

Resposta ao tratamento para leishmaniose visceral em pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV

Response to treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfecting by Leishmania/HIV

Marianny da Silva Barreto¹, Ana Leticia Lira Paulino², Maria Clara Sousa Evangelista Vieira³, Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁴

¹ Centro Universitário Christus. E-mail: mariannybarreto12@gmail.com

² Centro Universitário Christus. E-mail: analeticialpaulino@gmail.com

³ Centro Universitário Christus. E-mail: mclarasevieira@gmail.com

⁴ Centro Universitário Christus. E-mail: tatiana.bachur@unichristus.edu.br

Resumo: A Leishmaniose Visceral (LV) em pacientes imunossuprimidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) costuma ser uma doença oportunista grave. O manejo da LV em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) é desafiador, uma vez que esses pacientes apresentam uma má resposta ao tratamento antileishmania, com risco de evolução crônica e alta taxa de recidiva da LV. Este estudo tem como objetivo descrever a resposta ao tratamento antileishmania nos pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV, destacando os fatores que dificultam o manejo adequado da LV e as alternativas de tratamento capazes de melhorar a resposta desses pacientes à terapia antileishmania. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS e SCIENCE DIRECT, tendo sido incluídos artigos publicados entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, sendo selecionados 16 estudos para serem discutidos. Os estudos apontam que os principais fatores associados à má resposta ao tratamento da LV em PVHIV são a dificuldade de se atingir a concentração adequada dos fármacos antileishmania no organismo desses pacientes, falta de profilaxia secundária, ausência de terapia antirretroviral (TARV) efetiva, recidiva prévia da LV, baixa imunidade, coinfeção com tuberculose e mau estado nutricional. A administração de fármacos antileishmania em regime combinado ao invés de monoterapia, juntamente com o início precoce da TARV e a instituição de uma profilaxia secundária podem melhorar o desfecho da LV nos pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV. No entanto, o tratamento efetivo para a LV nesses pacientes ainda é um desafio, sendo necessário encontrar formas mais eficazes de melhorar a resposta terapêutica.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Infecção por HIV. Tratamento antileishmania. Terapia combinada.

Abstract: Visceral Leishmaniasis (VL) in patients immunosuppressed by the human immunodeficiency virus (HIV) is usually a severe opportunistic disease. The management of VL in people living with HIV (PLHIV) is challenging, since these patients have a poor response to antileishmania treatment, with a risk of chronic evolution and a high rate of VL recurrence. This study aims to describe the response to anti-leishmania treatment in patients co-infected with *Leishmania*/HIV, highlighting the factors that hinder the proper management of VL and the treatment alternatives capable of improving the response of these patients to anti-leishmania therapy. This is a bibliographical research conducted in the MEDLINE, LILACS, EMBASE, SCOPUS and SCIENCE DIRECT databases, including articles published between 2017 and 2023, with themes relevant to the object of study, with 16 studies being selected to be discussed. Studies point out that the main factors associated with poor response to VL treatment in PLHIV are the difficulty in achieving the appropriate concentration of antileishmania drugs in the body of these patients, lack of secondary prophylaxis, lack of effective antiretroviral therapy (ART), previous relapse VL, low immunity, co-infection with tuberculosis and poor nutritional status. The administration of antileishmanial drugs in a combined regimen instead of monotherapy, together with the early initiation of ART and the institution of secondary prophylaxis can improve the outcome of VL in patients co-infected with *Leishmania*/HIV. However, effective treatment for VL in these patients is still a challenge, and it is necessary to find more effective ways to improve therapeutic response.

Key words: Visceral leishmaniasis. HIV infection. Antileishmania treatment. Combination therapy.

Aceito para publicação em: 27 de junho de 2023 e publicado em 03 de agosto de 2023.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral, popularmente conhecida como calazar, é uma doença endêmica em diferentes continentes, como Europa, Oriente Médio, China e América Latina, sendo uma infecção sistêmica causada pelo protozoário *Leishmania infantum chagasi*, transmitido através da picada de fêmeas de dípteros flebotômicos. Esse protozoário é um parasita viscerotrópico obrigatório de fagócitos mononucleares, os quais estão distribuídos principalmente no baço, fígado e medula óssea, sítios que serão parasitados, repercutindo em manifestações clínicas como febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, caquexia, hemorragia, dentre outros sintomas, podendo levar à morte (ALVAR *et al.*, 2008; CAMPINO *et al.*, 2010; FARIAS *et al.*, 2019).

A infecção por *Leishmania* em pessoas imunocomprometidas costuma ser uma grave doença oportunista. Em pacientes infectados pelo HIV, dependendo da resposta imunológica, a leishmaniose pode apresentar-se como uma doença localizada, apresentando-se como leishmaniose cutânea ou mucosa, ou como uma doença disseminada, como a LV, que é potencialmente letal se não for tratada (MENEZES *et al.*, 2015).

