**Revisor A**

**Comentário 1: “Apesar do que está referido na literatura sobre a maior taxa de falência terapêutica e recaída nos doentes coinfectados por VIH e Leishmaniose, este trabalho não consegue suportar essa conclusão por não ser feita a comparação entre estes doentes e aqueles apenas infectados por Leishmaniose, sem infecção por VIH. Penso que seria mais um dado para enriquecer este artigo”**

**-** São de facto vários os artigos que suportam a permissa de que é maior a taxa de falência terapeutica e recaída nos doentes com co-infecção VIH comparativamente com a população geral com esta infecção (ref 8 do artigo, por exemplo), no entanto seria necessária uma amostra mais representativa para suportar esta conclusão, quer em número de doentes co-infectados, quer de casos de LV na restante população. Por se tratar de um trabalho retrospectivo quando foram pedidos os processos de doentes com diagnóstico de LV em internamento apenas foi identificada uma doente imunocompetente com este diagnóstico, que foi excluída, como se refere na secção de Material e Métodos. Desde modo, e infelizmente, este é um dado que, dadas as limitações do estudo, não poderá ser analisado nem incluído.

**Comentário 2: “Não estão explícitas as razões que levaram a utilização em 5 doente de outros fármacos que não a anfotericina B (ainda terapêutica de 1ª linha) na terapêutica inicial nem a razão para a diferença de duração de terapêutica, em que em alguns casos chegou aos 14 dias, em oposição aos 5 dias preconizados.”**

- Penso que esta limitação se deve, mais uma vez, ao facto de se tratar de um trabalho retrospectivo, que não permite a aplicação de protocolos rígidos de terapêutica e que analisa um período de 10 anos. Por exemplo, é nos primeiros anos (2006-2008) que encontramos os quatro casos de utilização de Antimoniato de meglumina, talvez pela experiência vasta que os profissionais tinham à data com este fármaco, que apesar dos efeitos secundários tinha eficácia comprovada. O doente que fez Miltefosine teve a necessidade de concluir a terapeutica em ambulatório pelo que se optou desde o inicio por este esquema de terapeutica oral. Desde modo justificam-se alguns desvios ao gold standart preconizado, nomeadamente se considerarmos a experiência pessoal, a gravidade do quadro clínico dos doentes, as comorbilidades ou as necessidades do momento factos que são sempre um ponto desfavorável num trabalho retrospectivo.

No que diz respeito à duração da terapeutica há, de facto, um lapso no corpo do texto que foi prontamente corrigido. A duração dos tratamentos com Anfotericina B lipossómica não foi uniforme na medida em que em alguns casos se optou por esquemas de 5 dias com dose de 5mg/Kg e noutras o esquema foi com interrupções (2,5-3mg/Kg durante 5 dias consecutivos e depois com mais 5 tomas respectivamente nos 7º, 14º, 21º, 28º e 35º dias, habitualmente já em ambulatório) sempre com o objectivo de uma dose total cumulativa mínima de 20mg/Kg - esquema suportado por várias referências bibliográficas (7, 13 no artigo). As decisões penso terem sido feitas também na base da experiência pessoal do corpo clínico, impossíveis de padronizar num estudo retrospectivo. Acrescentei ainda esta informação na introdução do trabalho, pela relevância para compreensão destas decisões.

Deste modo, e como alguns doentes tiveram internamentos prolongados acabaram por fazer, de facto, a dose correspondente de Anfotericina B lipossómica nos 7º, 10º e 14º de internamento, o que levou a este lapso, já corrigido.

