



**Diretrizes para o  
tratamento das**



# **Leishmanioses**



na região das **Américas**

**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde

ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas



*Lutzomyia* spp.  
© Pardo R, Cabrera OL,  
López R, Suárez MF/  
Revista Biomédica

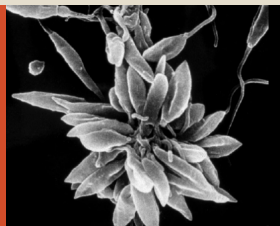


Imagem obtida de cultura de  
*Leishmania* spp. com microscópio  
eletrônico de varredura.  
© Yung JB/Revista Biomédica



Diretrizes para o  
tratamento das  
**Leishmanioses**  
na Região das **Américas**

**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde

ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas

Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição

ISBN: 978-92-75-72503-0 (PDF)

ISBN: 978-92-75-72504-7 (versão impressa)

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2022**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-CompartilhaIgual 3.0 OIG de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada, como indicado abaixo. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

**Adaptação:** no caso de adaptação desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As perspectivas e opiniões expressadas na adaptação são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) da adaptação e não têm o endosso da OPAS”.

**Tradução:** no caso de tradução desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta tradução não foi elaborada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável pelo conteúdo ou rigor desta tradução”.

**Referência bibliográfica sugerida:** Organização Pan-Americana da Saúde. Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição. Washington, DC: OPAS; 2022. Disponível em <https://doi.org/10.37774/9789275725030>.

**Dados da catalogação:** podem se consultar em <http://iris.paho.org>.

**Vendas, direitos e licenças:** para adquirir publicações da OPAS, contate a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para solicitações de uso comercial e consultas sobre direitos e licenças, consulte <https://www.paho.org/en/publications/permissions-and-licensing>.

**Materiais de terceiros:** para a utilização de materiais nesta obra atribuídos a terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe ao usuário a responsabilidade de determinar a necessidade de autorização e de obtê-la devidamente do titular dos direitos autorais. O risco de indenização decorrente do uso irregular de qualquer material ou componente da autoria de terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

**Termo geral de isenção de responsabilidade:** As denominações utilizadas e a maneira de apresentar o material nesta publicação não manifestam nenhuma opinião por parte da OPAS com respeito ao estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, nem tampouco à demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas e tracejadas nos mapas representam as fronteiras aproximadas para as quais pode ainda não haver acordo definitivo.

A menção a determinadas empresas ou a produtos de certos fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante não mencionados. Salvo erros ou omissões, os nomes de produtos patenteados são redigidos com a inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

CDE/VT/2022

# Sumário

<b>Agradecimentos</b>	v		
<b>Siglas e abreviaturas</b>	vii		
<b>Resumo executivo</b>	ix		
<b>Introdução</b>	1		
<b>Métodos</b>	5		
Grupo clínico e consultores metodológicos	5		
Declaração de interesses Definição do escopo e dos objetivos	5		
Declaração de independência editorial	5		
Revisão por pares	6		
Formulação de perguntas clínicas	6		
<b>Perguntas das diretrizes</b>	7		
Busca de evidências	12		
<b>Síntese das evidências</b>	14		
Incorporando a perspectiva dos pacientes	18		
Incorporação de custos	18		
Considerações de implementação e adaptação	18		
<b>Recomendações para o tratamento das leishmanioses nas Américas</b>	20		
<b>Leishmaniose cutânea</b>	22		
Questão 1. Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos sistêmicos e locais para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea nas Américas?	22		
<b>Leishmaniose mucosa ou mucocutânea</b>	36		
Questão 2. Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas?	36		
		<b>Leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes</b>	<b>42</b>
		Questão 3. Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocompetentes com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?	42
		<b>Leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos</b>	<b>46</b>
		Questão 4. Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas?	46
		<b>Profilaxia secundária da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos</b>	<b>49</b>
		Questão 5. Qual a eficácia e segurança da profilaxia secundária para o manejo de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?	49
		<b>Implementação, adaptação, divulgação e intervenções farmacológicas</b>	<b>53</b>
		Implementação e adaptação	53
		Divulgação	54
		Implementação das intervenções farmacológicas	55
		<b>Agenda de pesquisa para apoiar atualizações futuras</b>	<b>70</b>
		<b>Referências</b>	<b>71</b>
		<b>Anexos</b>	<b>80</b>
		Anexo 1. Contribuidores	82
		Anexo 2. Declaração de interesses	85
		Anexo 3. Estratégia de busca	88
		Anexo 4. Fluxograma PRISMA	95
		Anexo 5. Metanálise	98
		Anexo 6. Perfis de evidência GRADE	103
		Anexo <i>on-line</i> Tabelas de evidências para recomendações.	

# Tabelas

<b>Tabela 1: Definição de recomendações de acordo com o sistema GRADE</b>	<b>17</b>
<b>Tabela 2. Tratamentos locais para o manejo do paciente adulto com leishmaniose cutânea</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 3. Tratamentos sistêmicos para o manejo do paciente adulto com leishmaniose cutânea</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 4. Tratamentos de casos especiais em adultos com leishmaniose cutânea</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 5. Tratamentos para o manejo do paciente pediátrico com leishmaniose cutânea</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 6. Tratamentos para o manejo de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 7. Tratamentos de casos especiais em adultos com leishmaniose mucosa ou mucocutânea</b>	<b>65</b>
<b>Tabela 8. Opções terapêuticas para a leishmaniose tegumentar (cutânea e mucosa) nas Américas, de acordo com a apresentação clínica da doença e o nível de complexidade sugerido para o manejo dos casos</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 9. Tratamentos para o manejo do paciente imunocompetente com leishmaniose visceral</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 10. Tratamentos para o manejo do paciente imunocomprometido com leishmaniose visceral</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 11. Esquemas de profilaxia secundária para o manejo do paciente imunocomprometido com leishmaniose visceral</b>	<b>69</b>



# Agradecimentos

A segunda edição das Diretrizes para o Tratamento das Leishmanioses nas Américas foi elaborada por iniciativa e liderança do Programa Regional de Leishmanioses da Unidade de Doenças Negligenciadas, Tropicais e Transmitidas por Vetores – Departamento de Doenças Transmissíveis e Determinantes Ambientais da Saúde (CDE/VT) da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com o apoio do Departamento de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A OPAS agradece e externa seu especial reconhecimento a todos os pesquisadores e colaboradores que participaram e contribuíram técnica e cientificamente para o desenvolvimento destas diretrizes.

Agradecemos o apoio de Luis Gerardo Castellanos (NID/VT – CDE/OPAS).

Agradecemos também a colaboração de Ana Lucianez, Maria Nazario, Martha Saboyá, Ronaldo Scholte, Santiago Nicholls e Silvia Padilla (NID/VT – CDE/OPAS).



## **Membros do Grupo Diretor das Diretrizes**

Alma Catarina Cuellar (Assessora de Gênero e Saúde - OPAS), Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury (NID/VT/CDE - OPAS), Jain Saurabh (NTD - OMS), José Antonio Ruiz Postigo (NTD - OMS), Ludovic Reveiz (Departamento de Evidência e Inteligência para a Ação em Saúde - OPAS) e Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha (NID/VT/CDE - OPAS).

## **Membros do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes**

Alejandro Llanos-Cuentas (Instituto Alexander Von Humboldt de Medicina Tropical, Universidade Cayetano Heredia, Peru), Dorcas Lamounier Costa (Universidade Federal do Piauí, Brasil), Glaucia Fernandes Cota (Instituto René Rachou - Fundação Oswaldo Cruz, Brasil), Gustavo Adolfo Sierra Romero (Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasil), Ivan Darío Vélez (Programa de Estudo e Controle de Doenças Tropicais, Universidade de Antioquia, Colômbia), Jaime Soto (Fundação Nacional de Dermatologia, FUNDERMA; Hospital Dermatológico de Jorochito, Bolívia), José Angelo Lauletta Lindoso (Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Brasil), José Antonio Suárez Sancho (Instituto Comemorativo Gorgas de Estudos da Saúde - Senacyt, Panamá), Marcia Hueb (Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil), Marco Romano Quintanilla Cedillo (Universidade Nacional Autônoma do México), Nancy Gore Saravia (Centro Internacional de Treinamento e Pesquisas Médicas, CIDEIM; Centro Colaborador da OPAS/OMS para Leishmaniose, Colômbia), Sandra Muvdi Arenas (Centro Dermatológico, Hospital Universitário Federico Lleras Acosta, Colômbia) e Tomas Agustín Orduna (Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñoz, Serviço de Medicina Tropical e Medicina do Viajante, Argentina).

## **Metodologista**

Marcela Torres, Consultora da OPAS.

## **Membros do Grupo de Revisão por Pares das Diretrizes**

Os especialistas a seguir revisaram a versão preliminar das diretrizes e forneceram contribuições valiosas: Byron Arana (Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas - DNDi), Carlos Henrique Nery Costa (Universidade Federal do Piauí, Brasil), Paulo R. Machado (Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Brasil), Rodrigo Pardo (Instituto de Pesquisa Clínica, Universidade Nacional da Colômbia; Conselho de Administração, capítulo latino-americano da Guidelines International Network - GIN) e Sara Robledo (Programa de Estudo e Controle de Doenças Tropicais, Universidade de Antioquia, Colômbia).

# Siglas e abreviaturas

<b>ABL</b>	anfotericina B lipossomal
<b>AECID</b>	Agência Espanhola de Cooperação para o Desenvolvimento Internacional (do espanhol <i>Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo</i> )
<b>AM</b>	antimoniato de meglumina
<b>AP</b>	antimoniais pentavalentes
<b>AS</b>	sulfato de paromomicina (do inglês <i>aminosidine sulfate</i> )
<b>CDE-VT</b>	Unidade de Doenças Negligenciadas, Tropicais e Transmitidas por Vetores – Departamento de Doenças Transmissíveis e Determinantes Ambientais da Saúde da OPAS
<b>DM</b>	diferença das médias
<b>DNDi</b>	Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas
<b>DTN</b>	doenças tropicais negligenciadas
<b>EA</b>	efeitos adversos
<b>EC</b>	ensaio clínico
<b>ECR</b>	ensaio controlado randomizado
<b>EIH-KT</b>	Unidade de Tradução de Conhecimentos – Departamento de Evidência e Inteligência para a Ação em Saúde da OPAS
<b>GDD</b>	Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes
<b>GRADE</b>	Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (do inglês <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HIV</b>	vírus da imunodeficiência humana
<b>IC</b>	intervalo de confiança
<b>IM</b>	intramuscular
<b>IV</b>	intravenosa
<b>L. (L.)</b>	<i>Leishmania</i> subgênero <i>Leishmania</i>
<b>L. (V.)</b>	<i>Leishmania</i> subgênero <i>Viannia</i>
<b>LC</b>	leishmaniose cutânea

<b>LM</b>	leishmaniose mucosa
<b>LV</b>	leishmaniose visceral
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Pan-Americana da Saúde
<b>PICO</b>	População, intervenção, comparação, desfecho (do inglês <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> )
<b>RR</b>	risco relativo
<b>RS</b>	revisões sistemáticas
<b>Sb5+</b>	antimônio pentavalente
<b>SRO</b>	solução de reidratação oral
<b>SS</b>	solução salina
<b>SSG</b>	estibogluconato de sódio

# Resumo Executivo

As leishmanioses continuam sendo doenças infecciosas negligenciadas de grande importância, pois afetam principalmente as pessoas mais pobres e com menos acesso aos serviços de saúde. Nas Américas, constituem um problema de saúde pública devido à sua magnitude, ampla distribuição geográfica e morbimortalidade. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) continua apoiando os países endêmicos no fortalecimento de ações para atingir os objetivos de eliminar as leishmanioses enquanto problema de saúde pública, de acordo com o mandato conferido pela Iniciativa de Eliminação de Doenças da OPAS, em harmonia com o Roteiro da Organização Mundial da Saúde (OMS) para Doenças Tropicais Negligenciadas 2021-2030. Na Região das Américas, as leishmanioses são doenças causadas por diversas espécies de *Leishmania*, que influenciam as manifestações clínicas, a gravidade da doença, a exatidão do diagnóstico e a resposta ao tratamento.

A leishmaniose cutânea (LC) é endêmica em 18 países, com uma média de aproximadamente 54.000 casos por ano. É a forma mais frequente na Região, respondendo por cerca de 90% dos casos; é caracterizada por lesões localizadas, únicas ou múltiplas, e está associada a 15 espécies de *Leishmania* como agentes causais. Outras formas clínicas da LC, como a disseminada (causada principalmente por *L. (V.) braziliensis*) e a cutânea difusa (provocada principalmente por *L. (L.) amazonensis* e *L. (L.) mexicana*), são mais difíceis de tratar e caracterizadas por recidivas frequentes. A leishmaniose visceral (LV) (causada por *L. infantum*) é a apresentação mais grave, podendo causar a morte em até 90% das pessoas não tratadas. É endêmica em 13 países das Américas, com uma média de cerca de 3.500 casos por ano, embora 96% dos casos sejam notificados no Brasil.

Nesse sentido, a OPAS apresenta estas Diretrizes para o Tratamento das Leishmanioses nas Américas, resultado do trabalho conjunto com especialistas de campo da Região. Esta publicação apresenta uma atualização das recomendações terapêuticas, detalhando os esquemas e critérios para indicação do tratamento da LC, LM e LV no contexto regional, de acordo com as normas para elaboração de diretrizes da OMS. Assim, algumas das recomendações aqui apresentadas podem divergir das recomendações específicas de outros continentes devido a diferenças em aspectos epidemiológicos e biológicos, tais como: espécies de *Leishmania* circulantes, ciclos de transmissão e respostas ao tratamento.

## **Métodos**

Estas diretrizes foram elaboradas de acordo com o mais recente *Manual da OMS para Desenvolvimento de Diretrizes*. O processo de desenvolvimento de diretrizes da OMS inclui planejamento, realização de uma avaliação de escopo e necessidades, criação de um grupo diretor interno da OMS e de um grupo externo de desenvolvimento de diretrizes, formulação de questões-chave no formato População, Intervenção, Comparação, Desfecho (PICO), derivadas de revisões sistemáticas, formulação de recomendações usando o método de classificação da análise, desenvolvimento e avaliação de recomendações (GRADE), redação das diretrizes e planejamento de sua divulgação e implementação. Essa metodologia garante a transparência do vínculo entre o conjunto de evidências e as recomendações.

O processo de desenvolvimento incluiu a participação dos seguintes grupos, que ajudaram na orientação e contribuíram muito para o processo geral: o Grupo Diretor de Diretrizes da OPAS, o grupo metodológico, o Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD) e revisores especializados. Suas funções e papéis encontram-se descritos no Manual para o Desenvolvimento de Diretrizes da OMS de 2014. Todos os participantes do desenvolvimento destas diretrizes preencheram a declaração de interesses da OMS e foram avaliados pelo grupo de coordenação.

As recomendações foram formuladas pelos membros do GDD após considerar o equilíbrio entre o grau de qualidade das evidências das revisões sistemáticas, a relação risco-benefício, os valores e preferências, as repercussões em termos de recursos, a viabilidade da aplicação de cada intervenção, o impacto na equidade e a aceitabilidade para as partes interessadas. Seguem as questões e recomendações.

## **Recomendações**

As recomendações para o tratamento da leishmaniose nas Américas com base nas evidências disponíveis são descritas a seguir, divididas por apresentação clínica da doença.

Mais detalhes sobre esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas".

## Questão 1

### Leishmaniose cutânea

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos sistêmicos e locais para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea nas Américas?

##### RECOMENDAÇÕES

###### Leishmaniose cutânea em pacientes adultos

Recomenda-se a aplicação intralesional de antimoniais pentavalentes em pacientes com leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis* e *L. amazonensis*.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Recomenda-se o uso de miltefosina em pacientes adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se a administração de isetionato de pentamidina em pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. guyanensis*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se a aplicação de termoterapia em pacientes com leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência muito baixa**

Sugere-se o uso de paromomicina em pacientes com leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência muito baixa**

Sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis*, *L. peruviana* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência moderada a baixa**

## RECOMENDAÇÕES

### Leishmaniose cutânea em pacientes pediátricos

Recomenda-se o uso de miltefosina em pacientes pediátricos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. guyanensis*, e *L. braziliensis*.

#### **Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se o uso de paromomicina em pacientes pediátricos com leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* e *L. mexicana*.

#### **Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes para tratar pacientes pediátricos com diagnóstico de leishmaniose cutânea quando nenhuma outra alternativa estiver disponível.

#### **Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 2, 3, 5 e 8).

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

### Tratamento da leishmaniose cutânea por qualquer espécie de *Leishmania* em pacientes pediátricos e adultos

A tomada de decisão a respeito da estratégia terapêutica a ser utilizada em pacientes com diagnóstico de leishmaniose deve ser compartilhada com o paciente, com base em uma explicação clara dos riscos e benefícios das alternativas disponíveis.

Não é obrigatório identificar a espécie para iniciar o tratamento, mas se forem conhecidas as espécies mais prevalentes na Região, o tratamento deve ser iniciado de acordo com o quadro clínico, a disponibilidade de medicação e considerando a relação risco-benefício.

Pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea devem ser orientados quanto aos cuidados de higiene das lesões na pele ou mucosas e instruídos a reconhecer as manifestações clínicas, a presença de infecções concomitantes, sinais de não resposta ao tratamento e ocorrência de toxicidade medicamentosa.

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

### Tratamento da leishmaniose cutânea por qualquer espécie de *Leishmania* em pacientes pediátricos e adultos

Para tratar os seguintes casos especiais de pacientes com leishmaniose cutânea, sugere-se:

- **Gestantes:** termoterapia. Casos com necessidade de tratamento sistêmico devem ser encaminhados ao centro de referência. A medicação indicada sugerida é a anfotericina B lipossomal ou outras formulações de anfotericina B. O uso de antimoniais pentavalentes, miltefosina e pentamidina está contraindicado.
- **Lactantes:** antimoniais intralesionais ou termoterapia ou anfotericina B, garantindo-se o uso de contracepção.
- **Pacientes com alterações no eletrocardiograma:** tratamento local com termoterapia ou sistêmico com miltefosina ou anfotericina B lipossomal. O uso de antimoniais pentavalentes sistêmicos e isetionato de pentamidina está contraindicado.
- **Pacientes com doença renal, hepática ou cardíaca:** tratamentos locais ou anfotericina B lipossomal. Sugere-se cautela e monitoramento frequente no tratamento intraliesional com antimonial pentavalente em pacientes com cardiopatia.
- **Comorbidade com tuberculose:** recomenda-se especial cuidado ao monitorar os eventos adversos, especialmente ao decidir tratar as duas doenças (tuberculose e leishmaniose) concomitantemente.
- **Pacientes com HIV e outras causas de imunossupressão:** anfotericina B lipossomal ou desoxicolato de anfotericina B; realizar tratamento em centro de referência.
- **Pacientes com mais de 50 anos de idade:** realizar avaliação clínica criteriosa caso a caso, considerando as comorbidades e a possibilidade de toxicidades terapêuticas. Deve-se evitar o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes com mais de 50 anos.
- **Pacientes com falha terapêutica:** administrar qualquer uma das recomendações de tratamento que não a inicialmente usada.
- **Pacientes com leishmaniose cutânea disseminada:** anfotericina B lipossomal, miltefosina ou antimoniais pentavalentes; realizar tratamento em centro de referência.
- **Pacientes com leishmaniose cutânea difusa:** sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes, isetionato de pentamidina ou miltefosina e a realização do tratamento em centro de referência.
- **Pacientes com leishmaniose cutânea atípica causada por *L. infantum*:** sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes intralesionais ou sistêmicos.