O período de incubação da LV comumente varia de dois a seis meses, embora possa ser menor em pacientes imunossuprimidos. Após o período de incubação, o paciente pode apresentar febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, além de síndrome constitucional com astenia, anorexia, linfadenopatia ou com envolvimento mucocutâneo, digestivo, respiratório ou renal. Contudo, é comum pacientes coinfectados por *Leishmania/HIV* apresentarem manifestações clínicas atípicas, como um maior índice de síndrome consumptiva e menor aumento do baço, o que pode resultar em atraso no diagnóstico (PINTADO, 2001; RUSSO, 2003).

Estima-se que 30% dos pacientes infectados com o vírus HIV em todo o mundo vivem em regiões onde a LV é endêmica, fator que aumenta o risco para coinfeção *Leishmania/HIV*. Além disso, as duas infecções agem causando um efeito prejudicial na resposta imune celular de células similares; assim, a coinfeção *Leishmania/HIV* exerce grandes implicações na persistência de ambas as doenças (OLIVER *et al.*, 2003).

Assim como outras infecções oportunistas em pacientes infectados com HIV, os protozoários de *Leishmania* desenvolveram estratégias para persistir no organismo, que são intensificadas pela coinfeção pelo HIV e pode acelerar a progressão da infecção pelo vírus HIV para a doença AIDS. Em contrapartida, o estado imunológico dos pacientes infectados pelo HIV é peculiarmente vantajoso para proliferação de leishmanias, causando o desenvolvimento de uma doença mais grave

com maior risco de mortalidade. Dessa forma, estima-se que indivíduos com HIV tem 100 a 2300 maior chance de desenvolver LV do que aqueles que são HIV negativos (GRIENSVEN, 2014).

A abordagem de pacientes coinfectados por *Leishmania/HIV* é desafiadora, visto haver maior risco de manifestação clínica atípica, associado também a evolução crônica, alto índice de recidiva e má resposta ao tratamento, podendo ser necessários profilaxia secundária e acompanhamento clínico rigoroso (PINTADO *et al.*, 2001).

A anfotericina B lipossomal tem sido recomendada para o manejo desses pacientes, devido à reduzida taxa de efeitos secundários. Porém, existem outros medicamentos de segunda linha, como paromomicina, pentamidina e miltefosina, que podem ser usados em substituição aos antimoniais pentavalentes clássicos, fármacos antileishmania com elevada toxicidade (SING, 2014).

Contudo, sabe-se que os medicamentos antileishmania disponíveis não têm a eficácia de erradicar completamente os protozoários parasitas dos doentes. Ao fim do tratamento, os pacientes declarados curados da LV ficam com alguns parasitas nos tecidos que são indetectáveis pela microscopia. Em pessoas imunocompetentes, estes são controlados pela imunidade mediada por células, fornecendo algum nível de defesa. No entanto, em pacientes com HIV, essa pequena quantidade residual de parasitas continua a se replicar, o que pode ocasionar uma recidiva da doença. Dessa forma, esses pacientes coinfectados tendem a ter uma infecção crônica com surtos de manifestações clínicas (GUNDEL *et al.*, 2013; GUPTA *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2019).

O tratamento da LV não é a única conduta a ser tomada no manejo dos pacientes coinfectados por *Leishmania/HIV*, uma vez que há o envolvimento de diversos determinantes na ocorrência de recaídas da LV. O uso da terapia antirretroviral (TARV) tem reduzido as taxas de recaídas de LV, mas não se mostra eficaz na sua prevenção. Contudo, a despeito dos repetidos ciclos de tratamento, ocorre deterioração do estado clínico e imunológico desses pacientes, o que está associado a uma alta taxa de falha nos tratamentos de LV e HIV, com risco de morte (LOPEZ-VELEZ, 2004; MOLINA, 2007).

Diante do contexto apresentado, é necessário que se busque formas de potencializar o tratamento da LV nos pacientes com HIV e melhor compreender as possibilidades e dificuldades no acompanhamento destes pacientes. Assim, esta revisão tem como objetivo descrever a resposta ao tratamento antileishmania nos pacientes coinfectados por *Leishmania/HIV*, destacando os fatores que dificultam o manejo adequado da LV e as alternativas de tratamento capazes de melhorar a resposta desses

Aceito para publicação em: 27 de junho de 2023 e publicado em 03 de agosto de 2023.



