Griensven J, Mohammed R, Colebunders R, Asefa M, Hailu A, et al. Atypical manifestations of visceral leishmaniasis in patients with HIV in north Ethiopia: a gap in guidelines for the management of opportunistic infections in resource poor settings. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015;15(1):122-129.
78. Cota GF, Sousa MR, Mendonca ALP, Patrocínio A, Assunção LS, Faria SR, et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(4):e2816.
79. Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval MEC, Da-Costa FCB, Pereira GROL, Cunha RV, et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in central-west Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(5):692-7.
80. Armengot-Carbó M, Carmena-Ramón R, Rodrigo-Nicolás B, Ferrando-Marco J. Leishmaniasis visceral insospechada infiltrando un carcinoma epidermoide. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(4):321-3.

81. Guffanti M, Gaiera G, Bossolasco S, Ceserani N, Ratti D, Cinque P, et al. Case report: Post-Kala-Azar dermal leishmaniasis in an HIV-1-infected woman: recovery after amphotericin B following failure of oral miltefosine. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(5):715-18.
82. Auyeung P, French MA, Hollingsworth PN. Immune restoration disease associated with *Leishmania donovani* infection following antiretroviral therapy for HIV infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(1):74-6.
83. Cota GF, de Sousa MR, de Freitas Nogueira BM, et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):570-577.
84. ter Horst R, Tefera T, Assefa G, Ebrahim AZ, Davidson RN, Ritmeijer K. Field evaluation of rK39 test and direct agglutination test for diagnosis of visceral leishmaniasis in a population with high prevalence of human immunodeficiency virus in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(6):929-34.
85. Júnior WLB, Araujo PSR, Andrade LD, Santos AMA, Silva MAL, Dantas-Torres F, et al. Rapid tests and the diagnosis of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome coinfection. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(5):967-969.
86. Molina I, Fisa R, Riera C, Riera C, Falcó V, Elizalde A, et al. Ultrasensitive real-time PCR for the clinical management of visceral leishmaniasis in HIV-Infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(1):105-110.
87. Lachaud L, Bourgeois N, Plourde M, Leprohon P, Bastien P, Ouellette M. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfecting with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. *Clin Infect Dis.* 2009;48(2):e16-22.

88. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Miltefosine for visceral and cutaneous Leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1398-1404.
89. Cota GF, Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2195.
90. Marques N, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva Da Cunha J, Meliço-Silvestre A. Miltefosine for visceral leishmaniasis relapse treatment and secondary prophylaxis in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6-7):523-526.
91. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al. Combination treatment for visceral leishmaniasis patients coinfecting with human immunodeficiency virus in India. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1255-1262.
92. Burza S, Mahajan R, Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Lima MA, et al. Visceral leishmaniasis and HIV co-infection in Bihar, India: long-term effectiveness and treatment outcomes with liposomal amphotericin B (AmBisome). *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3053.
93. Patole S, Burza S, Varghese GM. Multiple relapses of visceral leishmaniasis in a patient with HIV in India: a treatment challenge. *Int J Infect Dis*. 2014;25:204-206.
94. Pan American Health Organization. Leishmaniasis en las Américas. 2013 [updated 2017 august 30]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22226&Itemid=270&lang=en
95. Barragan P, López-Velez R, Olmo M, Podzamczar D. Visceral Leishmaniasis treated with antimonials/paromomycin followed by itraconazole/miltefosine after standard therapy failures in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(1):10-12.

96. Faucher JF, Morquin D, Reynes J, Chirouze C, Hoen B, Le Moing V. Serial use of pentamidine and miltefosine for treating *Leishmania infantum*-HIV coinfection. *Parasitol Int.* 2016;65(5 Pt A):444-446.
97. Alemayehu M, Wubshet M, Mesfin N. Magnitude of visceral leishmaniasis and poor treatment outcome among HIV patients: meta-analysis and systematic review. *HIV AIDS (Auckl).* 2016;8:75-81.
98. Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(4):837-842.
99. Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Ray Y, Rahman M, Tripathi SK. Protective efficacy of secondary prophylaxis against visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus coinfecting patients over the past 10 Years in Eastern India. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(2):285-291.
100. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV. Brasília; 2015 [updated 2017 september 19]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_pacientes_leishmania.pdf
101. Gow NJ, Davidson RN, Ticehurst R, Burns A, Thomas MG. Case Report: no response to liposomal daunorubicin in a patient with drug-resistant HIV-associated visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(8):e0003983.
102. Diza E, Kansouzidou A, Gerou S, Vezyri E, Metallidis S, Antoniadis A. Leishmaniasis in Northern Greece: seroprevalence of the infection and incidence of the disease during the period 2001-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(10):997-1003.