Nota: esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 4 e 8).



## Questão 2

### Leishmaniose mucosa ou mucocutânea

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas?

##### RECOMENDAÇÃO

Recomenda-se o uso de antimoniais pentavalentes com ou sem pentoxifilina oral para o tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa e muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 6 e 8).

##### PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

A tomada de decisão a respeito da estratégia terapêutica a ser utilizada em pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa ou mucocutânea deve ser dividida com o paciente, com base em uma explicação clara dos riscos e benefícios das alternativas disponíveis.

A evolução clínica da leishmaniose mucosa ou mucocutânea é complexa e requer cuidados e acompanhamento durante e após o tratamento. O pessoal de saúde deve monitorar o tratamento e os efeitos colaterais do paciente.

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

Para tratar os seguintes casos especiais de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea, sugere-se:

- **Gestantes:** encaminhar ao centro de referência. A medicação sugerida é a anfotericina B lipossomal ou outras formulações de anfotericina B. O uso de antimoniais pentavalentes, miltefosina e pentamidina está contraindicado.
- **Lactantes:** anfotericina B lipossomal e antimoniais pentavalentes, garantindo-se o uso de contracepção.
- **Pacientes com alterações no eletrocardiograma:** administrar miltefosina ou anfotericina B. O uso de antimoniais pentavalentes e isetionato de pentamidina está contraindicado.
- **Pacientes com doença renal, hepática ou cardíaca:** sugere-se o uso de anfotericina B lipossomal.
- **Comorbidade com tuberculose:** Recomenda-se especial cuidado ao monitorar os eventos adversos, especialmente ao decidir tratar as duas doenças (tuberculose e leishmaniose) concomitantemente.
- **Pacientes com HIV e outras causas de imunossupressão:** sugere-se o uso de anfotericina B lipossomal ou outras formulações de anfotericina B.
- **Pacientes com mais de 50 anos:** realizar uma avaliação clínica cuidadosa de cada caso. Deve-se evitar o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes com mais de 50 anos.
- **Pacientes com falha terapêutica:** administrar qualquer uma das recomendações de tratamento que não a inicialmente usada. Avaliar a relação risco-benefício individualmente.

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 7 e 8).

## Questão 3

### Leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocompetentes com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

##### RECOMENDAÇÕES

Recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se a administração de antimoniais pentavalentes ou desoxicolato de anfotericina B para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

Não se recomenda o uso de miltefosina para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos ou adultos.

**Recomendação forte contra, qualidade da evidência muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 9).

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

Para o tratamento da leishmaniose visceral, a seleção do medicamento deve considerar o perfil de toxicidade e o risco de morte associado à doença.

Havendo impossibilidade do uso da anfotericina B lipossomal para as situações descritas a seguir, a alternativa terapêutica é o uso de outras formulações lipídicas de anfotericina B.

- Idade maior de 50 anos ou menor de 1 ano.
- Insuficiência renal.
- Insuficiência hepática.
- Insuficiência cardíaca.
- Intervalo QT corrigido superior a 450 ms.
- Uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT.
- Hipersensibilidade aos antimoniais pentavalentes ou a outro medicamento usado para o tratamento da leishmaniose visceral.
- Falha terapêutica de antimoniais pentavalentes ou outras drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose visceral.
- Gestantes e lactantes.

Obs.: se o uso de anfotericina B lipossomal ou outras formulações lipídicas não for possível, administrar desoxicolato de anfotericina B, com monitoramento rigoroso da toxicidade.

Obs.: ao usar anfotericina B lipossomal e outras formulações em pacientes com leishmaniose visceral não imunocomprometidos, é importante monitorar rigorosamente a função renal.

A evolução clínica da leishmaniose visceral é complexa e requer medidas de suporte e experiência no manejo de complicações e toxicidades causadas pelo tratamento. Portanto, sugere-se que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar, permitindo as intervenções adequadas para melhorar o prognóstico e evitar letalidade pela doença.

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 9).

## Questão 4

### Leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas?

##### RECOMENDAÇÕES

Recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal para tratar a leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

**Recomendação forte, qualidade da evidência muito baixa**

Não se recomenda o uso de antimoniais pentavalentes para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

**Recomendação forte contra, qualidade da evidência muito baixa**

Recomenda-se o uso de anfotericina B complexo lipídico/desoxicolato quando a anfotericina B lipossomal não estiver disponível para tratar a leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

**Recomendação forte, qualidade da evidência muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento e vias de administração podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 10).

##### PONTO DE BOA PRÁTICA

A evolução clínica da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos é complexa e requer medidas de suporte e experiência no manejo de complicações e toxicidades causadas pelo tratamento. Portanto, sugere-se que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar, permitindo as intervenções adequadas para melhorar o prognóstico e evitar letalidade pela doença.

Obs.: ao usar anfotericina B lipossomal e outras formulações em pacientes com leishmaniose visceral imunocomprometidos, é importante monitorar rigorosamente a função renal.

## Questão 5

### Profilaxia secundária da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos

#### Qual a eficácia e segurança da profilaxia secundária para o manejo de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

##### RECOMENDAÇÃO

Recomenda-se a administração de anfotericina B lipossomal para profilaxia secundária em pacientes com coinfeção por HIV e leishmaniose visceral após o primeiro episódio de leishmaniose visceral, em todos os pacientes com contagem de células T CD4 inferior a 350 por mm<sup>3</sup>

**Recomendação forte, qualidade da evidência muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento e vias de administração podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 11).

##### PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

Para pacientes transplantados ou com outras doenças imunodebilitantes não relacionadas ao HIV, a indicação de profilaxia secundária após o tratamento do primeiro episódio de leishmaniose visceral deve ser avaliada caso a caso, com base na intensidade da imunossupressão e, de preferência, em serviço de referência. Quando a profilaxia secundária não estiver indicada, recomenda-se o acompanhamento clínico frequente.

A evolução clínica da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos é complexa e requer medidas de suporte e experiência no manejo de complicações e toxicidades causadas pelo tratamento. Portanto, sugere-se que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar, permitindo as intervenções adequadas para melhorar o prognóstico e evitar letalidade pela doença.

Obs.: ao usar anfotericina B lipossomal e outras formulações em pacientes com leishmaniose visceral imunocomprometidos, é importante monitorar rigorosamente a função renal.

# Introdução

As leishmanioses continuam sendo doenças infecciosas negligenciadas de grande importância, pois afetam principalmente as pessoas mais pobres e com menos acesso aos serviços de saúde. Nas Américas, constituem um problema de saúde pública devido à sua magnitude, ampla distribuição geográfica e morbimortalidade (1-3).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) continua apoiando os países endêmicos no fortalecimento de ações para atingir os objetivos de eliminar as leishmanioses enquanto problema de saúde pública, de acordo com o mandato conferido pela Iniciativa de Eliminação de Doenças da OPAS (4) em harmonia com o Roteiro da OMS para Doenças Tropicais Negligenciadas 2021-2030 (5). Logo, ações como acesso ao diagnóstico precoce, tratamento adequado dos casos e redução do contato entre pessoas e vetores têm sido promovidas para reduzir a morbimortalidade pelas doenças em questão.

Na Região das Américas, as leishmanioses são doenças causadas por diversas espécies de *Leishmania*, que influenciam as manifestações clínicas, a gravidade da doença, a exatidão do diagnóstico (6-8) e a resposta ao tratamento (3, 9-11).

A leishmaniose cutânea (LC) é endêmica em 18 países, com uma média de aproximadamente 54.000 casos por ano. É a forma mais frequente na Região, respondendo por cerca de 90% dos casos; é caracterizada por lesões localizadas, únicas ou múltiplas e está associada a 15 espécies de *Leishmania* como agentes causais. Outras formas clínicas da LC, como a disseminada (causada principalmente por *L. (V.) braziliensis*) e a cutânea difusa (provocada principalmente por *L. (L.) amazonensis* e *L. (L.) mexicana*), são mais difíceis de tratar e cursam com recidivas frequentes (12). A distribuição média dos casos concentra-se na Região Andina, com 43% dos casos; no Brasil, com 37%; na América Central, com 18%; e o restante no Cone Sul, Caribe não latino e México, sendo que, dos países endêmicos, cerca de 76% dos casos ocorrem no Brasil, Colômbia, Nicarágua e Peru (13). A forma mucosa, mais frequentemente causada por *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis* e *L. (V.) guyanensis*, representa aproximadamente 4% dos casos de LC nas Américas e é uma forma clínica grave por causar mutilações significativas e incapacidades se não for diagnosticada e tratada precocemente (12).

A leishmaniose visceral (LV) (causada pela *L. infantum*) é a apresentação mais grave, podendo causar a morte em até 90% das pessoas não tratadas. É endêmica em 13 países das Américas, com uma média de cerca de 3.500 casos por ano, embora 96% dos casos sejam notificados no Brasil.

A proporção de casos de coinfeção HIV-LV vem aumentando ao longo dos anos, atingindo 11% em 2019, o maior percentual desde 2012. A taxa média de letalidade pela doença é de 7%, embora em 2018 tenha sido de 8%, a maior taxa desde 2012 (12-14).

A escolha do tratamento da leishmaniose depende de muitos fatores, como forma clínica, eficácia, esquema terapêutico, toxicidade, custo e aceitabilidade pelo paciente (9, 15). As respostas aos tratamentos da leishmaniose são heterogêneas, dependendo da espécie do parasita, da localização geográfica, do perfil imunogenético da pessoa afetada e da relação geral do parasita com seus vetores, reservatórios e hospedeiros (9, 12, 15).

O arsenal terapêutico disponível para o tratamento sistêmico da leishmaniose é composto pelos antimoniais, a anfotericina B, o isetionato de pentamidina e a miltefosina. Os antimoniais pentavalentes (AP) são os medicamentos mais antigos disponíveis e ainda são considerados tratamentos de primeira linha contra a maioria das formas de leishmaniose, embora a maioria das evidências que recomendam seu uso sejam fracas (15, 16). Surgiram novas evidências que demonstram os benefícios da utilização como primeira escolha de tratamentos antes considerados alternativos para algumas formas clínicas e espécies, como a anfotericina B lipossomal para pacientes com LV e miltefosina para a LC causada por algumas espécies, bem como tratamentos locais para a LC localizada (11, 15, 16).

Em 2013, a OPAS, com o apoio da Agência Espanhola de Cooperação Internacional para o Desenvolvimento (AECID), desenvolveu recomendações para o tratamento das leishmanioses nas Américas usando a metodologia de classificação da análise, desenvolvimento e avaliação de recomendações (GRADE), considerando as evidências publicadas na Região mas também as especificidades clínico-epidemiológicas regionais, o reconhecimento das espécies mais prevalentes e as características dos sistemas de saúde locais. Nos últimos anos, surgiram novas evidências; portanto, a atualização das recomendações terapêuticas foi priorizada, considerando a carga da doença na Região em termos de incidência, qualidade de vida, acesso e custos (15).

Nesse sentido, a OPAS apresenta estas Diretrizes para o Tratamento das Leishmanioses nas Américas, resultado do trabalho conjunto com especialistas de campo da Região. Esta publicação apresenta uma atualização das recomendações terapêuticas, detalhando os esquemas e critérios para indicação do tratamento da LC, LM e LV no contexto regional, de acordo com as normas para elaboração das diretrizes da OMS (17). Assim, algumas das recomendações aqui apresentadas podem divergir das recomendações específicas de outros continentes devido a diferenças em aspectos epidemiológicos e biológicos, tais como: diferentes espécies de *Leishmania* circulantes, ciclos de transmissão e respostas ao tratamento (3).



## Objetivos e público alvo

Estas diretrizes foram desenvolvidas com o objetivo de fornecer recomendações para o manejo adequado de pacientes com diagnóstico de leishmaniose e reduzir complicações clínicas e óbitos por toxicidade medicamentosa, bem como a letalidade da LV nas Américas.

## Objetivos específicos

- Apresentar recomendações para o tratamento da leishmaniose, de acordo com a espécie causadora, de acordo com as evidências disponíveis.
- Fornecer recomendações para o manejo e profilaxia secundária de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de LV nas Américas.

Essas metas estão alinhadas com o Plano de ação para a eliminação de doenças infecciosas negligenciadas e ações pós-eliminação 2016–2022 da OPAS (16), a Iniciativa da OPAS de Eliminação de Doenças: Política para um Enfoque Integrado e Sustentável Visando as Doenças Transmissíveis nas Américas (18, 19) e o novo Roteiro da OMS para Doenças Tropicais Negligenciadas 2021–2030 (5), que apoiam e contribuem para o alcance da cobertura universal de saúde até 2030 e da Meta 3.3 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável.

As recomendações são dirigidas a todos os funcionários do setor de saúde responsáveis pelo atendimento de pacientes com diagnóstico de leishmaniose: clínicos gerais, especialistas em medicina interna, dermatologistas, infectologistas, profissionais de enfermagem e outros profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes. Estas recomendações são dirigidas aos gestores e técnicos dos ministérios da saúde, responsáveis pela formulação das diretrizes do programa nacional ou dos serviços de vigilância das leishmanioses nos países das Américas, bem como aos responsáveis pelo planejamento e aquisição dos insumos necessários para garantir o acesso oportuno e adequado dos pacientes ao tratamento.

## Escopo

Estas diretrizes fornecem recomendações para o manejo farmacológico de pacientes com diagnóstico de leishmaniose nas Américas, o manejo e a profilaxia secundária em pacientes com coinfeção por LV e HIV, bem como de pacientes imunocomprometidos por outras doenças que causam imunossupressão, favorecendo a inter-relação técnico-científica entre os países da Região.

Estas diretrizes não abordam o diagnóstico ou acompanhamento dos pacientes.



# Métodos



# Métodos

## Grupo clínico e consultores metodológicos

O processo de desenvolvimento contou com a participação de vários grupos que ajudaram a orientar e contribuíram muito para o processo geral, a saber: o Grupo Diretor de Diretrizes da OPAS, o grupo metodológico, o Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD), os revisores especialistas e o Comitê de Revisão de Diretrizes da OMS. Para constituir o GDD, foi convocado um grande grupo de especialistas, todos com experiência suficiente no objetivo central das diretrizes. O GDD contou com a presença de especialistas em medicina interna, doenças infecciosas e dermatologia. Profissionais com experiência em saúde coletiva e epidemiologia clínica também participaram desse processo. O GDD foi acompanhado pelo Grupo Diretor. A composição completa do GDD se encontra no Anexo 1.

## Declaração de interesses

No momento da constituição do GDD, cada um dos especialistas convocados preencheu, antecipadamente e por escrito, uma declaração de interesses referente a um período não inferior a 1 ano. A liderança clínica e metodológica responsável por cada uma das equipes fazia a leitura das declarações e registrava qualquer interesse econômico pessoal, econômico não pessoal, não econômico pessoal ou econômico pessoal de familiar num formulário específico para tal. Para a análise da declaração de interesses, foi nomeado um comitê independente para examinar e resolver quaisquer conflitos potenciais que pudessem surgir durante o desenvolvimento destas diretrizes (17). A análise completa das declarações de interesse consta no Anexo 2.

## Definição do escopo e dos objetivos

O escopo e os objetivos desta atualização das diretrizes foram previamente definidos pelo comitê da OMS e revisados pelo GDD. A fim de garantir que as recomendações feitas fossem aplicáveis ao ambiente clínico regional e simultaneamente apoiassem todos os profissionais de saúde com o objetivo de prestar um atendimento médico de qualidade e eficiente, os diferentes tipos de leishmaniose e as respectivas espécies de *Leishmania* foram considerados.

## Declaração de independência editorial

A entidade responsável pelo financiamento destas diretrizes acompanhou o projeto desde a aprovação do plano de trabalho para a elaboração destas diretrizes, garantindo assim a aplicabilidade de seu conteúdo ao contexto das Américas.

## Revisão por pares

As diretrizes foram revisadas por especialistas temáticos e metodológicos. Seus comentários foram avaliados e realizados ajustes considerando sua relevância para as diretrizes.

## Formulação de perguntas clínicas

Com base em um processo de priorização, as questões clínicas da versão anterior da diretriz (15) foram revisadas, identificando-se quaisquer controvérsias, lacunas de conhecimento, variabilidades injustificadas no manejo de pacientes, a existência de diferentes opções terapêuticas, a disponibilidade de novas evidências, os custos relacionados à assistência à saúde e problemas de qualidade encontrados na prática; essa revisão serviu de insumo para a atualização das questões genéricas das diretrizes, que foram posteriormente estruturadas no formato PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), seguindo as orientações do manual metodológico e tendo sempre em mente o escopo e objetivo definidos para as diretrizes. Por fim, para responder a cada questão, foi selecionado o tipo de estudo mais adequado e, uma vez estabelecida a lista final de questões de acordo com cada um de seus componentes, o documento com as questões foi definido em comum acordo entre o organismo gestor e o GDD (17).

O público-alvo são pacientes de qualquer idade com diagnóstico de LC, LM, LV, leishmaniose dérmica pós-calazar ou para-calazar nas Américas. Mulheres em idade fértil, gestantes, lactantes e pessoas imunocomprometidas foram incluídas.

As questões foram socializadas com as partes interessadas a fim de obter suas contribuições para o processo (15, 17) bem como incluir a perspectiva dos pacientes. Concluída essa etapa, foi gerada a lista final das questões que configuram a estrutura geral destas diretrizes.

Estas diretrizes foram elaboradas de acordo com o mais recente Manual da OMS para Desenvolvimento de Diretrizes (17). O processo de desenvolvimento de diretrizes da OMS inclui planejamento, realização de uma avaliação de escopo e necessidades, criação de um grupo diretor interno da OMS e um grupo externo de desenvolvimento de diretrizes, formulação de questões-chave no formato PICO, derivadas de revisões sistemáticas (RS), formulação de recomendações usando o método GRADE, redação da diretriz e planejamento de sua divulgação e implementação. Essa metodologia garante a transparência do vínculo entre o conjunto de evidências e as recomendações.