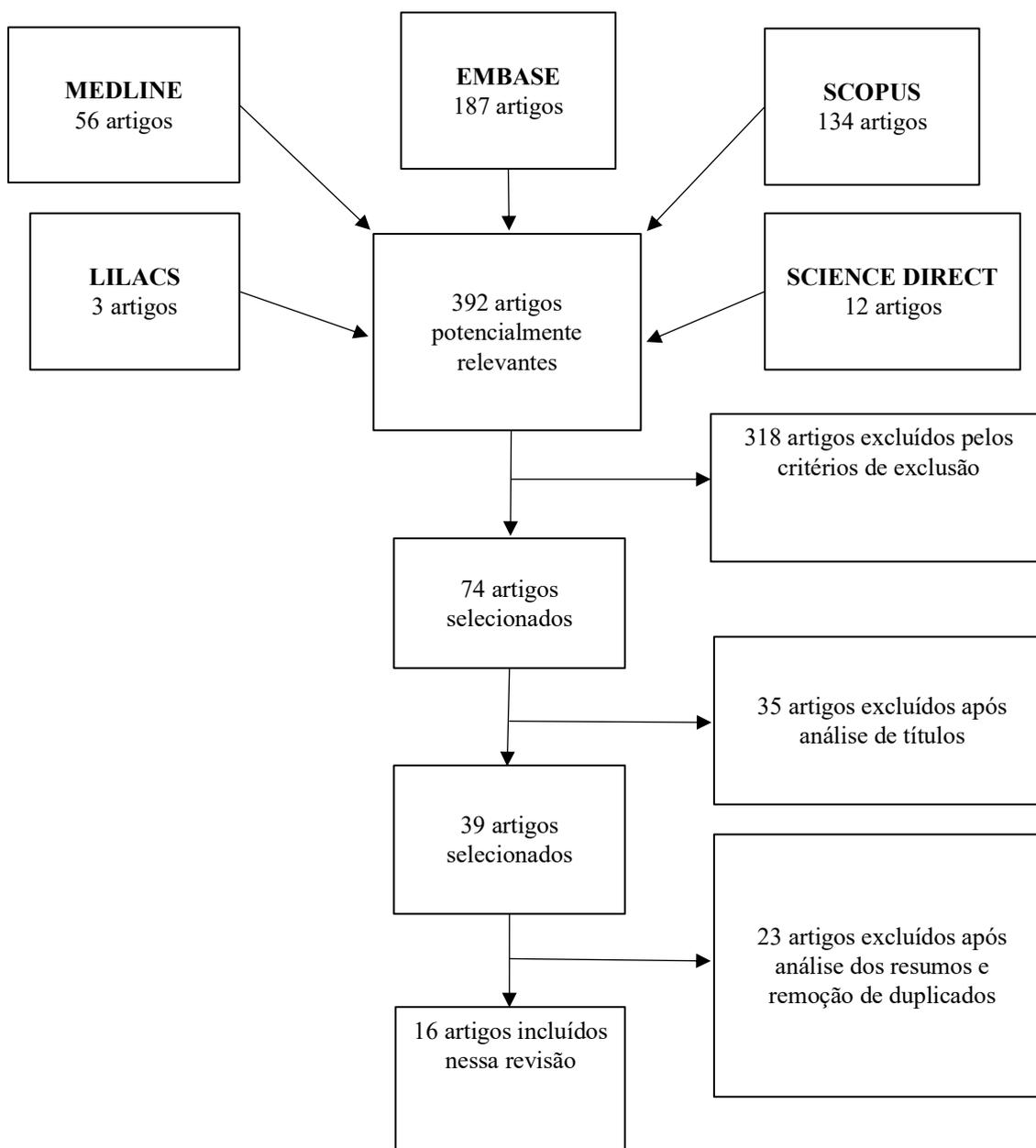
pacientes à terapia antileishmaniana com base na literatura científica vigente.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados LILACS e MEDLINE, a partir da utilização dos descritores

“Leishmaniasis, Visceral”, “HIV Infections” e “Treatment Outcome”, e nas bases de dados EMBASE, SCOPUS e SCIENCE DIRECT, com os descritores “visceral leishmaniasis”, “Human immunodeficiency virus infection” e “treatment outcome”, sendo incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 16 estudos para compor esta revisão (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre resposta ao tratamento para leishmaniose visceral em pacientes coinfectados com HIV, 2023.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 16 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Síntese dos dados extraídos dos artigos selecionados.