**Comentário 3: “Uma vez que na discussão é feita menção a eventual vantagem terapêutica dos IP no esquema de TARV no que diz respeito a erradicação da Leishmaniose, poderia ser feita comparação entre os doentes com esquema livre de IPs vs com IPs no que diz respeito a resposta a terapêutica para a Leishmaniose”**

- De facto é um dado interessante de analisar que mais uma vez se vê limitada pela pequena amostra conseguida. Como é referido no capítulo dos Resultados, apenas 7 doentes estavam a cumprir esquema TARV aquando o diagnóstico de LV, 4 deles incluindo IP. Acrescentei então no parágrafo que analisa os doentes que recaíram, bem como na tabela nr1, que entre as 6 recaídas, apenas 2 cumpriam TARV, um deles livre de IP e outro com IP (Atazanavir-ritonavir). Deste modo, apesar de ser um dado importante a acrescentar, também não podemos comparar os resultados em termos de eficácia na prevenção da recaída pela amostra mínima analisada.

**Comentário 4: “No 2º paragrafo dos resultados, o auto repete-se afirmando que apenas 2 dos doentes co-infectados apresentavam carga viral indetectável”**

- Lapso já corrigido no corpo do artigo.

**Comentário 5: “O único óbito verificado foi causado directa ou indirectamente pela Leishmaniose?”**

- Acrescentei informação relativamente ao doente que faleceu quer no corpo do texto, quer nas notas da tabela nr.1. De facto o único óbito registado verificou-se na 2ª recaída do doente nr.5. Apesar do doente ter cumprido quimioprofilaxia após o primeiro diagnóstico, teve uma primeira recaída após a qual abandonou a TARV, a quimioprofilaxia e evoluiu assim para um estado de grave comprometimento imunológico que associou à co-infecção LV-VIH uma tuberculose disseminada grave que acabou por culminar na morte – logo não causada directamente pela LV.

**Comentário 6: “Como foram definidas as recaídas? por quanto tempo foi preconizada a necessidade de profilaxia secundária? e como foi decidido o fármaco a usar - anfotericina vs pentamidina?”**

A definição de recaída, conceito interligado com a questão da falência terapêutica, será justificada no comentário 7.

Todos os doentes com co-infecção VIH-LV deveriam cumprir quimioprofilaxia após confirmação de cura inicial (com exames directo e cultural do aspirado medular negativos) e até obter uma contagem de células TCD4+ consistentemente superior a 200céls/uL durante um período mínimo de 6 meses. No entanto, pela limitação de se tratar de um estudo retrospectivo, mais uma vez, nem todos os registos do seguimento foram disponibilizados e vários doentes abandonaram-no antes dos critérios estarem cumpridos, pelo que o tempo de quimioprofilaxia não pôde, infelizmente, ser uma variável estudada, apenas sendo possível saber se o doente aderiu às primeiras consultas ou se estava a fazê-la no momento da recaída.

Relativamente ao fármaco de escolha, uma vez que não existe um consenso em relação à escolha correcta, terá também dependido da experiência dos clínicos. A partir de 2010 a escolha recaiu apenas na Anfotericina B lipossómica devido à descontinuação no mercado da Pentamidina em aerossol.

**Comentário 7: “Para além do numero de recaídas, quantos doentes foram considerados em falência terapêutica? e como é que essa falência foi definida? e como foi ultrapassada?”**- De acordo com Griensven et al (referência bibliográfica nr. 3 do artigo) a definição de falência terapêutica pode referir-se a uma falência inicial, ou seja, falência na eliminação do parasita no final do esquema terapêutico ou a recaída, que se refere a reaparecimento de parasitas no período de *follow-up* após cura inicial documentada, habitualmente nos 6 primeiros meses. Desde modo, dos 6 casos descritos como recaída nenhum deles é considerado uma falência terapêutica inicial uma vez que como se pode ver no capítulo Resultados: “o tempo médio registado até à primeira recaída foi de 17,2 meses (± 4,2 meses) com mínimo de 12 meses e máximo de 24 meses”.

Deste modo, e como num estudo retrospectivo como este não conseguimos distinguir o perfil genético da espécie de *Leishmania spp*, tal como foi realizado por exemplo no artigo de Lachaud et al(referência bibliográfia 14 no artigo), não se fez distinção entre recaída e reinfecção, uma vez que não nos é possível sabê-lo.