Os desfechos de eficácia, segurança, qualidade de vida e tudo o mais que é importante para os pacientes foram priorizados. Cada desfecho identificado foi classificado como sem importância, importante porém não crítico ou crítico para o paciente, por meio de uma escala de nove unidades proposta pelo grupo GRADE. Os especialistas temáticos qualificaram anonimamente a lista de desfechos. Ao final deste exercício, as pontuações obtidas para cada desfecho foram examinadas, sua mediana foi estimada e a relevância de cada desfecho foi estabelecida. Somente os desfechos considerados críticos foram mantidos.

## Perguntas das diretrizes

Abaixo estão as questões PICO abordadas pelas diretrizes.

### Questão 1

## Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos sistêmicos e locais para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea nas Américas?

População	Intervenção	Comparação	Desfechos (críticos)
<p>Crianças e adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea (localizada, disseminada ou difusa) nas Américas.</p> <p><b>Considerações de análise por subgrupo de acordo com o ciclo de vida</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primeira infância (menores de 1 ano, 1-5 anos)</li><li>• Infância (6-11 anos)</li><li>• Adolescência (12-14 anos)</li><li>• Jovem (15-26 anos)</li><li>• Adulto (27-50 anos)</li><li>• Pessoa idosa (51 anos ou mais)</li></ul> <p><b>Grupos especiais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mulheres em idade fértil</li><li>• Gestantes</li><li>• Imunocomprometidos</li><li>• Lactantes</li></ul>	<p><b>1. Tratamentos sistêmicos como monoterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anfotericina B lipossomal</li><li>• Complexo lipídico de anfotericina B</li><li>• Desoxicolato de anfotericina B</li><li>• Miltefosina</li><li>• Pentamidina</li><li>• Imidazóis</li><li>• Macrolídeos</li><li>• Alopurinol</li><li>• Outras terapias</li></ul> <p><b>2. Tratamentos locais como monoterapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antimonial pentavalente (injeção local)</li><li>• Pentamidina (injeção local)</li><li>• Anfotericina (infiltração)</li><li>• Paromomicina (pomada)</li><li>• Termoterapia</li><li>• Crioterapia</li></ul> <p><b>3. Terapia combinada (ou seja, local e sistêmica)</b></p>	<p>Antimoniais pentavalentes</p> <p>Outras intervenções</p> <p>Placebo</p>	<p>Cura geral completa (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Cura completa por espécie de <i>Leishmania</i></p> <p>Falha terapêutica geral (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Falha terapêutica por espécie de <i>Leishmania</i></p> <p>Eventos adversos (leves, moderados e graves)</p> <p>Qualidade de vida</p>

## Questão 2

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas?

População	Intervenção	Comparação	Desfechos (críticos)
<p>Crianças e adultos com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas.</p> <p><b>Considerações de análise por subgrupo de acordo com o ciclo de vida</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primeira infância (menores de 1 ano, 1-5 anos)</li><li>• Infância (6-11 anos)</li><li>• Adolescência (12-14 anos)</li><li>• Jovem (15-26 anos)</li><li>• Adulto (27-50 anos)</li><li>• Pessoa idosa (51 anos ou mais)</li></ul> <p><b>Grupos especiais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mulheres em idade fértil</li><li>• Gestantes</li><li>• Imunocomprometidos</li><li>• Lactantes</li></ul>	<p>Como monoterapia ou terapia combinada:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anfotericina B lipossomal</li><li>• Complexo lipídico de anfotericina B</li><li>• Desoxicolato de anfotericina B</li><li>• Miltefosina</li><li>• Pentamidina</li><li>• Imidazóis</li><li>• Macrolídeos</li><li>• Alopurinol</li></ul>	<p>Antimoniais pentavalentes</p> <p>Outras intervenções</p> <p>Placebo</p>	<p>Cura geral completa (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Cura completa por espécie de <i>Leishmania</i></p> <p>Falha terapêutica geral (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Falha terapêutica por espécie de <i>Leishmania</i></p> <p>Eventos adversos (leves, moderados e graves)</p> <p>Qualidade de vida</p>

### Questão 3

## Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes não imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

População	Intervenção	Comparação	Desfechos (críticos)
<p>Crianças e adultos com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas.</p> <p><b>Considerações de análise por subgrupo de acordo com o ciclo de vida</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primeira infância (menores de 1 ano, 1-5 anos)</li><li>• Infância (6-11 anos)</li><li>• Adolescência (12-14 anos)</li><li>• Jovem (15-26 anos)</li><li>• Adulto (27-50 anos)</li><li>• Pessoa idosa (51 anos ou mais)</li></ul> <p><b>Grupos especiais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mulheres em idade fértil</li><li>• Gestantes</li><li>• Imunocomprometidos</li><li>• Lactantes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anfotericina B lipossomal</li><li>• Complexo lipídico de anfotericina B</li><li>• Desoxicolato de anfotericina B</li><li>• Pentamidina</li><li>• Paromomicina</li><li>• Miltefosina</li><li>• Imidazóis</li><li>• Macrolídeos</li><li>• Alopurinol</li><li>• Associações</li></ul>	Antimoniais pentavalentes	<p>Cura geral completa (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Falha terapêutica geral (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Eventos adversos (leves, moderados e graves)</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Adesão ao tratamento</p>

## Questão 4

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas?

População	Intervenção	Comparação	Desfechos (críticos)
<p>Crianças e adultos imunocomprometidos (coinfecção por HIV, transplantados ou outras afecções debilitantes do sistema imunitário) com diagnóstico de leishmaniose visceral.</p> <p><b>Considerações de análise por subgrupo de acordo com o ciclo de vida</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primeira infância (menores de 1 ano, 1-5 anos)</li><li>• Infância (6-11 anos)</li><li>• Adolescência (12-14 anos)</li><li>• Jovem (15-26 anos)</li><li>• Adulto (27-50 anos)</li><li>• Pessoa idosa (51 anos ou mais)</li></ul> <p><b>Grupos especiais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mulheres em idade fértil</li><li>• Gestantes</li><li>• Imunocomprometidos</li><li>• Lactantes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anfotericina B em alta dose</li><li>• Miltefosina</li><li>• Paromomicina</li><li>• Pentamidina</li><li>• Associações</li></ul>	<p>Antimoniais pentavalentes</p> <p>Anfotericina B em baixa dose</p> <p>Outras intervenções</p>	<p>Cura geral completa (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Falha terapêutica geral (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Eventos adversos (leves, moderados e graves)</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Adesão ao tratamento</p>



## Questão 5

### Qual a eficácia e segurança da profilaxia secundária para o manejo de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

População	Intervenção	Comparação	Desfechos (críticos)
<p>Crianças e adultos imunocomprometidos (coinfecção por HIV, transplantados ou outras afecções debilitantes do sistema imunitário) com diagnóstico de leishmaniose visceral.</p> <p><b>Considerações de análise por subgrupo de acordo com o ciclo de vida</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primeira infância (menores de 1 ano, 1-5 anos)</li><li>• Infância (6-11 anos)</li><li>• Adolescência (12-14 anos)</li><li>• Jovem (15-26 anos)</li><li>• Adulto (27-50 anos)</li><li>• Pessoa idosa (51 anos ou mais)</li></ul> <p><b>Grupos especiais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mulheres em idade fértil</li><li>• Gestantes</li><li>• Imunocomprometidos</li><li>• Lactantes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pentamidina</li><li>• Anfotericina B</li></ul>	Nenhum tratamento	Sobrevida livre de recidiva aos 12 meses

## Questão 6

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose dérmica pós-calazar e para-calazar nas Américas?

População	Intervenção	Comparação	Desfechos (críticos)
Crianças e adultos com diagnóstico de leishmaniose dérmica pós-calazar e para-calazar nas Américas.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Paromomicina (em qualquer apresentação)</li><li>• Anfotericina B lipossomal</li><li>• Complexo lipídico de anfotericina B</li><li>• Desoxicolato de anfotericina B</li><li>• Miltefosina</li><li>• Qualquer outra terapia identificada</li></ul>	Antimoniais pentavalentes	<p>Cura geral completa (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Falha terapêutica geral (todas as leishmanioses incluídas)</p> <p>Eventos adversos (leves, moderados e graves)</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Adesão ao tratamento</p>

### Busca de evidências

Um processo sistemático e rigoroso foi iniciado, que buscou e coletou as melhores evidências disponíveis para cada uma das questões clínicas das diretrizes, seguindo as instruções propostas pelas normas para elaboração das diretrizes da OMS (17). Para isso, identificamos os termos de pesquisa em sintaxes livres e controladas que refletiam os componentes mais importantes de cada questão PICO. Em seguida, por meio do uso de operadores booleanos, conectores de proximidade, caracteres curinga e filtros de alta sensibilidade, foi delineada a estratégia da pesquisa, cuja aparência foi validada pelo grupo de especialistas clínicos e consta do Anexo 3. Por fim, a estratégia foi executada nos seguintes bancos de dados:

- Ovid MEDLINE®
- Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE® Daily Update
- Embase
- Cochrane

A busca não foi restrita por data ou idioma e foi realizada nos diferentes bancos de dados até fevereiro de 2021. A busca também incluiu a literatura cinza, como artigos técnicos de instituições relevantes, e o Google Acadêmico. Também foram obtidas referências adicionais por busca manual das referências coletadas e incluídas (*snowball*) e, finalmente, por contato com especialistas clínicos, sempre com o objetivo de coletar literatura relevante não publicada.

A partir da lista de referências coletadas, priorizamos primeiramente a inclusão de RS com ou sem metanálise que respondessem às questões formuladas e, se necessário, procedemos à busca e coleta dos ensaios controlados randomizados (ECR) primários relevantes para as diretrizes. A lista de referências compilada como culminação desta busca foi refinada no programa Mendeley, que eliminou referências duplicadas. A lista final de referências foi então revisada por um especialista clínico e um consultor metodológico com o objetivo de identificar estudos relevantes à luz dos critérios de inclusão e exclusão (características da população-alvo e tipo de estudo). As discrepâncias foram resolvidas por consenso e, em alguns casos, por meio de consulta a um terceiro revisor.

Para dar transparência e com o objetivo de conferir rastreabilidade ao processo de seleção da literatura, foi construído um fluxograma para cada questão, no qual se registrou o número de referências identificadas por tipo de fonte, o número de referências excluídas (acompanhado do respectivo motivo), o número de referências selecionadas para leitura do texto completo e, por fim, o número de artigos selecionados para avaliação e síntese. O fluxograma PRISMA de cada questão pode ser consultado no Anexo 4 deste documento, juntamente com uma lista dos estudos excluídos. A ferramenta AMSTAR-2 foi usada para avaliação crítica das RS incluídas; este instrumento classifica as diferentes RS como sendo de qualidade alta, média, baixa e criticamente baixa, de acordo com o resultado da avaliação de 16 aspectos. No caso de estudos primários, os ensaios clínicos controlados foram avaliados usando o instrumento de risco de viés sugerido pelo Grupo Cochrane, o Risk of Bias Tool 2.0; ensaios não randomizados foram avaliados com a ferramenta ROBINS, que os classifica como tendo risco alto, incerto ou baixo de viés.

## Síntese das evidências

### Metodologia para o desenvolvimento das metanálises incluídas na diretriz

Quando não foram identificadas RS ou quando foi necessário fazer comparações que não foram encontradas nas RS identificadas, buscamos ensaios clínicos. O risco de viés foi avaliado de forma independente para cada estudo incluído, usando a ferramenta Risk of Bias Tool da Cochrane. Quaisquer discordâncias foram resolvidas por meio de discussão. As informações foram coletadas e registradas nos formulários de extração de dados. As informações foram inseridas no programa Review Manager 5 de forma pareada para verificar o grau de qualidade das informações. A metodologia detalhada pode ser encontrada no Anexo 5 (17).

### Criação de perfis de evidência GRADE

Foram criados perfis de evidência GRADE para cada comparação de tratamento e população de interesse, usando o programa GRADEpro para estabelecer a confiança no efeito de acordo com o grau geral de qualidade das evidências. O sistema GRADE estabelece quatro níveis de evidência.

Grau de qualidade da evidência	Interpretação
<b>Alto</b>	O GDD está muito confiante de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao efeito estimado.
<b>Moderado</b>	O GDD tem confiança moderada na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito provavelmente estará próximo ao efeito estimado, mas existe a possibilidade de uma diferença importante.
<b>Baixo</b>	A confiança do GDG na estimativa do efeito é limitada: pode haver uma diferença importante entre o verdadeiro efeito e a estimativa do efeito.
<b>Muito baixo</b>	A confiança do GDD na estimativa do efeito é muito limitada: é provável que haja uma diferença importante entre o verdadeiro efeito e a estimativa do efeito.

Para a metodologia GRADE (17), os ensaios clínicos controlados representam, em princípio, evidências de alta qualidade; porém, a confiança no efeito (qualidade) pode ser afetada pela presença de limitações sérias ou muito sérias no delineamento ou condução do estudo (risco de viés); limitações sérias ou muito sérias quanto à consistência dos resultados; limitações sérias ou muito sérias na análise da aplicabilidade das evidências ou na avaliação da exatidão dos resultados; e, finalmente, se houver forte suspeita da presença de viés de publicação. Embora ensaios controlados não randomizados (por exemplo, estudos de coorte ou de caso-controle) sejam inicialmente categorizados como evidência de “baixa qualidade” dentro desta metodologia, a confiança no efeito pode aumentar (até mesmo ao nível de evidência de “alta qualidade”) se: for observado gradiente dose-resposta; a magnitude do efeito for elevada (forte ou muito forte, em termos da magnitude da medida de associação); ou se todos os vieses plausíveis poderiam ter reduzido a magnitude do efeito.

## **Formulação de recomendações**

Quanto à força da recomendação, a metodologia GRADE propõe dois graus de recomendação: Forte ou Condicional. Quando os efeitos desejáveis de uma intervenção claramente superam os efeitos indesejáveis, o painel de desenvolvimento da diretriz emite uma recomendação Forte. Por outro lado, quando a relação entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da intervenção é menos clara, seja em virtude de qualidade baixa ou muito baixa das evidências, incerteza ou variabilidade nos valores e preferências dos pacientes, preocupação de que a intervenção exige um grande consumo de recursos, seja porque as evidências sugerem diferenças pequenas ou estreitas entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da intervenção ou porque foram encontrados efeitos de equidade, o painel emite uma recomendação Condicional. A avaliação AMSTAR-2 para cada uma das RS incluídas é apresentada no próprio conjunto das evidências, enquanto os perfis de evidência GRADE podem ser encontrados no Anexo 5.

Estas diretrizes seguem a metodologia proposta pelo sistema GRADE, utilizando os seguintes níveis de evidência e graus de recomendação:

Força da recomendação segundo a metodologia GRADE	
Força da recomendação	Interpretação
<b>Fortemente a favor</b>	Os efeitos desejáveis superam claramente os efeitos indesejáveis. <b>RECOMENDA-SE ADOPTAR A INTERVENÇÃO</b>
<b>Condicionalmente a favor</b>	Os efeitos desejáveis provavelmente superam os efeitos indesejáveis. <b>SUGERE-SE ADOPTAR A INTERVENÇÃO</b>
<b>Condicionalmente contra</b>	Os efeitos indesejáveis provavelmente superam os efeitos desejáveis. <b>SUGERE-SE NÃO ADOPTAR A INTERVENÇÃO</b>
<b>Fortemente contra</b>	Os efeitos indesejáveis claramente superam os efeitos desejáveis. <b>RECOMENDA-SE NÃO ADOPTAR A INTERVENÇÃO</b>

Concluída a elaboração dos diferentes perfis de evidência, tornou-se disponível o substrato principal para a formulação das recomendações. Dessa forma, os diferentes perfis de evidência GRADE foram apresentados na reunião virtual do GDD para gerar recomendações para a diretriz. Cada recomendação, acompanhada por sua respectiva síntese de evidência, foi apresentada ao grupo de especialistas clínicos e de pesquisa regionais, que determinou a força e direção de cada recomendação através da implementação da metodologia GRADE. Essa metodologia pondera a qualidade da evidência, a relação risco-benefício, os custos e as preferências dos pacientes como insumo principal para definir a força e direção das recomendações. Cada recomendação apresenta a força da recomendação de acordo com a abordagem GRADE, que deve ser interpretada de acordo com a Tabela 1, apresentada a seguir.

**TABELA 1****Definição de recomendações de acordo com o sistema GRADE**

	<b>Recomendações fortes</b>	<b>Recomendações condicionais</b>
<b>Para pacientes</b>	A maioria dos indivíduos nesta situação gostaria do curso de ação recomendado; apenas um pequeno número não aceitaria.	A maioria das pessoas gostaria do curso de ação sugerido, mas muitos não o aceitariam.
<b>Para usuários</b>	<p>A maioria dos indivíduos deveria receber o curso de ação recomendado. A adesão a esta recomendação de acordo com a diretriz pode ser usada como um critério de qualidade ou um indicador de desempenho.</p> <p>É improvável que a colaboração formal seja necessária para ajudar os indivíduos a tomarem decisões compatíveis com seus valores e preferências.</p>	Reconhecer quais opções diferentes seriam apropriadas para diferentes pacientes, e que se deve ajudar cada paciente a chegar a uma decisão de conduta terapêutica compatível com seus valores e preferências. Decisões colaborativas podem ser úteis para ajudar os indivíduos a tomarem decisões compatíveis com seus valores e preferências. Os médicos devem saber que passarão mais tempo com os pacientes no processo de tomada de decisão.
<b>Para formuladores de políticas</b>	A recomendação pode ser adotada como política na maioria das situações, incluindo seu uso como indicador de desempenho.	<p>A formulação de políticas exigiria grandes discussões e o envolvimento de muitas partes interessadas.</p> <p>As políticas provavelmente variariam entre regiões. Os indicadores de desempenho devem se concentrar no fato de que ocorreu deliberação adequada quanto às opções de manejo.</p>

Fonte: Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices [Internet]. 2ª ed. Ginebra: OMS; 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>

Ao final de cada discussão que deu origem às recomendações, verificou-se que o painel concordava com o significado e a força das recomendações, embora seu conteúdo fosse específico e direcionado. Para cada recomendação, os membros do painel tiveram a oportunidade de discutir as evidências, apresentar suas opiniões e questões quanto à implementação e propor mudanças nas recomendações. O painel pôde votar sobre cada recomendação usando um

aplicativo para celular; chegou-se a um consenso quando mais de 70% de aprovação foi obtida. O processo deliberativo e de votação, bem como os resultados, foram gravados em plataforma virtual criada para tal e o áudio da discussão foi armazenado para uso posterior se necessário. Além disso, foram desenvolvidas tabelas de evidências para recomendação, que apresentam os julgamentos de valor que levaram à formulação das recomendações. As tabelas de evidências para recomendação encontram-se no anexo *on-line* e apresentam a decisão sobre os efeitos desejáveis, efeitos indesejáveis, certeza da evidência, qualidade da evidência, variabilidade, relação risco-benefício, recursos, custo-eficácia, equidade, aceitabilidade e viabilidade.