Autor e ano	Principais achados
GOSWAMI <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes coinfetados por <i>Leishmania</i>/HIV apresentam mais recaída e maior taxa de mortalidade pela LV, mesmo quando são tratados com antirretrovirais e drogas antileishmania; - A profilaxia secundária contra a LV, até a contagem de células T CD4+ ficar acima de 200/μL, pode prevenir recaídas e diminuir a mortalidade.
ADERIE <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes que, além da coinfeção por <i>Leishmania</i>/HIV, possuem tuberculose (TB) apresentam maior mortalidade do que aqueles que não têm TB; - Nos pacientes com LV primária, o início da TARV em até 4 semanas após o diagnóstico da LV diminui o risco de recaída da LV.
CIPRIANO <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa efetividade da monoterapia com anfotericina B lipossomal, antimoniato de meglumina ou miltefosina no tratamento da LV nos pacientes com HIV.
DIRO <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> - A profilaxia secundária com pentamidina pode ser interrompida com segurança após 12 meses, se a contagem de células T CD4+ estiver maior que 200/μL, ou estendida por mais 6 meses quando os níveis de T CD4+ estiverem abaixo de 200/μL após a realização de um ano de profilaxia secundária; - Ausência de recidiva durante um ano após o fim da profilaxia secundária em todos os pacientes que alcançaram contagem de células T CD4+ > 200/μL .
ABONGOMERA <i>et al.</i> , 2018	<p>Pacientes tratados com anfotericina B lipossomal combinada à miltefosina apresentam maior taxa de cura e menor falha parasitológica, quando comparados com pacientes tratados somente com anfotericina B lipossomal;</p> <p>A coinfeção por tuberculose e o estado de desnutrição com índice de massa corpórea (IMC) < 16kg/m² são preditores de falha parasitológica nos pacientes com coinfeção <i>Leishmania</i>/HIV;</p> <p>Alguns preditores de óbito nesses pacientes são: idade maior que 40 anos e hemoglobina menor ou igual a 6,5 g/dL.</p>
MASTROIANNI <i>et al.</i> , 2018	<ul style="list-style-type: none"> - Regimes combinados de anfotericina B lipossomal, fluconazol, miltefosina, alopurinol e pentamidina, juntamente com o acréscimo de inibidores de protease potencializados ao esquema antirretroviral e com a administração de anfotericina B lipossomal como profilaxia secundária, podem melhorar a resposta dos pacientes coinfetados por <i>Leishmania</i>/HIV ao tratamento antileishmania.
CAMARA <i>et al.</i> , 2019	<ul style="list-style-type: none"> - Relato de falha na profilaxia secundária com Anfotericina B lipossomal, repercutindo em recidiva grave e risco de morte, com sintomas de LV avançada, tais como edema, caquexia acentuada e hipoalbuminemia; - O tratamento combinado com antimoniato de meglumina, miltefosina e atovaquona, seguido pela profilaxia secundária com miltefosina oral e atovaquona mostrou-se efetivo e seguro nesses pacientes que não tiveram uma boa resposta com a Anfotericina B lipossomal; - Pacientes coinfetados por <i>Leishmania</i>/HIV apresentam pior resposta ao tratamento antileishmania, com maior risco de recaída e morte.
DIRO <i>et al.</i> , 2019a	<ul style="list-style-type: none"> - A profilaxia secundária com pentamidina aumenta a sobrevida livre de recidiva nos pacientes com menos de 200 linfócitos T CD4+/μL, tornando-a similar a de pacientes com mais de 200 células T CD4+/μL que não fizeram profilaxia secundária; - Nos pacientes com HIV, a taxa de recidiva da LV é alta, independentemente do nível de células T CD4+; - Pacientes com recidiva de LV devem ter prioridade para profilaxia secundária, pois têm maior risco de morrer e de ter outras recaídas; - A obtenção de cura parasitológica no fim do tratamento para LV não garante que o paciente tenha uma cura definitiva; - A baixa imunidade, o tratamento prévio para LV e a falta de profilaxia secundária e de TARV eficaz contribuem para a evolução desfavorável da LV nos pacientes coinfetados por <i>Leishmania</i>/HIV.