Assim sendo, utilizámos o conceito de “recaída” de forma livre, em todos os casos com confirmação biológica do parasita após cura confirmada (em exame directo ou cultural, não se utilizando a PCR positiva como indicador de recaída).

NOTA: Um viés aqui encontrado é que vários doentes abandonaram de imediato o seguimento pelo que não fazendo a pesquisa do parasita durante o follow up também não se consegue ter a certeza da eficácia terapeutica. Estes podem, eventualmente, ter-se tratado de falências terapêuticas, mas não temos dados que o suportem.

**Cometário 8: “Se nos imunodeprimidos a infecção por Leishmania é mais prevalente e habitualmente com uma clínica mais exuberante, não me parece que seja adequado afirmar na conclusão que o diagnóstico pode ser difícil em oposição aos imunocomprometidos”**

Concordo com o comentário, uma vez que o diagnóstico não é mais difícil que nos imunocompetentes, pode ser mais exuberante ou mais atípico, mas terá de ser sempre um diagnóstico a considerar quando existe nível de suspeição. A correcção foi efectuada no corpo do texto.

**Revisor B**

**Relativamente às alterações sugeridas à estrutura:**

**- Detalhe relativamente ao motivo das recaídas nos dois casos que cumpriam TARV e profilaxia.**

Este é o tópico que toda a bibliografia ainda questiona, não havendo justificações inequívocas nem factores preditivos de recaída para além dos referidos, que justifique que tal aconteça, mas vários são os artigos que descrevem casos semelhantes, como por exemplo, Villanueva *et al* que identificou dois casos de recaída com contagem de 274 e 302 células TCD4+/uL.

Com base na bibliografia consultada acrescentou-se um parágrafo à discussão do artigo que tenta justificar estes casos com base na resposta celular comprometida destes doentes.

[*Sabe-se que, quer o VIH, quer a LV afectam a imunidade mediada por células T e pensa-se que actuem sinergisticamente na redução da efectividade da resposta imune do hospedeiro. Assim, a baixa contagem inicial de células TCD4+ permite a disseminação do parasita através do sistema mononuclear fagocítico no início da infecção aumentando assim o número de locais que alojam parasitas quiescentes que se perpetuam (chamados “santuários”)e onde a exposição aos fármacos é menor o que pode explicar as recaídas tão prevalentes neste subgrupo de doentes*.]

**- Foram devidamente corrigidas no corpo do artigo as referência bibliográficas que por lapso não correspondiam ao artigo que as suportava (uma corrigida e outra retirada).**

**- Foram igualmente corrigidos os pequenos pormenores de conteúdo e forma que estavam imprecisos.**

- **A tabela foi restruturada e melhorado o título**, como se poderá ver no próprio artigo. A única sugestão que não consegui aplicar foi a distinção na tabela caso se tratava de uma recaída (persistência do mesmo parasita) ou recorrência (infecção por outra estirpe), uma vez que, sendo um estudo retrospectivo, as únicas variáveis que foram possíveis de analisar foram a identificação de formas amastigotas, a positividade das culturas com identificação de *Leishmania spp.* ou a positividade do teste de PCR, não tendo sido aplicado nenhum teste que distinga perfil genético da espécie, tal como foi realizado, por exemplo, no artigo de Lachaud et al.

Optámos por retirar a coluna referente ao nr de recaídas uma vez que na verdade o estudo só analisa de forma documentada a primeira recaída, sendo os restantes dados referentes a re-internamentos, podendo estes serem motivados por recaída ou falências terapeuticas, como se explica na discussão.

**Relativamente às alterações sugeridas à extensão:**

- Penso ter feito o possível para reduzir ligeiramente a introdução do artigo sem alterar a estrutura e o conteúdo que considero importantes.

- Foi restruturada a tabela, com a restrição já descrita acima

**Notas do Editor:**

No corpo do resumo e abstract foram separados os parágrafos Discussão e Conclusões, de acordo com o sugerido.

Correcção das imprecisões na bibliografia feitas no corpo do artigo.