## **Pontos de boas práticas**

Durante a reunião de consenso, as declarações de boas práticas também foram formuladas e atualizadas a partir da diretriz anterior por consenso dos especialistas. O objetivo das declarações é apoiar o manejo de pacientes e fornecer informações para a conduta em situações especiais para as quais não há evidências, mas para as quais os especialistas regionais consideraram ser essencial que as diretrizes apresentassem alguma orientação. Essas declarações podem ser encontradas ao lado das recomendações.

## **Incorporando a perspectiva dos pacientes**

Para incorporar as perspectivas dos pacientes, pesquisamos a literatura e as experiências do GDD em busca da perspectiva dos pacientes necessária para apoiar as recomendações.

## **Incorporação de custos**

Para a incorporação de aspectos de custo, avaliamos se as intervenções recomendadas estavam disponíveis para os países da Região. Os custos de sua aquisição e possíveis custos para os pacientes foram baseados no fundo estratégico da OPAS e na literatura de estudos publicados na América Latina.

## **Considerações de implementação e adaptação**

Para cada questão, são apresentados aspectos relevantes para a implementação das recomendações, considerando barreiras relacionadas ao médico, ao paciente, ao sistema de saúde, aos custos e ao acesso. Além disso, para facilitar a administração dos medicamentos de forma eficaz e segura, a tabela de doses e níveis de cuidado para cada medicamento recomendado foram atualizadas, contemplando situações especiais. Essas tabelas foram validadas virtualmente pelo grupo de desenvolvimento e foram baseadas em evidências e na experiência do GDD quando não havia dados disponíveis. Essas informações podem ser encontradas na seção de Implementação e Adaptação.





# **Recomendações** para o tratamento das leishmanioses nas Américas



# Recomendações para o tratamento das leishmanioses nas Américas

As recomendações serão apresentadas por forma clínica da leishmaniose, estratificadas pelo grau de evidência e força da recomendação. Além disso, para a forma cutânea, as recomendações são apresentadas de acordo com a faixa etária do paciente e a espécie de *Leishmania* presumivelmente envolvida. Apesar do esforço para coletar evidências de forma sistematizada e completa, em diversas situações clínicas não foram encontrados estudos que sustentassem as recomendações. Nesses casos, as declarações de boas práticas da diretriz anterior foram atualizadas com considerações extraídas das discussões do GDD com base no perfil de segurança dos medicamentos, estudos em outras populações e experiência clínica. Igualmente, foram identificados poucos (ou mesmo nenhum) ECR para as diferentes formas clínicas da doença, o que reforça a importância da utilização dessas diretrizes como uma coleção das evidências atualmente disponíveis e obra de referência para definição de conduta terapêutica, cabendo ao prescritor analisar criteriosamente e de forma individualizada a aplicação das evidências a cada paciente, considerando suas especificidades e respeitando sua autonomia. Da mesma forma, a disponibilidade das várias alternativas terapêuticas varia entre os países, exigindo discernimento crítico dos gestores e profissionais de saúde ao selecionar medicamentos, visando ter mais de uma opção de tratamento disponível em cada país.

Os esquemas terapêuticos, suas vias de administração, posologia e mais detalhes, estratificados por intervenção, espécie de *Leishmania* e local de tratamento (de acordo com o nível de complexidade da unidade assistencial), são detalhados nas Tabelas 2 a 11 da seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas".

# Leishmanioze cutânea



## Questão 1

### Leishmaniose cutânea

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos sistêmicos e locais para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea nas Américas?

##### RECOMENDAÇÕES

###### Leishmaniose cutânea em pacientes adultos

Recomenda-se a aplicação intralésional de antimoniais pentavalentes em pacientes com leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis* e *L. amazonensis*.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Recomenda-se o uso de miltefosina em pacientes adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se a administração de isetionato de pentamidina em pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. guyanensis*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se a aplicação de termoterapia em pacientes com leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência muito baixa**

Sugere-se o uso de paromomicina em pacientes com leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência muito baixa**

Sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis*, *L. peruviana* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência moderada a baixa**

## RECOMENDAÇÕES

### Leishmaniose cutânea em pacientes pediátricos

Recomenda-se o uso de miltefosina em pacientes pediátricos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se o uso de paromomicina em pacientes pediátricos com leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* e *L. mexicana*.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes para tratar pacientes pediátricos com diagnóstico de leishmaniose cutânea quando nenhuma outra alternativa estiver disponível.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 2, 3, 5 e 8).

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

### Tratamento da leishmaniose cutânea por qualquer espécie de *Leishmania* em pacientes pediátricos e adultos

A tomada de decisão a respeito da estratégia terapêutica a ser utilizada em pacientes com diagnóstico de leishmaniose deve ser compartilhada com o paciente, com base em uma explicação clara dos riscos e benefícios das alternativas disponíveis.

Não é obrigatório identificar a espécie para iniciar o tratamento, mas se forem conhecidas as espécies mais prevalentes na Região, o tratamento deve ser iniciado de acordo com o quadro clínico, a disponibilidade de medicação e considerando a relação risco-benefício.

Pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea devem ser orientados quanto aos cuidados de higiene das lesões na pele ou mucosas e instruídos a reconhecer as manifestações clínicas, a presença de infecções concomitantes, sinais de não resposta ao tratamento e ocorrência de toxicidade medicamentosa.

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

### Tratamento da leishmaniose cutânea por qualquer espécie de *Leishmania* em pacientes pediátricos e adultos

Para tratar os seguintes casos especiais de pacientes com leishmaniose cutânea, sugere-se:

- **Gestantes:** termoterapia. Casos com necessidade de tratamento sistêmico devem ser encaminhados ao centro de referência. A medicação indicada sugerida é a anfotericina B lipossomal ou outras formulações de anfotericina B. O uso de antimoniais pentavalentes, miltefosina e pentamidina está contraindicado.
- **Lactantes:** antimoniais intralesionais ou termoterapia ou anfotericina B, garantindo-se o uso de contracepção.
- **Pacientes com alterações no eletrocardiograma:** tratamento local com termoterapia ou sistêmico com miltefosina ou anfotericina B lipossomal. O uso de antimoniais pentavalentes sistêmicos e isetionato de pentamidina está contraindicado.
- **Pacientes com doença renal, hepática ou cardíaca:** tratamentos locais ou anfotericina B lipossomal. Sugere-se cautela e monitoramento frequente no tratamento intraliesional com antimonial pentavalente em pacientes com cardiopatia.
- **Comorbidade com tuberculose:** recomenda-se especial cuidado ao monitorar os eventos adversos, especialmente ao decidir tratar as duas doenças (tuberculose e leishmaniose) concomitantemente.
- **Pacientes com HIV e outras causas de imunossupressão:** anfotericina B lipossomal ou desoxicolato de anfotericina B; realizar tratamento em centro de referência.
- **Pacientes com mais de 50 anos de idade:** realizar avaliação clínica criteriosa caso a caso, considerando as comorbidades e a possibilidade de toxicidades terapêuticas. Deve-se evitar o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes com mais de 50 anos.
- **Pacientes com falha terapêutica:** administrar qualquer uma das recomendações de tratamento que não a inicialmente usada.
- **Pacientes com leishmaniose cutânea disseminada:** anfotericina B lipossomal, miltefosina ou antimoniais pentavalentes; realizar tratamento em centro de referência.
- **Pacientes com leishmaniose cutânea difusa:** sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes, isetionato de pentamidina ou miltefosina e a realização do tratamento em centro de referência.
- **Pacientes com leishmaniose cutânea atípica causada por *L. infantum*:** sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes intralesionais ou sistêmicos.

Nota: esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 4 e 8).

## Evidência

Duas RS foram selecionadas para responder a esta questão: uma RS Cochrane de 2020, que avaliou todas as intervenções farmacológicas para o tratamento de pacientes com diagnóstico de LC nas Américas, e outra RS que avaliou intervenções em crianças. A seguir, apresentamos as evidências relatadas nos ensaios clínicos randomizados incluídos na RS com relação aos desfechos críticos selecionados por medicamento e grupo populacional (20). Uma atualização da RS foi realizada e não encontrou novos estudos. A RS Cochrane identificou 67 estudos que avaliaram LC em pacientes com idade entre 2 e 87 anos. Os estudos não realizaram análise por gênero. As lesões dos participantes localizavam-se principalmente nas extremidades superiores e inferiores e, em menor extensão, no pescoço e tronco. As principais espécies avaliadas foram *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. mexicana* e *L. guyanensis*.

## População adulta

### Evidência para o uso local e sistêmico de antimoniais pentavalentes

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência (referência do estudo incluído na RS)
1 (60) <i>L. braziliensis</i> <i>L. amazonensis</i>	Antimônio intralesional nos dias 1, 3, 5	Placebo	RR 5,00; IC 95% (1,94, 12,89)	Não informado	Nenhum participante relatou EA	Baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (21)
2 (157) <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	Antimoniato de meglumina intramuscular (20 mg/kg/dia) por 20 dias	Placebo por 28 dias	Nenhuma diferença relatada RR 4,23; IC 95% (0,84, 21,38)	Nenhuma diferença relatada RR 1,79; IC 95% (0,17, 19,26)	EA graves no grupo de antimoniato de meglumina RR 1,51; IC 95% (1,17, 1,96) 134 pacientes Não foi relatada diferença na ocorrência de EA leves	Moderada Devido a imprecisão (para cura por pelo menos 3 meses após o tratamento e EA) Baixa para recidiva, devido ao risco de viés e imprecisão (22, 23)
2 (177) <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. mexicana</i>	Antimoniato de meglumina intramuscular (20 mg/kg/dia) por 20 dias	Antimoniato de meglumina intramuscular por 10 dias	Nenhuma diferença relatada RR 0,91; IC 95% (0,69, 1,21)		Nenhuma diferença relatada entre os grupos em termos de inapetência; mialgia, cefaleia, mal-estar ocorreram com mais frequência do que artralgiás RR 0,36; IC 95% (0,14, 0,94)	Baixa Devido ao risco de viés, heterogeneidade e imprecisão (24, 25)
1 (50) <i>L. panamensis</i>	Antimoniato de meglumina intravenoso (20 mg/kg/dia) por 15 dias	Nenhum tratamento	Nenhum efeito relatado RR 13,24; IC 95% (0,83, 210,87)	Nenhuma diferença relatada entre os grupos RR 1,55; IC 95% (0,35, 6,85)		Muito baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (26)

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência (referência do estudo incluído na RS)
1 (61) <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	Antimoniato de meglumina intravenoso por 20 dias	Antimoniato de meglumina intravenoso por 7 dias + placebo tópico	Maior efeito no tratamento por 20 dias RR 0,64; IC 95% (0,44, 0,92)	Não informado	Não informado	Baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (27)
1 (90) <i>L. braziliensis</i>	Antimoniato de meglumina intravenoso a 20 mg/kg/dia por 20 dias mais tratamento anti-helmíntico: albendazol (400 mg), ivermectina (200 µg/kg) e praziquantel (50 mg/kg) em formulação oral nos dias 0, 30 e 60	Antimoniato de meglumina intravenoso (20 mg/kg/dia) por 20 dias mais placebo	Nenhuma diferença relatada entre os tratamentos RR 0,77; IC 95% (0,48, 1,25)		60% dos participantes relataram algum EA (mialgia, cefaleia, dor nas pernas, febre, tontura) no primeiro grupo	Muito baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (28)
7 (510) <i>L. braziliensis</i>	Estibogluconato de sódio	Placebo, antimoniato de meglumina, outros regimes	Não foi relatada diferença entre os tratamentos	Não foi relatada diferença entre os tratamentos	Não foi relatada diferença entre os tratamentos	Muito baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (22,29-34)
1 (38) <i>L. braziliensis</i>	Tamoxifeno oral (40 mg/dia por 20 dias) ou tópico (citrate de tamoxifeno 0,1% por 20 dias) em associação com antimoniato de meglumina (20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia por 20 dias)	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia) por 20 dias	Nenhuma diferença relatada RR 1,25; IC 95% (0,67, 2,32)	Nenhuma diferença relatada entre os tratamentos oral (RR 0,59; IC 95% [0,05, 7,43]) e tópico (RR 0,68; IC 95% [0,07, 6,61])	EA leves (artralgia, mialgia) foram relatados com frequência semelhante entre os grupos	Muito baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (35)



## Miltefosina

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência (referência do estudo incluído na RS)
1 (133) <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. mexicana</i>	Miltefosina oral por 28 dias (50 mg)	Placebo	Miltefosina na população colombiana provavelmente cura lesões RR 2,18; IC 95% (1,28, 3,71) e RR 2,50; IC 95% (0,99, 6,33) para uma população na Guatemala	Recidiva em 6 meses foi menor no grupo miltefosina	Miltefosina provavelmente causa mais EA RR 3,96; IC 95% (1,49, 10,48)	Muito baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (36)
6 (626)	Miltefosina oral por 28 dias	Antimoniato de meglumina	Nenhuma diferença relatada RR 1,16; IC 95% (0,91, 1,48)		Maior frequência de náuseas (RR 2,45; IC 95% [1,72, 3,49]) e vômitos (RR 4,76; IC 95% [1,82, 12,46]) com miltefosina	Baixa Devido a imprecisão muito séria (36)

## Isetionato de pentamidina

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência
1 (80) <i>L. braziliensis</i>	Isetionato de pentamidina intravenoso 2 mg/kg (7 doses)	Antimoniato de meglumina intravenoso (20 mg/kg/dia)	Provavelmente favorece o antimoniato de meglumina intravenosa RR 0,45; IC 95% (0,29, 0,71)	Nenhuma diferença relatada aos 6 meses (p > 0,05)	Nenhuma diferença em eventos gastrointestinais ou osteomusculares (p > 0,05). Mais cefaleia no grupo de antimoniato de meglumina RR 0,61; IC 95% (0,43, 0,85)	Baixa Devido a imprecisão muito séria (42)
3 (226) <i>L. braziliensis</i>	Isetionato de pentamidina intravenoso ou intramuscular	Antimoniato de meglumina intramuscular	Nenhuma diferença relatada RR 0,95; IC 95% (0,81, 1,13)		Mais artralgia foi relatada com antimoniato RR 0,27; IC 95% (0,11, 0,69) Nenhuma diferença relatada nos outros	Cura: Baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (43-45) EA: Muito baixa Devido a sério risco de viés e imprecisão
1 (159) <i>L. guyanensis</i>	Isetionato de pentamidina intramuscular, dose única de 7 mg/kg de peso corporal	Isetionato de pentamidina intravenoso ou intramuscular, duas ou três doses	Provavelmente favorece a pentamidina em duas ou três doses 96,2% RR 0,47; IC 95% (0,35, 0,64)		Nenhuma diferença foi relatada quanto aos EA	Baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (46)

## Terapias físicas

### Termoterapia

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência
1 (44) <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Termoterapia: três tratamentos térmicos localizados a 50 °C por 30 segundos, em intervalos de 7 dias	Placebo	A cura completa ocorreu em 73% (16/22) e 27% (6/22) dos participantes nos respectivos grupos 2 meses após o tratamento		Quatro participantes desenvolveram celulite local moderadamente grave	Muito baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (47)
1 (292) <i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i>	Três tratamentos térmicos localizados a 50 °C por 30 segundos, em intervalos de 7 dias	Antimoniato de meglumina intramuscular por 15 dias	Favorece o antimoniato de meglumina RR 0,80; IC 95% (0,68, 0,95)		Todos os participantes relataram dor na área até 4 dias após o tratamento	Moderada Devido a imprecisão (41)
1 (294) <i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i>	Sessão única de termoterapia que incluiu a aplicação de 50 °C por 30 segundos na lesão em si e no entorno de cada lesão	Miltefosina oral por 28 dias	Não houve diferenças RR 0,98; IC 95% (0,81, 1,20)		Dor no local do tratamento com termoterapia; EA gastrointestinais com miltefosina	Alta (41)

## Terapias tópicas ou intralesionais não antimoniais

### Paramomicina

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência
1 (76) <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Paromomicina tópica 15% em cloreto de metilbenzetônio 12%	Placebo	Favorece a paromomicina RR 2,38; IC 95% (1,50, 3,800)	Um ECR relatou que 3,1% dos participantes do grupo paromomicina sofreram reativação, contra 0% do grupo placebo	58% dos participantes que receberam paromomicina tópica tiveram EA, que desapareceram 1 semana após o tratamento	Baixa Devido a muito séria imprecisão (49)
2 (429) <i>L. panamensis</i>	Paromomicina tópica 15% mais gentamicina 0,5% por 20 dias	Paromomicina 15% por 20 dias	Não foram relatadas diferenças RR 1,19; IC 95% (0,74, 1,91)		Pacientes em terapia combinada apresentaram mais EA	Muito baixa Devido ao risco de viés, evidência indireta e heterogeneidade (50,51)
1 (80) <i>L. braziliensis</i>	Paromomicina aquafílica, tópica, aplicação diária por 20 dias	Pentamidina intralesional nos dias 1, 3 e 5, e veículo aquafílico por 20 dias	As taxas de cura foram maiores no grupo paromomicina aquafílica (77,5%: 31/40) do que com o veículo aquafílico RR 7,75; IC 95% (2,06, 29,17) Nenhuma diferença relatada nas outras comparações		Somente EA de grau 1 foram relatados. A pentamidina intralesional foi menos tolerada	Muito baixa Devido ao risco de viés, evidência indireta e imprecisão (52)

### Pentoxifilina oral

Nº de estudos (amostra) Espécie	Intervenção	Comparador	Cura pelo menos 3 meses após o tratamento	Recidiva	Efeitos adversos (EA)	Qualidade da evidência
1 (70) <i>L. braziliensis</i>	Antimoniato de meglumina intramuscular (20 mg/kg/dia por 20 dias) mais pentoxifilina oral 400 mg três vezes ao dia	Antimoniato de meglumina intramuscular mais placebo	Nenhuma diferença relatada RR 0,86; IC 95% (0,63, 1,18)		Nenhuma diferença relatada quanto aos EA	Baixa Devido a imprecisão muito séria (53)
2 (197) <i>L. braziliensis</i>	Antimonial pentavalente a 20 mg/kg por dia mais pentoxifilina oral (400 mg)	Antimonial pentavalente a 20 mg/kg por dia mais placebo	Nenhuma diferença relatada RR 1,08; IC 95% (0,80, 1,47)		Mais EA foram relatados com pentoxifilina (37,8% x 23%) Mialgia, cefaleia, náusea e artralgia	Baixa Devido ao risco de viés e imprecisão (54)

Nota: Nenhuma evidência foi identificada para os outros desfechos priorizados.