DIRO <i>et al.</i> , 2019b	<ul style="list-style-type: none"> - A combinação da anfotericina B lipossomal com miltefosina apresentou maior eficácia em pacientes com <i>Leishmania</i>/HIV do que a monoterapia com anfotericina B lipossomal; - As terapias em regime combinado e em monoterapia apresentaram taxas semelhantes de reações adversas, as quais foram principalmente leves ou moderadas.
SILVA-FREITAS <i>et al.</i> , 2020	<ul style="list-style-type: none"> - O alto risco de recidiva da LV nos pacientes com HIV está associado à persistência, após a cura da LV, de um número reduzido de linfócitos T CD4+; de um estado imunológico inflamatório; e do comprometimento da função tímica.
SIMÃO; VITÓRIA; FORTALEZA, 2020	<ul style="list-style-type: none"> - A infecção pelo HIV é fator de risco para a recidiva da LV.
ARAÚJO <i>et al.</i> , 2021	<ul style="list-style-type: none"> - A contagem de células T CD4+ e células T CD8+, bem como o uso da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) e a carga viral no momento do diagnóstico da LV não são fatores que apresentam correlação significativa com o risco de recidiva da LV em pacientes com HIV; - O elevado estado de ativação dos linfócitos T pode estar associado à recaída da LV nos pacientes coinfectados por HIV/LV.
KIP <i>et al.</i> , 2021	<ul style="list-style-type: none"> - A anfotericina B lipossomal pode atingir uma concentração reduzida no corpo dos pacientes coinfectados por <i>Leishmania</i>/HIV em uso de TARV, devido a alterações hepáticas provocadas pela LV; - A dose da miltefosina deve ser calculada adequadamente de acordo com o peso, para garantir a correta concentração dessa droga nos pacientes coinfectados por <i>Leishmania</i>/HIV; - A correta exposição desses pacientes às drogas antileishmania é importante devido ao elevado índice de recaída da LV.
BURZA <i>et al.</i> , 2022	<ul style="list-style-type: none"> - A combinação de Anfotericina B lipossomal com miltefosina pode ser mais efetiva, com maior percentual de sobrevida livre de recidiva do que a monoterapia com Anfotericina B lipossomal nos pacientes coinfectados por <i>Leishmania</i>/HIV e, também, nos pacientes que têm TB associada. - Pacientes que, além da coinfeção <i>Leishmania</i>/HIV, têm TB, apresentam pior resposta ao tratamento antileishmania, com mais recidivas, do que os pacientes que não têm tuberculose.
CHECHI <i>et al.</i> , 2022	<ul style="list-style-type: none"> - A pentamidina endovenosa pode ser utilizada nos pacientes coinfectados por <i>Leishmania</i>/HIV que são refratários ao tratamento com outras drogas antileishmania, como a anfotericina B lipossomal e miltefosina.
REINALDO <i>et al.</i> , 2022	<ul style="list-style-type: none"> - A esplenectomia pode ser utilizada como último recurso nos pacientes com HIV que têm LV recidivante e que não apresentam resposta a HAART e às drogas antileishmania; - A esplenectomia está associada a uma elevação significativa da contagem de células T CD4+ nos pacientes com HIV.

Fonte: Autoria própria.

Na coinfeção por *Leishmania*/HIV, os pacientes apresentam pior resposta ao tratamento para a LV, com mais recaídas e maior taxa de mortalidade do que os pacientes que não estão infectados pelo HIV (CAMARA *et al.* 2019).

Estudo realizado por Goswami *et al.* (2017) demonstrou que, mesmo com o uso de Anfotericina B, para o tratamento da LV, e de drogas antirretrovirais, como tenofovir, lamivudina e efavirenz, para o tratamento do HIV, os pacientes coinfectados por HIV/LV apresentam mais recaídas nos seis primeiros meses de acompanhamento, menor sobrevida livre de recidiva em 12 meses e maior taxa de mortalidade do que os pacientes que estão infectados somente pela LV.

O tratamento para LV nos pacientes coinfectados com HIV pode ser mais efetivo quando as drogas antileishmania são administradas em regime combinado em vez de em monoterapia (CIPRIANO *et al.*, 2017; ABONGOMERA *et al.*, 2018; DIRO *et al.*, 2019b; BURZA *et al.*, 2022), destacando a combinação da anfotericina B lipossomal com miltefosina como promissora, uma vez que demonstrou uma maior taxa de cura e de sobrevida livre de recidiva, bem como uma menor falha parasitológica, com melhora do quadro clínico do paciente e com um menor percentual de aparecimento de parasitas em aspirado de baço, medula óssea ou linfonodo ao final do tratamento, quando comparados com os pacientes tratados somente com Anfotericina B lipossomal (ABONGOMERA *et al.*, 2018; DIRO *et al.*, 2019b;

BURZA *et al.*, 2022). Os benefícios da terapia combinada também se estendem para aqueles pacientes com coinfeção LV/HIV que têm tuberculose (BURZA *et al.*, 2022). Segundo Diro *et al.* (2019b), a taxa de reações adversas foi semelhante entre o grupo que recebeu tratamento combinado e o grupo que recebeu anfotericina B lipossomal em monoterapia, destacando a ocorrência de vômitos, dispepsia, gastrite, vômitos, hipocalcemia e elevação da creatinina como reações adversas mais frequentes, que foram, em sua maioria, de intensidade leve ou moderada.

Mastroianni *et al.* (2018), em um relato de caso, demonstrou um resultado promissor, diminuindo a resistência dos pacientes com coinfeção *Leishmania*/HIV aos medicamentos, utilizando a combinação de anfotericina B lipossomal, fluconazol, miltefosina, alopurinol e pentamidina, que são drogas que têm diferentes mecanismos de ação contra a *Leishmania*; acrescentando inibidores de protease potencializados ao esquema antirretroviral; e administrando anfotericina B lipossomal como profilaxia secundária.