## População pediátrica

Uma RS avaliou a eficácia e segurança das intervenções farmacológicas para o tratamento da LC por (*L. panamensis* e *L. guyanensis*) em crianças maiores de 2 e menores de 12 anos de idade. Incluímos quatro ECR e um estudo não randomizado que avaliaram pacientes com LC na América Latina. Não foram relatados EA graves. Três estudos (130 pacientes) avaliaram a miltefosina em dose de 2,5 mg/kg/dia (dividida em 3 doses) por 28 dias para pacientes adultos e pediátricos com *L. panamensis*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*, relatando eficácia de 63,1% a 82,8% em relação à epitelização completa e ausência de sinais de inflamação em todas as lesões no dia 210 de tratamento. Quatro estudos avaliaram a eficácia do antimoniato de meglumina em 164 pacientes. A dose mais frequente foi de 20 mg/dia, intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), por 20 dias. Foi constatada eficácia entre 55,5% e 75%, com elevada heterogeneidade na população. A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés e heterogeneidade (56).

A RS Cochrane identificou dois estudos (37, 39) que avaliaram miltefosina oral em comparação com antimoniato de meglumina em participantes com idade de 2 a 12 anos, não constatando diferenças entre os grupos (RR 1,19; IC 95% [0,98-1,46]; dois estudos, 144 pacientes). O grupo que recebeu miltefosina teve mais EA gastrointestinais moderados do que o grupo que recebeu antimoniato de meglumina ( $p < 0,05$ ). A qualidade da evidência é baixa (20). Um estudo do Peru (57) avaliou a associação de imiquimode com antimoniato de meglumina IM/IV em comparação com antimoniato de meglumina IM/IV por 20 dias em pacientes pediátricos e adultos (*L. peruviana* e *L. braziliensis*) e não constatou diferença alguma no índice de cura em 3 meses (RR 0,87; IC 95% [0,58, 1,30]; 40 participantes). A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés, imprecisão e evidência indireta. Outro estudo incluído na RS (51) comparou paromomicina tópica 15% mais gentamicina 0,5% por 20 dias e paromomicina 15% por 20 dias. Nenhuma diferença foi relatada em crianças menores de 12 anos (RR 0,86; IC 95% [0,74, 1,01]) ou com 12 a 17 anos (RR 1,16; IC 95% [0,95-1,43]) em relação à cura em 3 meses (50). Ao comparar o tratamento com antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 20 dias contra 10 dias, nenhuma diferença foi constatada em uma análise de subgrupo de crianças menores de 5 anos (RR 0,44; IC 95% [0,05, 4,02]; um estudo, 17 pacientes), nem de 5 a 15 anos de idade (RR 0,89%; IC 95% [0,59, 1,34];  $I^2$  55%; um estudo, 37 pacientes). Menor frequência de artralgia foi relatada no grupo tratado por 10 dias (RR 0,34; IC 95% [0,14, 0,81],  $I^2$  0%; dois estudos) e nenhuma diferença em outros efeitos adversos (EA). A qualidade da evidência é muito baixa devido ao risco de viés, imprecisão e heterogeneidade para taxa de cura e baixa para EA (20).

## Grupos especiais

Não identificamos evidência para mulheres em idade fértil, gestantes, imunocomprometidos e lactantes.

## Fatores que melhoram a adesão ao tratamento da leishmaniose cutânea

Um ensaio clínico (EC) avaliou os fatores associados à adesão à terapia com antimoniato de meglumina para tratamento da LC no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Participaram do estudo pacientes com média de idade de 40 anos, predominantemente homens (68,4%), brancos (61,4%) e residentes em áreas endêmicas do Rio de Janeiro (86%). Foi relatada maior adesão ao tratamento no grupo de pacientes que receberam doses baixas em comparação com os pacientes que receberam altas doses, esquemas consecutivos e intermitentes, devido à facilidade de administração, menor número de EA e, conseqüentemente, menor impacto na vida cotidiana. O bom relacionamento dos pacientes com os profissionais de saúde também foi relatado como fator de adesão, bem como explicar os motivos que levaram à escolha de um tratamento, seus riscos e benefícios (58).

## Juízos de valor para a formulação de recomendações

**Qualidade da evidência:** a qualidade da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção), imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador) e inconsistência nas conclusões. Qualidade moderada foi relatada somente para a comparação de antimoniato de meglumina contra placebo e apenas para o desfecho de cura por pelo menos 3 meses. Os estudos incluídos na RS (20) não constataram mortalidade nem perda de seguimento. Mesmo que a qualidade das evidências em favor dos antimoniais intralesionais e da miltefosina seja baixa, o painel decidiu formular uma recomendação forte, porque outras alternativas (como AP com qualidade moderada) podem causar mais EA aos pacientes e são mais dolorosas, ao passo que os antimoniais intralesionais e a miltefosina podem ser mais facilmente aceitos pelos pacientes devido à sua facilidade de administração (tópica e oral).

**Benefícios e danos:** o painel do GDD analisou as diferentes doses utilizadas na Região, a duração do tratamento, os EA e a probabilidade de elevada adesão pelos pacientes. Os especialistas expressaram a importância do uso seguro dos AP para reduzir os EA e possível resistência aos medicamentos; portanto, o acompanhamento e a supervisão dos pacientes devem ser prioritários. As evidências dão conta de vários esquemas de tratamento e os especialistas concordam que estes podem ser usados em situações individualizadas, levando em consideração a relação

risco-benefício e as preferências dos pacientes. O uso de antimoniato de meglumina por 20 dias ou 10 dias demonstra a mesma eficácia e menor ocorrência de EA; portanto, pode ser útil em áreas remotas onde esquemas curtos podem ter melhor adesão e facilitar tanto a conclusão do tratamento quanto o seguimento dos pacientes.

Em relação à miltefosina, em termos de eficácia, é muito semelhante ao antimoniato de meglumina e tem a vantagem fundamental de ser tomada por via oral, sendo assim mais aceita por pacientes adultos e pediátricos. O único ponto que requer monitoramento é o seu uso em mulheres em idade fértil (grupo minoritário no total de pacientes com LC), visto que o medicamento deve ser administrado juntamente com métodos anticoncepcionais e a segurança deve ser avaliada, por ser sabidamente teratogênico.

O tratamento local deve ser a primeira opção para pacientes com LC, especialmente para a população pediátrica, porque os tratamentos sistêmicos podem ser mais dolorosos. A termoterapia e a crioterapia estão disponíveis e podem ser realizadas por pessoal treinado, seguindo-se o esquema recomendado para garantir sua eficácia e segurança.

**Uso de recursos:** o painel constatou que o manejo da leishmaniose pode envolver custos significativos para os pacientes devido a viagens múltiplas e dispendiosas para a unidade de saúde para a administração de medicamentos, devido à longa duração do tratamento. As unidades de saúde rurais às vezes não oferecem tratamento sistêmico; nesses casos, os pacientes e seus acompanhantes podem incorrer em custos mais elevados que, portanto, podem levar a uma menor adesão ao tratamento. Para as instituições prestadoras de serviços de saúde, os custos surgem com o pagamento de honorários de pessoal treinado ou investimento em treinamento de pessoal já contratado, bem como compra de insumos (como seringas) para o atendimento adequado aos pacientes. Identificou-se uma grande rotatividade do pessoal de saúde, sendo necessária a formação de novos profissionais, aumentando os custos de prestação de serviços.

Foram identificadas evidências na RS Cochrane para cetoconazol, fluconazol e alopurinol. Porém, os especialistas clínicos consideraram que essas intervenções estão obsoletas, algumas não estão disponíveis e que existem outras intervenções que podem ser indicadas aos pacientes.

Um estudo de análise de custo de 2017 comparou o uso de AP sistêmicos contra antimoniais intralesionais como primeira linha de tratamento da LC na Bolívia. Os AP intralesionais representaram uma economia de US\$ 248 por paciente tratado, de acordo com a tabela de pagamento do Ministério da Saúde, e uma economia de US\$ 688 do ponto de vista da sociedade (59). Outro estudo de custo-efetividade avaliou a terapia com antimoniato de meglumina intraliesional em comparação à terapia IV no Sistema Único de Saúde brasileiro. Os custos por paciente curado foram de US\$ 330,81 para antimoniato de meglumina intraliesional e US\$ 494,16 para terapia IV em 2018. O cálculo da razão de custo-efetividade incremental demonstrou que o antimoniato de meglumina intraliesional pode resultar em uma economia de US\$ 864,37 para

cada paciente adicional curado (60). Um estudo avaliou a relação custo-efetividade da termoterapia em comparação com antimoniato de meglumina no tratamento da LC na Colômbia. Foi constatado que o custo do antimoniato de meglumina por paciente era de 66.807 pesos colombianos, contra 14.079 pesos colombianos para a termoterapia (61).

**Preferência dos pacientes:** um estudo qualitativo realizado em três cidades colombianas próximas à Amazônia constatou que mais de 60% da população tinham cicatrizes sugestivas de LC e não haviam procurado tratamento médico por falta de conhecimento sobre a possibilidade de obter tratamento adequado nas unidades de saúde — recorriam a farmácias ou vizinhos em busca de cremes tópicos — ou devido à crença, em zonas de conflito, de que a leishmaniose é “doença de guerrilheiro” e que, portanto, o tratamento é controlado pelo exército ou poderia lhes causar problemas com as autoridades (62). Outro estudo constatou que, como a LC não é uma doença incapacitante e a lesão geralmente não dói (a menos que esteja infeccionada), as pessoas afetadas não procuram atendimento médico (63). Vários estudos também relatam que muitos pacientes procuram curandeiros ou usam a medicina tradicional com plantas ou remédios cáusticos como primeira opção para o tratamento da LC, pois há uma percepção negativa do tratamento com AP devido a dor, medo de injeções e efeitos colaterais. Eles também sofrem as consequências do estigma social devido à associação da leishmaniose com conflito armado e contextos de pobreza e vulnerabilidade social. Também foi constatado que os pacientes podem se automedicar quando têm acesso a medicamentos, o que pode levar ao uso de doses terapêuticas ineficazes e a uma maior ocorrência de EA (63). Outro motivo para o não comparecimento aos serviços de saúde como primeira opção é a dificuldade de acesso (distância), custo e experiências ruins relatadas por familiares ou vizinhos (62).

Os especialistas apontaram que crianças apresentam dor, medo de injeções e choro, por isso recomenda-se que a primeira opção para elas seja o tratamento por via oral e não o uso de tratamentos sistêmicos (63).

**Aplicabilidade e impacto na equidade:** entre os especialistas da Região, é considerado de suma importância iniciar o tratamento rapidamente (levando em conta a epidemiologia local) para não perder a oportunidade de tratamento, principalmente naqueles pacientes que procuram serviços de saúde longe de casa. Porém, isso exige que o diagnóstico seja estabelecido. Foram constatadas dificuldades de acesso e de seguimento em áreas remotas, o que pode ter impacto na equidade.

O painel observou que é impossível obter pentamidina em vários países da Região; porém, consta que pode ser adquirida por meio do Fundo Estratégico da OPAS. Além disso, foi mencionado que a miltefosina é um medicamento caro, visto que é a única alternativa oral e é fabricada por um único laboratório. Atualmente, não há acordo entre o fornecedor e a OMS para reduzir o custo deste medicamento para uso em programas de saúde pública. Por outro lado, apesar da recomendação do uso de pomada de paromomicina pelos especialistas, essa alternativa se encontra indisponível comercialmente no mercado.



# **Leishmaniose mucosa ou mucocutânea**



## Questão 2

### Leishmaniose mucosa ou mucocutânea

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas?

##### RECOMENDAÇÃO

Recomenda-se o uso de antimoniais pentavalentes com ou sem pentoxifilina oral para o tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa e muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 6 e 8).

##### PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

A tomada de decisão a respeito da estratégia terapêutica a ser utilizada em pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa ou mucocutânea deve ser compartilhada com o paciente, com base em uma explicação clara dos riscos e benefícios das alternativas disponíveis.

A evolução clínica da leishmaniose mucosa ou mucocutânea é complexa e requer cuidados e acompanhamento durante e após o tratamento. O pessoal de saúde deve monitorar o tratamento e os efeitos colaterais do paciente.

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

Para tratar os seguintes casos especiais de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea, sugere-se:

- **Gestantes:** encaminhar ao centro de referência. A medicação sugerida é a anfotericina B lipossomal ou outras formulações de anfotericina B. O uso de antimoniais pentavalentes, miltefosina e pentamidina está contraindicado.
- **Lactantes:** anfotericina B lipossomal e antimoniais pentavalentes, garantindo-se o uso de contracepção.
- **Pacientes com alterações no eletrocardiograma:** administrar miltefosina ou anfotericina B. O uso de antimoniais pentavalentes e isetionato de pentamidina está contraindicado.
- **Pacientes com doença renal, hepática ou cardíaca:** sugere-se o uso de anfotericina B lipossomal.
- **Comorbidade com tuberculose:** recomenda-se especial cuidado ao monitorar os eventos adversos, especialmente ao decidir tratar as duas doenças (tuberculose e leishmaniose) concomitantemente.
- **Pacientes com HIV e outras causas de imunossupressão:** sugere-se o uso de anfotericina B lipossomal ou outras formulações de anfotericina B.
- **Pacientes com mais de 50 anos:** realizar uma avaliação clínica cuidadosa de cada caso. Deve-se evitar o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes com mais de 50 anos.
- **Pacientes com falha terapêutica:** administrar qualquer uma das recomendações de tratamento que não a inicialmente usada. Avaliar a relação risco-benefício individualmente.

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabelas 7 e 8).

## Evidência

Identificamos uma RS Cochrane que avaliou todas as intervenções farmacológicas para o tratamento de pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa ou mucocutânea (LM) nas Américas. Atualizamos os ECR e não encontramos novos estudos. A RS de Pinart et al. (2000) incluiu oito ensaios clínicos randomizados que avaliaram a LM em pacientes de 22 a 77 anos de idade. As lesões foram encontradas principalmente no nariz ou cavidade oral. O caráter das lesões era principalmente úlcero-infiltrante. A seguir, apresentamos as evidências relatadas na RS por tipo de intervenção (2o).

## Antimoniais pentavalentes

Uma RS avaliou diferentes regimes de N-metil-glucamina IV (14 mg/kg/dia em duas séries de 20 dias para a forma cutânea ou três séries de 30 dias para a forma mucocutânea). Identificamos dois estudos com 89 participantes, sem diferenças nas taxas de cura, dose ou efeito sobre qualquer forma de leishmaniose ( $p > 0,05$ ). Um ECR de 40 participantes realizado no Peru comparou o estibogluconato de sódio IV por 28 dias contra estibogluconato de sódio IV por 40 dias. Um ano após o tratamento, não havia diferença clara entre as taxas de cura (RR 0,83; IC 95% [0,47, 1,47]) em infecções causadas por *L. braziliensis*. Não foi relatado nenhum caso de descontinuação do tratamento. Os EA nos pacientes tratados por 40 dias foram artralgia, mialgia, prurido, erupção cutânea, náusea, anorexia, dor abdominal, tosse e cefaleia (33). A qualidade da evidência é muito baixa no geral, devido ao risco de viés e imprecisão (20).

## Tratamentos sistêmicos não antimoniais

A RS identificou um ECR peruano que incluiu 81 participantes com leishmaniose mucocutânea e comparou o alopurinol oral (20 mg/kg/dia) em associação com estibogluconato de sódio IV contra estibogluconato de sódio IV como monoterapia por 28 dias. Um ano após o tratamento, a taxa de cura pelo menos 3 meses após o tratamento foi provavelmente maior nos pacientes que receberam a associação de alopurinol e estibogluconato de sódio IV (RR 0,62; IC 95% [0,38, 1,03]). Não foi relatada diferença na taxa de recidiva. Os EA mais frequentes foram cefaleia (81,5% dos participantes), artralgia (75,3%), mialgia (67,9%), calafrios (42%), febre (39,5%), dor abdominal (33,3%) e anorexia (25,9%) (63). Dois estudos compararam miltefosina oral e AP em pacientes com LM, sem constatar diferenças nas taxas de cura em 3 meses (RR 1,04; IC 95% [0,81, 1,34]; 40 participantes; I<sup>2</sup>0%). Efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor epigástrica) foram mais comuns nos pacientes que receberam miltefosina (RR 2,97; IC 95% [1,05, 8,38]) (64, 65). A qualidade da evidência é baixa devido à imprecisão e ao risco de viés.

Outro ECR incluído na RS comparou o sulfato de paromomicina IM contra antimoniato de meglumina, ambos por 28 dias, em pacientes com *L. braziliensis*. Um ano após o tratamento, o regime de sulfato de paromomicina IM 14 mg/kg/dia por 28 dias teve taxas de cura significativamente menores do que antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 28 dias (RR 0,05; IC 95% [0,00, 0,78]). Os participantes do grupo de antimoniato de meglumina IV apresentaram alterações transitórias no eletrocardiograma que não exigiram intervenção terapêutica. Febre, calafrios, artralgia, anorexia e mialgia foram observados igualmente em ambos os grupos de tratamento (63).

Outro ECR comparou o uso adjuvante de solução de reidratação oral (SRO) com solução salina (SS) IV durante o tratamento com anfotericina B IV, visando prevenir a nefrotoxicidade.

Nenhuma diferença foi relatada nas taxas de cura. Não foram constatadas diferenças na creatinina sérica, depuração da creatinina, ureia ou sódio durante o tratamento, mas os valores de potássio sérico foram menores no grupo SS do que no grupo SRO. A hipopotassemia foi muito menos frequente no grupo que recebeu SRO (RR 0,39; IC 95% [0,18, 0,85], 48 pacientes) (66). A primeira versão das diretrizes trazia recomendações para casos especiais ou pacientes com falha terapêutica com base em evidências de qualidade muito baixa em favor de: desoxicolato de anfotericina B IV, isetionato de pentamidina IM, anfotericina B lipossomal IV, desoxicolato de anfotericina B e miltefosina oral (15).

A qualidade da evidência é baixa ou muito baixa no geral, devido ao risco de viés e imprecisão.

## Imunoquimioterapia

Um ECR incluído na SR comparou a associação de pentoxifilina oral com estibogluconato de sódio IV versus monoterapia com estibogluconato de sódio IV por 30 dias em pacientes com *L. braziliensis*. Quatro meses após o tratamento, a pentoxifilina oral apresentou um efeito sinérgico significativo com o estibogluconato de sódio IV a 20 mg/kg/dia por 30 dias contra a *L. braziliensis* (RR 1,66; IC 95% [1,03, 2,69]; 23 pacientes). EA leves foram observados com mais frequência no grupo da pentoxifilina. A velocidade de cicatrização foi menor no grupo da associação pentoxifilina/estibogluconato de sódio IV (DM -62,00; IC 95% [-121,92, -2,08] (67). A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés e imprecisão.

## Grupos especiais

Não identificamos evidência para mulheres em idade fértil, gestantes, imunocomprometidos e lactantes; tampouco por faixa etária.

## Juízos de valor para a formulação de recomendações

**Qualidade da evidência:** a qualidade da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção) e imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador). Embora a qualidade da evidência em favor dos AP com ou sem pentoxifilina oral seja baixa ou muito baixa, o painel formulou uma recomendação forte porque esta é a única opção terapêutica disponível e o painel queria garantir que os pacientes recebessem o tratamento recomendado.

**Benefícios e danos:** a leishmaniose mucosa ou mucocutânea (LM) é uma doença que apresenta alto grau de recidiva, independentemente da medicação utilizada. Por isso, o painel do GDD reitera a importância do acompanhamento adequado e da utilização de esquema terapêutico bem tolerado

pelos pacientes. Os especialistas consideram a associação de AP com pentoxifilina uma boa alternativa para os pacientes. Além disso, os especialistas reconhecem que há muito poucas evidências no contexto da LM, mas as opções terapêuticas são aquelas já utilizadas atualmente na Região com melhores resultados. Considerando que a maioria dos casos ocorre em pacientes entre a sexta e a sétima décadas de vida, a anfotericina B lipossomal, apesar de ter sua eficácia sustentada apenas por pequenas séries de casos, tem sido considerada a alternativa com melhor relação risco-benefício.

**Uso de recursos:** os especialistas informaram que a anfotericina B lipossomal é cara nos países da Região quando não adquirida com preços subsidiados pelo convênio com a OMS; portanto, considerando as evidências e a disponibilidade de outras alternativas, atualmente ela não é recomendada para pacientes com LM. Os AP e o isetionato de pentamidina estão incluídos nos componentes de assistência farmacêutica da maioria dos países. Os pacientes podem incorrer em custos, especialmente em áreas rurais, pois precisarão fazer várias viagens para receber o tratamento, que geralmente requer internação hospitalar.

**Preferência dos pacientes:** pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea relatam sensação de baixa autoestima, pois esta forma clínica pode causar deformidades ou mutilações. Assim, eles preferem tratamentos mais curtos. É importante considerar a aceitação do paciente para aumentar a adesão ao tratamento. Poucos estudos também relatam que muitos pacientes buscam curandeiros ou a medicina tradicional com plantas ou remédios cáusticos como primeira opção de tratamento da leishmaniose, pois há uma percepção negativa do tratamento com AP devido a dor, medo de injeções e EA (61, 68).

**Aplicabilidade e impacto na equidade:** constatou-se que, na maioria dos países da Região, os AP são o tratamento de primeira escolha nos casos de leishmaniose mucosa ou mucocutânea. Portanto, a recomendação deve ser facilmente aceita pelos profissionais de saúde. Visto que os medicamentos estão facilmente disponíveis na Região, as recomendações não têm impacto sobre a equidade.

# Leishmaniose visceral



## Questão 3

### Leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocompetentes com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

##### RECOMENDAÇÕES

Recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos.

**Recomendação forte, qualidade da evidência baixa**

Sugere-se a administração de antimoniais pentavalentes ou desoxicolato de anfotericina B para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos.

**Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa**

Não se recomenda o uso de miltefosina para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos ou adultos.

**Recomendação forte contra, qualidade da evidência muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 9).



## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

Para o tratamento da leishmaniose visceral, a seleção do medicamento deve considerar o perfil de toxicidade e o risco de morte associado à doença.

Havendo impossibilidade do uso da anfotericina B lipossomal para as situações descritas a seguir, a alternativa terapêutica é o uso de outras formulações lipídicas de anfotericina B.

- Idade maior de 50 anos ou menor de 1 ano.
- Insuficiência renal.
- Insuficiência hepática.
- Insuficiência cardíaca.
- Intervalo QT corrigido superior a 450 ms.
- Uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT.
- Hipersensibilidade aos antimoniais pentavalentes ou a outro medicamento usado para o tratamento da leishmaniose visceral.
- Falha terapêutica de antimoniais pentavalentes ou outras drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose visceral.
- Gestantes e lactantes.

Obs.: se o uso de anfotericina B lipossomal ou outras formulações lipídicas não for possível, administrar desoxicolato de anfotericina B, com monitoramento rigoroso da toxicidade.

Obs.: ao usar anfotericina B lipossomal e outras formulações em pacientes com leishmaniose visceral não imunocomprometidos, é importante monitorar rigorosamente a função renal.

A evolução clínica da leishmaniose visceral é complexa, e requer medidas de suporte e experiência no manejo de complicações e toxicidades causadas pelo tratamento. Portanto, sugere-se que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar, permitindo as intervenções adequadas para melhorar o prognóstico e evitar letalidade pela doença.

*Nota:* esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 9).

## Evidência

Nenhuma RS foi identificada que respondesse à pergunta. Identificamos dois ECR que avaliaram a anfotericina B em comparação com AP em pacientes adultos e pediátricos.

Um ECR aberto avaliou a eficácia e segurança da N-metil-glucamina (20 mg/kg/dia por 20 dias) e do desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/ dia por 14 dias) em 101 pacientes pediátricos (6 meses a 12 anos de idade) e adultos recentemente diagnosticados com LV sem sinais de doença grave. Não foi encontrada diferença na taxa de cura completa entre os grupos (RR 1,00; IC 95% [0,91, 1,10]), nem recidiva em 180 dias (RR 7,54; IC 95% [0,15, 378]). O tempo até resolução da febre foi menor no grupo de antimonial pentavalente (43,1%) em comparação com o grupo de anfotericina B (16%) ( $p < 0,01$ ). Foram observadas diferenças no tamanho do baço (3 cm x 3,75 cm,  $p < 0,01$ ). Não foram encontradas diferenças no tempo até normalização dos indicadores bioquímicos e hematológicos. Os EA foram semelhantes nos dois grupos. Os pacientes que receberam AP tiveram uma frequência maior de efeitos colaterais graves que levaram à interrupção do tratamento. A qualidade da evidência é baixa, devido ao risco de viés e imprecisão (69).

Um ECR realizado no Brasil avaliou a eficácia e segurança do desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia por 14 dias), anfotericina B lipossomal (ABL) (3 mg/kg/dia por 7 dias) e associação de anfotericina B lipossomal (10 mg/kg em dose única) mais antimoniato de meglumina (20 mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia por 10 dias) em comparação com antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia por 20 dias) em 220 pacientes entre 6 meses e 50 anos de idade com diagnóstico de LV sem coinfeção por HIV. Foi relatada toxicidade elevada no primeiro grupo, que levou à interrupção do estudo para este grupo de pacientes. Nenhuma diferença foi relatada entre os grupos em comparação com antimoniato de meglumina em relação às diferenças na taxa de cura: anfotericina B lipossomal (9,7%; IC 95% [-0,28, 19,68],  $p = 0,06$ ) e anfotericina B lipossomal+antimoniato de meglumina (6,4%; IC 95% [-3,93, 16,73],  $p = 0,222$ ). A anfotericina B lipossomal como monoterapia teve uma frequência menor de efeitos colaterais. A qualidade da evidência é baixa (70).

## Miltefosina

Identificamos um estudo aberto de fase II que avaliou a eficácia e segurança da miltefosina oral para LV no Brasil causada por *L. infantum*, usando doses escalonadas em crianças de 2 a 12 anos e 40 adolescentes/adultos de 13 a 60 anos, em dois locais de atendimento. A cura completa foi avaliada aos 6 meses de seguimento. Constatou-se uma taxa de cura de 42% (14 pacientes) com 28 dias de tratamento e 68% (28 pacientes) com 42 dias de tratamento. Não houve EA. A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés e imprecisão (71).

## Grupos especiais

Não identificamos evidência para mulheres em idade fértil, gestantes, imunocomprometidos e lactantes; tampouco por faixa etária. Dada a escassez de evidência, nenhuma declaração de boas práticas foi formulada.

## Juízos de valor para a formulação de recomendações

**Qualidade da evidência:** a qualidade da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção) e imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador). Mesmo que o uso de anfotericina B lipossomal seja embasado por evidência de baixa qualidade, a comissão formulou uma forte recomendação por esta ser a opção terapêutica mais segura em comparação com os AP, que provocam mais EA nos pacientes e cuja administração é mais dolorosa; portanto, não é a primeira escolha para os pacientes.

**Benefícios e danos:** as evidências corroboram o uso da anfotericina B lipossomal por ser mais segura, o que também ajuda a diminuir o número de interrupções no tratamento. É importante notar que, uma vez superada a toxicidade, os pacientes estão completamente curados. Em termos de manejo, sabe-se que o manejo da toxicidade por anfotericina B (lipossomal/desoxicolato) é mais fácil do que o manejo da toxicidade por AP e que a duração do tratamento com anfotericina B (lipossomal/desoxicolato) é mais curta que a terapia com AP. Não há evidências de eficácia para a miltefosina. Um estudo em populações brasileiras do Piauí e Minas Gerais mostrou resistência natural ao medicamento, o que explica sua baixa eficácia em comparação com a Índia. Sua eficácia é menor do que a dos AP, por isso não deve ser usada para LV nas Américas. O painel do GDD considerou que, em geral, os riscos superariam os benefícios das recomendações.

**Uso de recursos:** o painel do GDD considera que a anfotericina B lipossomal é cara quando adquirida em âmbito nacional e ainda pouco acessível nos países da Região, mas é a melhor estratégia terapêutica para pacientes adultos e pediátricos nas Américas; portanto, a opção é adquirir esse medicamento por meio do Fundo Estratégico da OPAS, graças ao preço subsidiado pelo convênio entre o ofertante e a OMS. Como segunda opção, restam as demais formulações de anfotericina B (lipídica e desoxicolato) e os AP, que já integram os componentes de assistência farmacêutica da Região.

Um estudo de custo-efetividade realizado no Brasil avaliou o antimoniato de meglumina, a anfotericina B lipossomal e a associação dos dois para o tratamento da LV. A anfotericina B lipossomal foi a mais econômica, seguida pela associação antimoniato de meglumina + anfotericina B lipossomal. Ao comparar anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina,

foi constatada uma economia de US\$ 278,56 com anfotericina B lipossomal para cada falha terapêutica evitada, US\$ 26,88 para cada dia de hospitalização a menos e US\$ 89,88 para cada caso de LV curado (72).

**Preferência dos pacientes:** não encontramos evidências sobre preferências dos pacientes com LV não imunocomprometidos nas Américas. O painel do GDD considera que os pacientes prefeririam a alternativa terapêutica mais eficaz, com menos efeitos colaterais e com o tratamento mais curto.

**Aplicabilidade e impacto na equidade:** considera-se que as recomendações podem ser facilmente aceitas por especialistas clínicos e tomadores de decisão na Região. As recomendações podem ter impacto na equidade porque se presume que todos os pacientes podem receber tratamento; no entanto, visto que o tratamento deve ser fornecido em ambiente especializado, é provável que o acesso às intervenções seja mais limitado para pessoas em áreas remotas.

## Questão 4

### Leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas?

##### RECOMENDAÇÕES

Recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal para tratar a leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

**Recomendação forte, qualidade da evidência muito baixa**

Não se recomenda o uso de antimoniais pentavalentes para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

**Recomendação forte contra, qualidade da evidência muito baixa**

Recomenda-se o uso de anfotericina B complexo lipídico/desoxicolato quando a anfotericina B lipossomal não estiver disponível para tratar a leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

**Recomendação forte, qualidade da evidência muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento e vias de administração podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 10).

## PONTO DE BOA PRÁTICA

A evolução clínica da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos é complexa, e requer medidas de suporte e experiência no manejo de complicações e toxicidades causadas pelo tratamento. Portanto, sugere-se que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar, permitindo as intervenções adequadas para melhorar o prognóstico e evitar letalidade pela doença.

Obs.: ao usar anfotericina B lipossomal e outras formulações em pacientes com leishmaniose visceral imunocomprometidos, é importante monitorar rigorosamente a função renal.

## Evidência

Não foi identificada nenhuma RS que respondesse à questão, tampouco foram realizados estudos a respeito na Região. Identificamos dois ensaios clínicos (EC) realizados na Espanha. Dois EC avaliaram doses elevadas de anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em comparação com doses padrão de AP em pacientes com LV coinfectados com HIV. Nenhuma diferença foi relatada na taxa de cura completa (RR 0,96; IC 95% [0,72, 1,29]), abandono do tratamento (RR 1,28; IC 95% [0,02, 69,15]), morte (RR 0,57; IC 95% [0,10, 3,36]), EA (RR 0,60; IC 95% [0,11, 3,39]) ou recidiva (RR 0,87; IC 95% [0,51, 1,48]). A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés, evidência indireta, heterogeneidade e imprecisão (73, 74).

Identificamos uma coorte retrospectiva que avaliou a eficácia da anfotericina B lipossomal no tratamento da LV em pacientes coinfectados com HIV no Brasil, de janeiro de 2010 a junho de 2017. A evidência demonstra que, ao final do tratamento, 83,8% dos participantes apresentaram melhora clínica (196/239), 3,8% (9/239) apresentaram falha terapêutica e 12,4% morreram (29/239), sem diferença entre os grupos de tratamento ( $p = 0,247$ ). Destes 29 participantes, 16 morreram sem completar o tratamento, com a maioria (11 ou 68,7%) no grupo de tratamento  $<20$  mg/kg, três no grupo de tratamento de 20 a  $<30$  mg/kg, um no grupo de 30 a  $<40$  mg/kg e um no grupo de  $>40$  mg/kg ( $p = 0,125$ ). Também não houve diferenças na ocorrência de recidiva ( $p = 0,182$ ), falha terapêutica ( $p = 0,816$ ) ou qualquer desfecho desfavorável ( $p = 0,356$ ). Foram identificados os seguintes fatores de risco para óbito: tempo decorrido entre o diagnóstico de HIV e LV, presença de infecções oportunistas concomitantes, tuberculose concomitante, ausência de esplenomegalia, ausência de uso de profilaxia secundária e ausência de uso de hemoderivados ( $p < 0,05$ ). A qualidade da evidência é baixa.

## Grupos especiais

Não identificamos evidência para mulheres em idade fértil, gestantes, imunocomprometidos e lactantes; tampouco por faixa etária. Dada a escassez de evidência, nenhuma declaração de boas práticas foi formulada.

## Juízos de valor para a formulação de recomendações

**Qualidade da evidência:** a qualidade da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção) e imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador). Também foi afetada por evidência indireta, pois os estudos foram realizados na Espanha, mas o grupo gestor considerou que podem ser extrapolados para o contexto latino-americano visto que se trata da mesma espécie de *Leishmania*. Embora a qualidade da evidência em favor da anfotericina B lipossomal e anfotericina B complexo lipídico/desoxicolato seja muito baixa, o painel formulou uma recomendação forte porque estas são as únicas opções terapêuticas e o painel queria garantir que os pacientes recebessem o tratamento recomendado. Além disso, o painel considerou que novas evidências podem não alterar a recomendação.

**Benefícios e danos:** no que diz respeito à evidência de pacientes coinfectados, os dois ensaios clínicos identificados são europeus; atualmente não há ECR comparativos para elucidar essa questão nas Américas. O painel considerou que a anfotericina B tem menos toxicidade do que os AP, portanto, deve ser usada em pacientes imunocomprometidos com LV. É importante criar uma diretriz para pacientes imunossuprimidos por etiologias que não a infecção pelo HIV; portanto, foi gerada uma declaração de boas práticas. Ao administrar anfotericina B, é importante avaliar o perfil de segurança e utilizar a menor dose eficaz possível. Recomenda-se ter cuidado especial em pacientes com deficiências de órgãos como o rim, nos quais o perfil de toxicidade da anfotericina B lipossomal é maior. Tendo em vista que existem poucas opções terapêuticas e a qualidade muito baixa da evidência, o GDD decidiu formular recomendações fortes porque não é seguro nem ético não fornecer tratamento.

**Uso de recursos:** o GDD considera que a anfotericina B lipossomal é cara e de difícil acesso nos países da Região, mas é a melhor estratégia terapêutica para pacientes adultos e pediátricos imunocomprometidos nas Américas. Atualmente, a Gilead tem um acordo com a OMS para fornecer anfotericina B lipossomal para o tratamento de LV e micoses sistêmicas. Hoje o Fundo Estratégico da OPAS a disponibiliza para todos os países a um preço atual de US\$ 16,50 por frasco de 50 mg. Este acordo permanecerá em vigor por pelo menos mais 5 anos. Porém, atualmente existe dificuldade na produção de lipossomas, pois há apenas um fornecedor, que está em processo de construção de uma nova fábrica para produzir o medicamento e atender aos países endêmicos. Há informações de que a produção se regularizará em 2022. Por outro

lado, também há iniciativas para o desenvolvimento de anfotericina B lipossomal genérica pela Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) em conjunto com a OMS.

**Preferência dos pacientes:** Não encontramos evidências sobre preferências dos pacientes com LV imunocomprometidos nas Américas. O GDD considera que os pacientes prefeririam a alternativa terapêutica mais eficaz, com menos efeitos colaterais e com o tratamento mais curto.

**Aplicabilidade e impacto na equidade:** Considera-se que as recomendações podem ser facilmente aceitas por especialistas clínicos e tomadores de decisão na Região. Há dificuldades no acesso à anfotericina B lipossomal, mas espera-se que o acesso possa ser obtido por meio do fortalecimento das políticas de produção e distribuição de medicamentos.

## Questão 5

### Profilaxia secundária da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos

#### Qual a eficácia e segurança da profilaxia secundária para o manejo de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

##### RECOMENDAÇÃO

Recomenda-se a administração de anfotericina B lipossomal para profilaxia secundária em pacientes com coinfeção por HIV e leishmaniose visceral após o primeiro episódio de leishmaniose visceral, em todos os pacientes com contagem de células T CD4 inferior a 350 por mm<sup>3</sup>.

**Recomendação forte, qualidade da evidência muito baixa**

*Nota:* esquemas de tratamento e vias de administração podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 11).