De acordo com Kip *et al.* (2021), é importante garantir que os medicamentos antileishmania atinjam uma concentração adequada no corpo dos pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV e em TARV, para que o tratamento para LV seja mais efetivo, diminuindo o índice de recaídas. Em seu estudo, a exposição desses pacientes à anfotericina B lipossomal foi baixa, cerca de 2 vezes menor do que em pacientes sem LV, o que foi relacionado ao aumento da quantidade de macrófagos hepáticos em decorrência da LV, levando a uma maior eliminação do fármaco. Além disso, a exposição desses pacientes à miltefosina também foi reduzida quando comparada à pacientes sem HIV, destacando-se a necessidade de ajuste adequado da dose de acordo com o peso, bem como de mais estudos que avaliem a farmacocinética dos medicamentos antileishmania quando administrados em combinação com os antirretrovirais.

Segundo Diro *et al.* (2019a), os principais fatores que contribuem para a evolução desfavorável da LV nos pacientes com HIV são baixa imunidade, falta de profilaxia secundária, realização prévia de tratamento para LV, e ausência de TARV eficaz.

Abongomera *et al.* (2018) demonstraram que infecção por tuberculose no momento do diagnóstico da LV e mau estado nutricional (IMC menor que 16 Kg/m²) são preditores de falha parasitológica; e que alguns preditores de óbito nos pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV são idade acima de 40 anos e hemoglobina menor ou igual a 6,5 g/dL. Aderie *et al.* (2017) e Burza *et al.* (2022) também demonstraram pior desfecho, com maior risco de morte e recidivas, naqueles pacientes com infecção tripla (*Leishmaniose* Visceral, Tuberculose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS), ressaltando que a tuberculose é um fator agravante na coinfeção por *Leishmania*/HIV.

Pacientes infectados pelo HIV tem maior risco de recidiva da LV (SIMÃO; VITÓRIA; FORTALEZA, 2020). Dentre esses pacientes, o risco é maior naqueles indivíduos que apresentam baixos níveis de IL-10 na fase

ativa da LV, pois essa interleucina tem ação reguladora e a sua falta favorece a perpetuação de um estado imune inflamatório; e que, após a cura da LV, mantém níveis baixos de linfócitos T CD4+, permanecem com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, o que está associado a um estado inflamatório persistente, com exaustão e senescência do sistema imune, e que continuam com um baixo número de cópias de círculos de excisão do receptor de células T (TREC), indicando um débito tímico deficiente, que é incapaz de recuperar o conjunto de células T periféricas (SILVA-FREITAS *et al.*, 2020).

Segundo Diro *et al.* (2019a), nos pacientes coinfectados, a taxa de recidiva da LV é elevada independentemente dos níveis de linfócitos T CD4+. Os dados disponíveis no estudo de Araújo *et al.* (2021) corroboram esse achado, demonstrando que os níveis de linfócitos T CD4+ e T CD8+ no momento do diagnóstico ou da recidiva não apresentam correlação significativa com o risco de recorrência nos indivíduos acometidos pela coinfeção *Leishmania*/HIV, mas destaca que o elevado estado de ativação dos linfócitos T nesses pacientes pode contribuir para a recidiva da LV.

Além disso, no estudo de Aderie *et al.* (2017), o início precoce da TARV, em até 4 semanas, após o diagnóstico da LV naqueles pacientes sem infecção prévia por LV, mostrou-se capaz de diminuir o risco de recaída da LV nos pacientes coinfectados por LV/HIV.

Para Araújo *et al.* (2021), a carga viral e o uso regular de TARV no momento do diagnóstico não apresentam correlação significativa com o risco de recorrência da LV, ressaltando que a TARV ajuda a recuperar o número de linfócitos T CD4+, mas não consegue recuperar os distúrbios apresentados por essas células (ARAUJO *et al.*, 2021). Ademais, de acordo com Diro *et al.* (2019a), a cura parasitológica no fim do tratamento para LV não garante que o paciente tenha uma cura definitiva, pois muitos recorrem no prazo de um ano, mas destaca que, nos pacientes com recidiva, a profilaxia secundária é essencial, uma vez que esses pacientes têm maior risco de morte e de terem novas recaídas.

De acordo com Goswami *et al.* (2017), o tratamento inicial com Anfotericina B e antirretrovirais, seguido pelo uso de Anfotericina B como profilaxia secundária até os níveis de linfócitos T CD4+ ficarem acima de 200/uL demonstrou eficácia na redução de recaídas e de mortalidade nos pacientes coinfectados.

No entanto, um relato de caso de Camara *et al.* (2019) mostrou que, apesar da realização da terapia e da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal, que é a droga de escolha para pacientes coinfectados com HIV, ainda há risco de morte e de recidivas graves, com manifestações de LV avançada, como edema, caquexia acentuada e hipoalbuminemia. Nesses pacientes, foi realizada uma terapia combinada com antimônio de meglubina (antimônio pentavalente), miltefosina e atovaquona, seguida pela profilaxia secundária com miltefosina oral e atovaquona, levando à melhora clínica do paciente, sem provocar nenhuma reação adversa grave, apesar de o uso de antimônios pentavalentes em pacientes

com HIV estar associado à maior ocorrência de efeitos tóxicos no coração, rins e pâncreas.