## PONTOS DE BOAS PRÁTICAS

Para pacientes transplantados ou com outras doenças imunodebilitantes não relacionadas ao HIV, a indicação de profilaxia secundária após o tratamento do primeiro episódio de leishmaniose visceral deve ser avaliada caso a caso, com base na intensidade da imunossupressão e, de preferência, em serviço de referência. Quando a profilaxia secundária não estiver indicada, recomenda-se o acompanhamento clínico frequente.

A evolução clínica da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos é complexa, e requer medidas de suporte e experiência no manejo de complicações e toxicidades causadas pelo tratamento. Portanto, sugere-se que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar, permitindo as intervenções adequadas para melhorar o prognóstico e evitar letalidade pela doença.

Obs.: ao usar anfotericina B lipossomal e outras formulações em pacientes com leishmaniose visceral imunocomprometidos, é importante monitorar rigorosamente a função renal.

## Evidência

Não foram identificadas RS. Selecionamos um EC que avaliou a eficácia da anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em comparação com a não realização de profilaxia secundária em 17 pacientes espanhóis com coinfeção por LV e HIV — 50% dos participantes permaneceram livres de eventos de LV após 1 ano de acompanhamento (IC 95% [15,7, 84,3]) no grupo anfotericina B, contra 22,2% no grupo não tratado (IC 95% [2,8, 60]) (p = 0,141). O grupo anfotericina B teve mais efeitos colaterais leves (88%), que foram tolerados pelos participantes, em comparação com o grupo controle (33%) (p = 0,0032). A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés e imprecisão (75).

Também identificamos um estudo realizado na Espanha, sem grupo controle, que avaliou a eficácia da anfotericina B lipossomal 4 mg/kg/dia por 5 dias consecutivos e uma vez por semana por 5 semanas para profilaxia secundária da LV em 15 pacientes coinfectados por LV-HIV que receberam pelo menos uma dose de anfotericina B como tratamento. A probabilidade de permanecer livre de recidiva foi de 89,7% (IC 95% [76,2, 100]) aos 6 meses, 79,1% (IC 95% 61, 97,2) aos 12 meses e 55% (IC 95% [30,5, 81,3]) aos 24-36 meses. 20% dos pacientes apresentavam comprometimento moderado da função renal, sem necessidade de modificação do tratamento. O estudo foi realizado na Espanha. A qualidade da evidência é muito baixa, devido ao alto risco de viés e evidência indireta (76).

## Grupos especiais

Não identificamos evidência para mulheres em idade fértil, gestantes, imunocomprometidos e lactantes, nem por faixa etária. Dada a escassez de evidência, nenhuma declaração de boas práticas foi formulada.



## Juízos de valor para a formulação de recomendações

**Qualidade da evidência:** a qualidade da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção) e imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador). Também foi afetada por evidência indireta, pois os estudos foram realizados na Espanha, mas o grupo gestor considerou que podem ser extrapolados para o contexto latino-americano visto que se trata da mesma espécie de *Leishmania*. Embora a qualidade da evidência em favor da anfotericina B lipossomal seja muito baixa, o painel formulou uma recomendação forte porque esta é a única opção terapêutica, e o painel queria garantir que os pacientes recebessem o tratamento recomendado. Além disso, o painel considerou que novas evidências podem não alterar a recomendação.

**Benefícios e danos:** o GDD considera que o benefício da intervenção é maior do que o risco, portanto, uma recomendação forte foi formulada. Não foi encontrada evidência para pacientes imunocomprometidos devido ao HIV; assim, o GDD atualizou a declaração de boas práticas da versão anterior da diretriz.

**Uso de recursos:** o GDD considera que a anfotericina B lipossomal é cara e de difícil acesso nos países da Região, mas é a melhor estratégia terapêutica para pacientes adultos e pediátricos imunocomprometidos nas Américas. Atualmente, a Gilead tem um acordo com a OMS para fornecer anfotericina B lipossomal para profilaxia. Hoje o Fundo Estratégico da OPAS disponibiliza a anfotericina B lipossomal para todos os países a um preço atual de US\$ 16,50 por frasco de 50 mg. Este acordo permanecerá em vigor por pelo menos mais 5 anos. Porém, atualmente existe dificuldade na produção de lipossomas, pois há apenas um fornecedor, que está em processo de construção de uma nova fábrica para produzir o medicamento e atender aos países endêmicos. Há informações de que a produção se regularizará em 2022. Por outro lado, também há iniciativas para o desenvolvimento de anfotericina B lipossomal genérica pela DNDi com a OMS.

**Preferência dos pacientes:** não encontramos evidências sobre preferências dos pacientes com LV imunocomprometidos nas Américas. O GDD considera que os pacientes prefeririam a alternativa terapêutica mais eficaz, com menos efeitos colaterais e com o tratamento mais curto.

**Aplicabilidade e impacto na equidade:** Considera-se que as recomendações podem ser facilmente aceitas por especialistas clínicos e tomadores de decisão na Região. Há dificuldades no acesso à anfotericina B lipossomal, mas espera-se que o acesso possa ser obtido por meio do fortalecimento das políticas de produção e distribuição de medicamentos.



Implementação,

**adaptação,**  
**divulgação**

e intervenções  
farmacológicas



# Implementação, adaptação, divulgação e intervenções farmacológicas

## Implementação e adaptação

Os ministérios da saúde ou seus equivalentes podem incorporar as recomendações terapêuticas vigentes para as leishmanioses nas Américas, considerando o contexto local, a acessibilidade ao tratamento, a capacidade operacional dos serviços de saúde e os riscos e benefícios das intervenções, de acordo com o quadro clínico do paciente. Por outro lado, a OPAS trabalhará com o pessoal nacional da Rede para Políticas Informadas por Evidências, que promove mecanismos em nível de país para facilitar o uso de evidências obtidas por meio de pesquisas para apoiar o processo de tomada de decisão, facilitando a incorporação de medicamentos e a implementação de recomendações.

A adesão dos pacientes é decisiva para o sucesso do tratamento, portanto, é importante que os profissionais de saúde reforcem que o tratamento seja seguido conforme o preconizado e que as políticas de saúde sejam fortalecidas para proporcionar acesso gratuito aos medicamentos, bem como para facilitar a mobilização dos pacientes para receber o esquema de tratamento prescrito, oferecer tratamento oral para a população pediátrica e pacientes que vivem em áreas remotas e assegurar a disponibilidade de alternativas terapêuticas para pacientes em situações especiais.

A OPAS, por meio do seu Fundo Estratégico, trabalha em conjunto com os países para fornecer assessoria técnica e apoio no fornecimento dos medicamentos necessários para o manejo da leishmaniose nas Américas. Exceto a paromomicina, os outros medicamentos anti-leishmaniose recomendados fazem parte do Fundo. Além disso, o processo de aquisição de medicamentos pelos países foi revisto em 2020, e atualmente existem mecanismos de planejamento anual das demandas regionais para garantir o abastecimento dos produtos e atender às necessidades nacionais em termos de quantidade e tempo, o que também resulta na redução de custo e maior disponibilidade para a Região. Apesar de ser um excelente mecanismo de apoio aos países, a implementação das recomendações terapêuticas para as

leishmanioses ocorrerá de forma gradativa e diferenciada entre os países, principalmente enquanto ainda existirem produtos com preços elevados, como os medicamentos orais.

É importante promover treinamento no manejo das leishmanioses para profissionais de saúde que prestam atendimento em áreas endêmicas, bem como nas escolas de medicina e enfermagem, para que os profissionais se formem com o conhecimento apropriado.

Os serviços de saúde podem desmistificar percepções sobre as leishmanioses e promover a busca por atendimento médico como primeira opção assim que forem encontradas lesões, permitindo assim o diagnóstico laboratorial e, se confirmado, a instauração do tratamento precoce. Além disso, é importante monitorar e avaliar o tratamento (cura/falha terapêutica), uma vez que muitos pacientes recebem tratamento, mas não têm acompanhamento posterior para avaliação do desfecho clínico.

Em vários países, está sendo realizado um trabalho conjunto com líderes comunitários e serviços de saúde para fornecer informações sobre o que fazer com possíveis casos emergentes, quais estratégias existem para intervenções terapêuticas e como os pacientes podem acessá-las. Também há trabalho conjunto com sociedades científicas e organizações de apoio para a divulgação e treinamento de profissionais de saúde que cuidam de pacientes, buscando proporcionar um manejo adequado, bem como fortalecer os programas nacionais.

É importante encorajar a identificação e pesquisa da leishmaniose dérmica pós-calazar e para-calazar na Região, visando gerar evidências sobre a eficácia e segurança das intervenções farmacológicas para o seu tratamento.

Os especialistas relataram que é importante mencionar nas recomendações que medicamentos como isetionato de pentamidina e AP não devem ser usados em áreas remotas ou unidades básicas de saúde, mas somente em serviços de atenção secundária ou especializada, que contem com pessoal treinado para prestar cuidados especializados e garantir a segurança dos pacientes. Além disso, é essencial ter conhecimento sobre os esquemas de tratamento mais eficazes e as espécies de *Leishmania* a fim de maximizar a eficácia do tratamento. Para tanto, foram construídas tabelas que apresentam as doses terapêuticas eficazes e seguras e orientações para seu uso por nível de atenção, espécie de *Leishmania* e outras considerações especiais. Essas tabelas foram construídas a partir das evidências e da experiência do painel.

## **Divulgação**

As Diretrizes para o Tratamento das Leishmanioses nas Américas em sua versão atualizada serão publicadas em inglês, espanhol e português, por serem os idiomas oficiais dos países da Região nos quais esta doença é endêmica. Sua divulgação e disponibilização serão feitas apenas em versão eletrônica, atendendo às atuais políticas internas da

Organização de eliminação de publicações impressas em favor de produtos de informação digital.

Como estratégia para disseminar estas diretrizes, a OPAS a divulgará amplamente nas redes sociais, aos parceiros regionais, incluindo as Representações da OPAS em cada país, os ministérios da saúde dos Estados Membros, os centros colaboradores e serviços de referência para leishmanioses, universidades e centros de pesquisa e organizações não governamentais, entre outros.

Por meio do Programa Regional de Leishmanioses, estas diretrizes serão apresentadas aos países em encontros regionais de leishmanioses, seminários técnicos e científicos, congressos nacionais e regionais de parasitologia, medicina tropical e infectologia, além do Congresso Mundial de Leishmaniose (WorldLeish).

Outras estratégias de divulgação das recomendações terapêuticas se darão por meio da capacitação dos profissionais de saúde na modalidade presencial ou a distância. Com o apoio do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME, Centro Especializado da OPAS/OMS) e do Campus Virtual de Saúde Pública (CVSP) da OPAS/OMS, os cursos virtuais *on-line* sobre Leishmanioses nas Américas: Diagnóstico e Tratamento serão revistos, atualizados e disponibilizados no CVSP para inclusão das recomendações atualizadas. Além disso, serão atualizados os documentos técnicos preparados pela OPAS/OMS que incluem recomendações de tratamento, como o Manual de Procedimentos para Vigilância e Controle da Leishmaniose nas Américas e o Atlas Interativo da Leishmaniose nas Américas: Aspectos clínicos e diagnóstico diferencial.

## **Implementação das intervenções farmacológicas**

É importante conhecer a recomendação, a dosagem, a via de administração e o nível de cuidado necessários para fornecer tratamento eficaz aos pacientes com leishmaniose nas Américas. As tabelas a seguir apresentam essas informações como uma ferramenta para profissionais de saúde, pacientes e formuladores de políticas em diferentes meios. As tabelas foram baseadas na experiência do grupo de desenvolvedores e nas evidências disponíveis.

**TABELA 2****Tratamentos locais para o manejo do paciente adulto com leishmaniose cutânea**

Os critérios para indicação de tratamento local são: uma a três lesões com até 900 mm<sup>2</sup> de área no maior diâmetro (3 cm); lesões situadas em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares; ausência de imunossupressão; possibilidade de seguimento.

<b>Intervenção</b>	<b>Forma de administração</b>	<b>Esquema</b>	<b>Espécie</b>	<b>Qualidade da evidência Referências</b>
Antimoniais intralesionais	Injeção subcutânea	Três a cinco infiltrações de 1 a 5 ml por lesão (dependendo do tamanho da lesão; o volume utilizado deve ser o que for necessário para cobrir cada lesão). Intervalo entre sessões de 3 a 7 dias	<i>L. braziliensis</i> <i>L. amazonensis</i>	Baixa (21, 77)
		Classicamente, a técnica de infiltração descrita requer um volume necessário para obter saturação da lesão, ou seja, edema completo da lesão. Sugere-se não ultrapassar o volume total de 15 ml infiltrado/dia, considerando todas as lesões		
Termoterapia	Aplicação de calor local com dispositivo eletromagnético que gera ondas de alta frequência	Após anestesia local, o eletrodo é aplicado a 50 °C por períodos de 30 segundos, no centro e na borda da lesão. Uma sessão com o número de aplicações necessário para cobrir toda a lesão	<i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. panamensis</i>	Muito baixa (41, 47, 48)
Paromomicina	Creme tópico a 15%	Aplicação na área afetada uma vez por dia durante 20 dias	<i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Muito baixa (49-51)

TABELA 3

## Tratamentos sistêmicos para o manejo do paciente adulto com leishmaniose cutânea

Intervenção	Forma de administração	Esquema	Especies	Qualidade da evidência Referências
Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 150 mg/dia, por 28 dias. Sugere-se dividir as doses e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais	<i>L. panamensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. braziliensis</i>	Baixa (36, 41)
Isetionato de pentamidina	Intramuscular	Os estudos relatam as seguintes doses: 4 a 7 mg/kg/dia em três doses aplicadas a cada 72 horas	<i>L. guyanensis</i>	Baixa (42, 43, 45, 46, 81)
Antimoniais pentavalentes (por 20 dias)	Intravenosa ou intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por 20 dias</li> <li>• Para reduzir os EA, a dose máxima deve ser de 1.215 mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia ou três ampolas de antimoniais pentavalentes (opinião de especialista)</li> <li>• A indicação de doses (5, 10, 15 mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia) deve estar de acordo com a relação risco-benefício e/ou a evidência local</li> <li>• A indicação de dose de 5 mg Sb<sup>+5</sup> é válida apenas para o Rio de Janeiro.</li> <li>• Em áreas com circulação de <i>L. braziliensis</i>, considerar as evidências locais, devido às diferentes respostas terapêuticas observadas para esta espécie conforme a localização geográfica</li> </ul>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. mexicana</i>	Moderada e baixa (20, 36-40, 82, 83)  Opinião de especialista
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimoniais pentavalentes podem ser usados contra todas as espécies de <i>Leishmania</i>, considerando-se o risco-benefício em cada caso</li> </ul>	

Antimoniais pentavalentes (por 10 dias)	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por 10 dias	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	Muito baixa (36, 41)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para reduzir os EA, a dose máxima deve ser de 1.215 mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia ou três ampolas de antimoniais pentavalentes (opinião de especialista)</li> <li>• Em áreas com circulação de <i>L. braziliensis</i>, considerar as evidências locais, devido às diferentes respostas terapêuticas observadas para esta espécie conforme a localização geográfica</li> </ul>		

**TABELA 4**

**Tratamentos de casos especiais em adultos com leishmaniose cutânea**

Caso	Intervenção	Forma de administração	Esquema	Qualidade da evidência Referências
Gestantes	Termoterapia**	Aplicação de calor local com dispositivo eletromagnético que gera ondas de alta frequência	Após anestesia local, o eletrodo é aplicado a 50 °C por períodos de 30 segundos, no centro e na borda da lesão. Uma sessão com o número de aplicações necessário para cobrir toda a lesão	Muito baixa (41, 47, 78) Opinião de especialista
	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose cumulativa total, dividida ao longo dos dias seguintes, intercalados e até duas vezes por semana  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Série de casos (84, 85)  Opinião de especialista



Lactantes*	Termoterapia**	Aplicação de calor local com dispositivo eletromagnético que gera ondas de alta frequência	Após anestesia local, o eletrodo é aplicado a 50°C por períodos de 30 segundos, no centro e na borda da lesão. Uma sessão com o número de aplicações necessário para cobrir toda a lesão	Muito baixa (41, 47, 78) Opinião de especialista
	Antimoniais intralesionais**	Injeção subcutânea	Três a cinco infiltrações de 1 a 5 ml por lesão (dependendo do tamanho da lesão; o volume utilizado deve ser o que for necessário para cobrir cada lesão). Intervalo entre sessões de 3 a 7 dias  Classicamente, a técnica de infiltração descrita requer um volume necessário para obter saturação da lesão, ou seja, entumescimento completo da lesão. Sugere-se não ultrapassar o volume total de 15 ml infiltrado/dia, considerando todas as lesões	Baixa (21, 77) Opinião de especialista
	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose cumulativa total, dividida ao longo dos dias seguintes, intercalados e até duas vezes por semana  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Série de casos (84, 85) Opinião de especialista
Pacientes com alterações eletro-cardiográficas	Termoterapia**	Aplicação de calor local com dispositivo eletromagnético que gera ondas de alta frequência	Após anestesia local, o eletrodo é aplicado a 50 °C por períodos de 30 segundos, no centro e na borda da lesão. Uma sessão com o número de aplicações necessário para cobrir toda a lesão	Muito baixa (41, 47, 48) Opinião de especialista

Pacientes com alterações eletrocardiográficas	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 150 mg/dia, por 28 dias. Sugere-se dividir as doses e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais	Baixa (36-41) Opinião de especialista
	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose cumulativa total, dividida ao longo dos dias seguintes, intercalados e até duas vezes por semana  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Série de casos (84, 85) Opinião de especialista
Pacientes com doença renal, hepática e/ou cardíaca	<b>Tratamentos locais para lesões cutâneas</b>  Antimonial intralesional**  *Recomenda-se cautela e monitoramento frequente ao realizar tratamento intralesional com antimonial pentavalente em pacientes cardiopatas	Injeção subcutânea	Três a cinco infiltrações de 1 a 5 ml por lesão (dependendo do tamanho da lesão; o volume utilizado deve ser o que for necessário para cobrir cada lesão). Intervalo entre sessões de 3 a 7 dias  Classicamente, a técnica de infiltração descrita requer um volume necessário para obter saturação da lesão, ou seja, edema completo da lesão. Sugere-se não ultrapassar o volume total de 15 ml infiltrado/dia, considerando todas as lesões	Baixa (21-77) Opinião de especialista
	Termoterapia**	Aplicação de calor local com dispositivo eletromagnético que gera ondas de alta frequência	Após anestesia local, o eletrodo é aplicado a 50 °C por períodos de 30 segundos, no centro e na borda da lesão. Uma sessão com o número de aplicações necessário para cobrir toda a lesão	Muito baixa (41, 47, 78)

Pacientes com doença renal, hepática e/ou cardíaca	<b>Tratamento sistêmico</b> Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3mg/kg/dia até 20 a 40mg/kg de dose cumulativa total *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista
Pacientes com HIV e outras causas de imunossupressão	Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,5–0,7 mg/kg/dia até 1 e 1,5 g 0,7 a 1 mg/kg/dia até 25 a 30 doses (até atingir os critérios de cura) *Dose máxima de 50 mg/dia Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Muito baixa Opinião de especialista
Leishmaniose cutânea disseminada	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	30 a 35 mg/kg de dose total ao longo de 7 a 14 dias *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Muito baixa (86) Opinião de especialista
	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 150 mg/dia, por 28 dias Sugere-se dividir as doses e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais	Baixa (35-38, 40, 41) Opinião de especialista
	Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,7 a 1 mg/kg/dia por 30 dias *Dose máxima de 50 mg/dia *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista

Leishmaniose cutânea disseminada	Antimoniais pentavalentes	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por 30 dias  **Para reduzir os EA, a dose máxima deve ser de 1.215mg/Sb <sup>+5</sup> /dia ou três ampolas de antimoniais pentavalentes (opinião de especialista)	Moderada e baixa (22,23,27 35, 41, 86)  Opinião de especialista
Pacientes com leishmaniose cutânea difusa	Antimoniais pentavalentes	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por 20 dias  *Para reduzir os EA, a dose máxima deve ser de 1.215 mg Sb <sup>+5</sup> /dia ou três ampolas de antimoniais pentavalentes (opinião de especialista)	Opinião de especialista
	Isetionato de pentamidina	Intravenosa	2 mg/kg/dia em 3 a 4 doses em dias alternados	Opinião de especialista
	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 150 mg/dia, por 28 dias. Sugere-se dividir as doses e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais	Opinião de especialista
Pacientes com leishmaniose cutânea atípica causada por <i>L. infantum</i>	Antimoniais pentavalentes locais**	Intralesional: Injeção subcutânea	Três a cinco infiltrações de 1 a 5 ml por lesão (dependendo do tamanho da lesão; o volume utilizado deve ser o que for necessário para cobrir cada lesão). Intervalo entre sessões de 3 a 7 dias.  Classicamente, a técnica de infiltração descrita requer um volume necessário para obter saturação da lesão, ou seja, edema completo da lesão. Sugere-se não ultrapassar o volume total de 15 ml infiltrado/dia, considerando todas as lesões	Muito baixa (87)

Pacientes com leishmaniose cutânea atípica causada por <i>L. infantum</i>	Antimoniais pentavalentes sistêmicos	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por 20 dias. *Para reduzir os EA, a dose máxima deve ser de 1.215mg Sb <sup>5+</sup> /dia ou três ampolas de antimoniais pentavalentes (opinião de especialista)	Muito baixa (87)
---	--------------------------------------	------------------------------	---	------------------

\*Com base na experiência do grupo de desenvolvedores e em evidências indiretas.