Chechi *et al.* (2022), em um relato de caso, também mostrou a ocorrência de falhas na terapia e na profilaxia secundária utilizando a anfotericina B lipossomal e a combinação anfotericina B lipossomal com miltefosina em uma paciente coinfectada com HIV e LV crônica, na qual a droga que a fez alcançar uma melhora clínica e parasitológica eficiente foi a pentamidina endovenosa, que foi utilizada como terapia e profilaxia secundária.

Estudo de DIRO *et al.* (2019a), demonstrou que a profilaxia secundária com pentamidina em pacientes com nível de células T CD4+ menor que 200 células/ μ L aumentou a sobrevivência livre de recaída em 1 ano, tornando-a similar a de pacientes com níveis de células T CD4+ maior ou igual a 200 células/ μ L que não receberam profilaxia secundária. Segundo Diro *et al.* (2017), a profilaxia com pentamidina pode ser interrompida após 12 meses, se os níveis de T CD4+ estiverem acima de 200/ μ L, ou pode ser prolongada até 18 meses naqueles pacientes que permanecerem com contagem de células T CD4+ abaixo de 200/ μ L, sendo capaz de impedir as recidivas por pelo menos um ano após a profilaxia secundária em todos os pacientes que estiverem com os níveis de linfócitos TCD4+ acima de 200/ μ L.

Por fim, a esplenectomia pode ser utilizada como último recurso nos pacientes com HIV que têm LV recidivante e que não apresentam resposta à TARV e às drogas antileishmania. Esse procedimento está associado a uma elevação dos níveis de linfócitos T CD4+ nos pacientes com HIV. No entanto, ele deve ter suas indicações bem avaliadas e estudadas, pois pode ser acompanhado de complicações graves, como a ocorrência de mortes, principalmente nos pacientes infectados pelo HIV (REINALDO *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV apresentam mais resistência ao tratamento para LV, com maior risco de morte e de recaídas do que os pacientes sem HIV. Os principais fatores associados à má resposta ao tratamento são a dificuldade de se atingir a concentração adequada das drogas antileishmania no corpo dos pacientes coinfectados, falta de profilaxia secundária, ausência de TARV efetiva, recidiva prévia da LV, baixa imunidade, coinfeção com tuberculose e mau estado nutricional. A administração de drogas antileishmania em regime combinado, ao invés de monoterapia, juntamente com o início precoce da TARV e a instituição de uma profilaxia secundária podem melhorar o desfecho da LV nos pacientes com HIV. No entanto, a obtenção de um tratamento efetivo para LV nesses pacientes ainda é um desafio, sendo necessário encontrar formas mais eficazes de melhorar a resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS

ABONGOMERA, Charles et al. The initial effectiveness of liposomal amphotericin B (AmBisome) and miltefosine combination for treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia: a retrospective cohort study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 1-19, 25 maio 2018. Public Library of Science (PLoS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006527>

ADERIE, Endashaw M. et al. Does timing of antiretroviral treatment influence treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Northwest Ethiopia? **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 111, n. 3, p. 107-116, 1 mar. 2017. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trx023>

ALVAR, J. et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years **Clin Microbiol Ver**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 334-359, abr. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00061-07>

ARAÚJO, Camila Freire et al. New world *Leishmania* spp. infection in people living with HIV: concerns about relapses and secondary prophylaxis. **Acta Tropica**, [S.L.], v. 224, p. 106146, dez. 2021. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106146>

BOURGEAIS, N. et al. 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**. v.48, p:13-19, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318166af5d>.

BURZA, Sakib et al. AmBisome Monotherapy and Combination AmBisome–Miltefosine Therapy for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus in India: a randomized open-label, parallel-arm, phase 3 trial. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 75, n. 8, p. 1423-1432, 11 fev. 2022. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac127>

CAMARA, Lara; QUEIRÓS, João; RIBEIRO, Rita; TEÓFILO, Eugénio. Meglumine antimoniate combination treatment for relapsing Kala-azar after treatment and secondary prophylaxis failure with liposomal amphotericin B in two HIV-coinfected patients. **BMJ Case Reports**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1-4, dez. 2019. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231929>

CAMPINO, L.; MAIA, C. Epidemiologia das leishmanioses em Portugal, **Acta Med Port**. v.23, p:859-864, 2010.

CHECHI, Flavia et al. Case Report: intravenous pentamidine rescue treatment for active chronic visceral leishmaniasis in an hiv-1 infected patient. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v.

106, n. 2, p. 639-642, 2 fev. 2022. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. DOI: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.21-0600>

CIPRIANO, Patrícia; MIRANDA, Ana Cláudia; ANTUNES, Isabel; MANSINHO, Kamal. Leishmaniose Visceral em Doentes com Infecção VIH: o desafio da recaída e falência terapêutica. **Acta Médica Portuguesa**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 443-448, 30 jun. 2017. Ordem dos Médicos. DOI: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.8291>

DIRO, Ermias et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-19, 17 jan. 2019. Public Library of Science (PLoS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006988>

DIRO, Ermias et al. Long term outcomes and prognostics of visceral leishmaniasis in HIV infected patients with use of pentamidine as secondary prophylaxis based on CD4 level: a prospective cohort study in ethiopia. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 1-17, 21 fev. 2019. Public Library of Science (PLoS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007132>

DIRO, Ermias et al. Long-term Clinical Outcomes in Visceral Leishmaniasis/Human Immunodeficiency Virus–Coinfected Patients During and After Pentamidine Secondary Prophylaxis in Ethiopia: a single-arm clinical trial. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 66, n. 3, p. 444-451, 13 set. 2017. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix807>

FARIAS, F. T. G. et al. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral humana no Brasil. **Revista Ciência & Desenvolvimento**, v.12, n. 3, p.485 - 501, 2019. <http://srv02.fainor.com.br/revista/index.php/memorias/article/view/965/486>

GOSWAMI, Rama P. et al. Protective Efficacy of Secondary Prophylaxis Against Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus Coinfected Patients Over the Past 10 Years in Eastern India. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 96, n. 2, p. 285-291, 22 nov. 2016. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. DOI: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0432>

GUNDEL, H.; HERMANN, F. Review: HIV infection and tropical parasitic diseases—deleterious interactions in both directions? **Trop Med Int Health**, v.7, p:479–488, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00893.x>

GUPTA, G.; OGHUMU, S.; SATOSKAR, A.R. Mechanisms of immune evasion in leishmaniasis. **Adv Appl Microbiol.**, v.82, p. 155–184, 2013. DOI: [10.1016/B978-0-12-407679-2.00005-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407679-2.00005-3)

KIP, Anke e et al. Low antileishmanial drug exposure in HIV-positive visceral leishmaniasis patients on antiretrovirals: an ethiopian cohort study. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.L.], v. 76, n. 5, p. 1258-1268, 2 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkab013>

LIMA, I. M. et al. Desenvolvimento das vacinas contra leishmaniose. **Revista Coopex**, v. 10, p. 1 - 11, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh084>

LÓPEZ-VÉLEZ, R. et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-patients. **J Antimicrob Chemother.** v.53, p.: 540-543, 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh084>

MASTROIANNI, Antonio et al. Two cases of relapsed HIV-associated visceral leishmaniasis successfully treated with combination therapy. **Aids Research and Therapy**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-4, dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12981-018-0215-x>.

MENEZES, J. et al. in development of new treatment for leishmaniasis. **Biomed Res Int.** v. 2015, p. 815023, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/815023>

MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **J. Antimicrob Chemother.** v.60, n. 4, p. 837-842, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm294>

MONGE-MAILLO, B. et al. Leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. **PLoS Negl Trop Dis.** v.8, n. 8, p. e3021, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021>

OLIVER, M. et al. The pathogenesis of Leishmania/HIV co-infection: cellular and immunological mechanisms. **Ann Trop Med Parasitol.** v. 1, p. 79-98, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/000349803225002561>

PINTADO, V. et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non HIV-infected patients. A comparative study. **Medicine.** v.80, p. 54-73, 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200101000-00006>

REINALDO, Luis G. C. et al. Splenectomy in patients with visceral leishmaniasis resistant to conventional therapy and secondary prophylaxis: a retrospective cohort. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 107, n. 2, p. 342-348, 17 ago. 2022. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. DOI: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.21-0376>

RUSSO, R. et al. Visceral leishmaniasis in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections. **Ann Trop Med Parasitol.** v.97, p. 99-105, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1179/000349803225002570>

SILVA-FREITAS, Maria Luciana et al. Impaired thymic output can be related to the low immune reconstitution and t cell repertoire disturbances in relapsing visceral leishmaniasis associated HIV/AIDS patients. **Frontiers in Immunology**, [S.L.], v. 11, n. 953, p. 1-14, 20 maio 2020. Frontiers Media SA. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00953>

SIMÃO, José Cláudio; VICTÓRIA, Cassiano; FORTALEZA, Carlos Magno Castelo Branco. Predictors of relapse of visceral leishmaniasis in inner São Paulo

State, Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 95, p. 44-49, jun. 2020. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.028>

SINGH, O. P.; SUNDAR, S. Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. **Front Immunol.** v.5, p. 296, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00296>