\*\*Os critérios para indicação de tratamento local são: uma a três lesões com até 900 mm<sup>2</sup> de área (maior diâmetro de 3 cm). Lesões situadas em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares; ausência de imunossupressão; possibilidade de seguimento.

**TABELA 5**

**Tratamentos para o manejo do paciente pediátrico com leishmaniose cutânea**

Intervenção	Forma de administração	Esquema	Espécie	Qualidade da evidência Referências
Miltefosina	Oral	1,5 a 2,5 mg/kg/dia por 28 dias Sugere-se dividir as doses e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais	<i>L. panamensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i>	Baixa (37-39, 56)
Paromomicina	Creme tópico a 15%	Aplicação na área afetada por 20 dias	<i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Muito baixa (50, 51)
Antimoniais pentavalentes por 20 dias	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por <b>20 dias</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>A indicação de doses (5, 10, 15 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia) deve estar de acordo com a relação risco-benefício e/ou a evidência local (Opinião de especialista)</li> <li>A indicação da dose de 5 mg Sb<sup>5+</sup> é válida apenas para o Rio de Janeiro</li> <li>Em áreas com circulação de <i>L. braziliensis</i>, considerar as evidências locais, devido às diferentes respostas terapêuticas observadas para esta espécie conforme a localização geográfica</li> </ul>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. mexicana</i>	Moderada e baixa (37-39)  Opinião de especialista (83)

Antimoniais pentavalentes por 10 dias	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por <b>10 dias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em áreas com circulação de <i>L. braziliensis</i>, considerar as evidências locais, devido às diferentes respostas terapêuticas observadas para esta espécie conforme a localização geográfica</li> </ul>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	Muito baixa (24, 25)
---------------------------------------	------------------------------	---	--	----------------------

**TABELA 6**

**Tratamentos para o manejo de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea**

Intervenção	Forma de administração	Esquema	Espécie	Qualidade da evidência Referências
Antimoniais pentavalentes	Intravenosa ou intramuscular	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia de antimônio pentavalente em dose única diária por 30 dias seguidos	Qualquer espécie de <i>Leishmania</i>	Muito baixa (10, 33, 64, 65, 67, 79)
Antimonial pentavalente (Sb <sup>+5</sup> ) + pentoxifilina oral	Sb <sup>+5</sup> intramuscular ou intravenoso. De preferência, usar a via intravenosa; se não for possível, usar a via intramuscular. Pentoxifilina oral	20 mg Sb <sup>+5</sup> /kg/dia por 30 dias + 400 mg de pentoxifilina 8/8 horas por 30 dias	Qualquer espécie de <i>Leishmania</i>	Baixa (67)

TABELA 7

## Tratamento de casos especiais\* em adultos com leishmaniose mucosa ou mucocutânea

Caso	Intervenção	Forma de administração	Esquema	Qualidade da evidência Referências**
Gestantes	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose cumulativa total  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista
Lactantes	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose total  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	(88, 89)  (Evidências disponíveis para a população em geral)  Opinião de especialista
Pacientes com alterações eletrocardiográficas	Miltefosina	Oral	2,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 150 mg/dia, por 28 dias. Sugere-se dividir as doses e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais	Baixa (37-39, 56)  Opinião de especialista
	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40mg/kg de dose total  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista
Pacientes com doença renal, hepática e/ou cardíaca	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose total  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista

Pacientes com HIV e outras causas de imunossupressão	Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	2 a 3 mg/kg/dia até 20 a 40 mg/kg de dose total  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista
	Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,7 a 1 mg/kg/dia até 25 a 30 doses  *Dose máxima de 50 mg/dia  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Opinião de especialista

\*Não há estudos disponíveis com populações especiais. Nesse caso, aplicam-se as evidências para a população em geral, com atenção ao risco de interação medicamentosa e ao agravamento da toxicidade dos medicamentos disponíveis, em particular os antimoniais pentavalentes.

\*\* Baseado na experiência do grupo de desenvolvedores e nas evidências disponíveis para a população em geral.

#### TABELA 8

### Opções terapêuticas para a leishmaniose tegumentar (cutânea e mucosa) nas Américas, de acordo com a apresentação clínica da doença e o nível de complexidade sugerido para o manejo dos casos

Tratamento		
Descrição	Intervenções terapêuticas	Nível de complexidade
Leishmaniose cutânea localizada  • Uma a três lesões com até 900 mm <sup>2</sup> (maior diâmetro de 3 cm). Lesões situadas em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares; ausência de imunossupressão; possibilidade de seguimento	Tratamento local (opções elencadas por ordem de qualidade da evidência)	Atenção básica (primária) ou secundária
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injeção intralesional de antimoniais pentavalentes</li> <li>• Termoterapia</li> <li>• Paromomicina</li> </ul>	
	Tratamento sistêmico	Atenção básica (primária) ou secundária
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miltefosina</li> <li>• Antimoniais pentavalentes</li> <li>• Isetionato de pentamidina</li> </ul>	Sugere-se administrar isetionato de pentamidina apenas no segundo nível de atenção, devido à possível ocorrência aguda de hipoglicemia ou hipotensão



	<p>Casos especiais: deve-se indicar o tratamento de acordo com a condição e/ou quadro clínico do paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os tratamentos já mencionados acima, acrescidos de:</li> <li>• Desoxicolato de anfotericina B (opinião de especialista)</li> <li>• Anfotericina B lipossomal (opinião de especialista)</li> </ul>	Atenção secundária ou centro de referência
<p>Leishmaniose cutânea localizada</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão (ou lesões) com mais de 900 mm<sup>2</sup> de área em qualquer local ou</li> <li>• Lesão (ou lesões) de qualquer tamanho na cabeça ou região periarticular, ou</li> <li>• Lesões múltiplas</li> <li>• Lesões únicas já tratadas localmente que não responderam ou recidivaram</li> </ul>	<p>Tratamento sistêmico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miltefosina</li> <li>• Antimoniais pentavalentes</li> <li>• Isetionato de pentamidina</li> </ul>	<p>Atenção básica (primária) ou secundária</p> <p>Sugere-se administrar isetionato de pentamidina apenas no segundo nível de atenção, devido à possível ocorrência aguda de hipoglicemia ou hipotensão</p>
	<p>Casos especiais: deve-se indicar o tratamento de acordo com a condição e/ou quadro clínico do paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os tratamentos já mencionados acima, acrescidos de</li> <li>• Anfotericina B (opinião de especialista)</li> <li>• Anfotericina B lipossomal (opinião de especialista)</li> </ul>	Atenção secundária ou centro de referência
Leishmaniose cutânea disseminada	<p>Tratamento sistêmico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfotericina B lipossomal</li> <li>• Miltefosina</li> <li>• Antimoniais pentavalentes</li> </ul>	Atenção secundária ou centro de referência
Leishmaniose cutânea difusa	<p>Tratamento sistêmico (opinião de especialista)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimoniais pentavalentes</li> <li>• Isetionato de pentamidina</li> <li>• Miltefosina</li> </ul>	Centro de referência

Leishmaniose mucosa	Tratamento sistêmico (opções elencadas por ordem de qualidade da evidência)	Centro de referência
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimoniais pentavalentes + pentoxifilina</li> <li>• Antimoniais pentavalentes (opinião de especialista)</li> <li>• Anfotericina B lipossomal</li> <li>• Miltefosina</li> <li>• Desoxicolato de anfotericina B</li> </ul>	

**TABELA 9**

**Tratamentos para o manejo do paciente imunocompetente com leishmaniose visceral**

Intervenção	Forma de administração	Esquema	Qualidade da evidência	Nível de complexidade	Referências
Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	3 mg/kg/dia por 7 dias até a dose total de 20 mg/kg  *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Baixa	Atenção terciária ou centro de referência.	(69)
Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	Crianças: 1 mg/kg/dia por 14 dias até a dose total de 800/mg  Adultos: 1 mg/kg/dia por 14 a 21 dias. Dose diária total de 50 mg  *Dose máxima de 50 mg/dia  Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Baixa	Atenção terciária ou centro de referência	(70)  Somente para crianças  Opinião de especialista
Antimoniais pentavalentes	Intravenosa	20 mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia por 20 dias	Baixa	Atenção terciária ou centro de referência	(69, 70)

\*Baseado na experiência do grupo de desenvolvedores e nas evidências disponíveis para a população em geral.

**TABELA 10****Tratamentos para o manejo do paciente imunocomprometido com leishmaniose visceral**

<b>Intervenção</b>	<b>Forma de administração</b>	<b>Esquema</b>	<b>Nível de atenção</b>	<b>Referências</b>
Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	3 mg/kg/dia até dose total de 20–40mg/kg *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Centro de referência	Muito baixa (76)
Complexo lipídico de anfotericina B	Intravenosa	Dose total de 30 mg/kg; 3 mg/kg/dia por 10 dias *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Centro de referência	(75) Opinião de especialista
Desoxicolato de anfotericina B	Intravenosa	0,7 mg/kg/dia por 28 dias *Dose máxima de 50 mg/dia *Intervalos superiores a 24 horas entre as doses podem ser necessários em caso de elevação da creatinina	Centro de referência	(73, 74) Opinião de especialista

\*Baseado na experiência do grupo de desenvolvedores e nas evidências disponíveis para a população em geral.

**TABELA 11****Esquemas de profilaxia secundária para o manejo do paciente imunocomprometido com leishmaniose visceral**

<b>Intervenção</b>	<b>Forma de administração</b>	<b>Esquema</b>	<b>Qualidade da evidência</b>	<b>Nível de atenção</b>	<b>Referências</b>
Anfotericina B lipossomal	Intravenosa	3 mg/kg/dose a cada 2–3 semanas	Muito baixa	Centro de referência	(75, 76)

# Agenda de pesquisa para apoiar atualizações futuras

As discussões entre os membros do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD) destacaram a limitada disponibilidade de evidências em algumas áreas de conhecimento relevantes para estas diretrizes. São necessárias mais pesquisas nas seguintes áreas para subsidiar futuras atualizações destas diretrizes:

## **Eficácia e segurança**

1. ECR de alta qualidade para documentar a eficácia e segurança dos diferentes medicamentos e doses contra todas as espécies causadoras de LC nas Américas.
2. Especificação do tempo de observação ideal para notificação precisa de eventos adversos e toxicidade.
3. ECR para documentar a eficácia e segurança dos diferentes medicamentos e doses para as leishmanioses mucosa e cutânea disseminada.
4. ECR para verificar a eficácia e segurança dos tratamentos para coinfeção LV/HIV e outras situações causadoras de imunossupressão.
5. Documentação do diagnóstico e tratamento da leishmaniose dérmica pós-calazar e para-calazar nas Américas.

# Referências

1. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLOS One*. 2012;7(5):e35671.
2. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006;22(12):552–7.
3. Organização Mundial da Saúde. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010 [Internet]. Genebra: OMS; 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>
4. Organização Pan-Americana da Saúde. Iniciativa da OPAS de eliminação de doenças: Política para um enfoque integrado e sustentável visando as doenças transmissíveis nas Américas; 2019 [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documents/paho-disease-elimination-initiative-policy-integrated-sustainable-approach-communicable>
5. Organização Mundial da Saúde. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030: overview [Internet]. Genebra: OMS; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332094>
6. Fernandez OL, Diaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvdi S, Rodriguez I, et al. Miltefosine and antimonial drug susceptibility of *Leishmania Viannia* species and populations in regions of high transmission in Colombia. *PLOS Neglect Trop Dis*. 2014;8(5):e2871.
7. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):223–31.
8. Romero GAS, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin America - A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1).

9. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(2).
10. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):266–74.
11. Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. *PLOS One*. 2013;8(4):e61843.
12. Organização Pan-Americana da Saúde. Atlas interativo de leishmaniose nas Américas: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54129>
13. Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses. Informe epidemiológico das Américas, Informe 8, dezembro 2019 [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51738>
14. Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses. Informe epidemiológico das Américas, Número 9, dezembro 2020 [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091>
15. Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendations [Internet], Washington, DC: OPAS; 2018. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704?show=full>
16. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol*. 1997;45(6):496–9.
17. Organização Mundial da Saúde. WHO handbook for guideline development – 2nd ed. Geneva: OMS; 2014. 179 [Internet]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>
18. Organização Pan-Americana da Saúde. Plano de ação para a eliminação de doenças infecciosas negligenciadas e ações pós-eliminação 2016–2022 [Internet]. Washington, DC: OPAS; 6 out 2016. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31439/CD55-R9-p.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
19. Organização Pan-Americana da Saúde. 57º Conselho Diretivo, 71a. Sessão do comitê regional da OMS para as Américas. Iniciativa da OPAS de eliminação de doenças: Política para um enfoque integrado e sustentável visando as doenças transmissíveis nas Américas [Internet] (Documento CD57/7). Washington, DC: OPAS; 1 ago 2019. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51612>

20. Pinart M, Rueda JR, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2020, Issue 8. Art. No.: CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.
21. Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, et al. Intralesional antimony for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1255–60.
22. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against leishmania braziliensis panamensis cutaneous leishmaniasis. *Am J Med.* 1990;89(2):147–55.
23. Vélez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F, et al. Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):232–6.
24. Arana BA, Navin TR, Arana FE, Berman JD, Rosenkaimer F. Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimoniate with or without Interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Clin Infect Dis.* 1994;18(3):381–4.
25. Palacios R, Osorio LE, Grajales LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to leishmania viannia species. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(3–4):187–93.
26. Martínez S, Marr J. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med.* 1992;326(11):741–4.
27. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimoniate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):56–8.
28. Newlove T, Guimaraes LH, Morgan DJ, Alcantara L, Glesby MJ, Carvalho EM, et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(4):551–5.
29. Guderian RH, Chico ME, Rogers MD, Pattishall KM, Grogl M, Berman JD. Placebo controlled treatment of Ecuadorian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;45(1):92–7.
30. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1266–72.
31. Navin TR, Aran BA, Arana FE, Berman JD, Chajón JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis.* 1992;165(3):528–34.

32. Ballou WR, McClain JB, Gordon DM, Dhanks GD, Adujar J, Berman JD, et al. Safety and efficacy of high-dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis. *Lancet*. 1987;4(8549):13–6.
33. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, et al. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;51(1):77–82.
34. Oster CN, Chulay JD, Hendricks LD, Pamplin CL III, Ballou WR, Berman JD, et al. American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(5):856–60.
35. Machado PR, Ribeiro CS, França-Costa J, Dourado ME, Trinconi CT, Yokoyama-Yasunaka JK, et al. Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. *Trop Med Int Health*. 2018;23(9):936–42.
36. Soto J, Valda-Rodríguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luz M, Monasterios-Torrico H, et al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(5):577–81.
37. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, Da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, De Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):255–60.
38. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes LH, Schriefer A, Carvalho EM, Talhari S, et al. Efficacy of miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *leishmania braziliensis* in Brazil. *PLOS Negl Trop Dis*. 2010;4(12):e912.
39. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012;205(4):684–92.
40. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):210–1.
41. López L, Cruz C, Godoy G, Robledo SM, Vélez ID. Thermotherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2013;55(3):S0036–46652013000300197.
42. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verasategui C, et al. Comparison of meglumine and pentamidine for Peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(2):133–7.



43. Alves FHC, E Silva JSF, De Araujo Pereira LI, De Paula CDR, Ribeiro RN, Gomes CM, et al. The efficacy of pentamidine in comparison to pentavalent antimonial in American tegumentary leishmaniasis: an open label, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5 Suppl 1):AB155.
44. Correia D, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, De Abreu MV, et al. Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isothionate and aminosidine sulphate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1996;29(5):447–53.
45. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Junior RM, Guerra JA, Ferreira LC, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1092–101.
46. Gadelha EP, Ramasawmy R, Da Costa Oliveira B, Morais Rocha N, De Oliveira Guerra JA, Allan Villa Rouco da Silva G, et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLOS Negl Trop Dis.* 2018;12(10):e0006850.
47. Navin TR, Arana BA, Arana FE, De Mérida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) versus localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42(1):43–50.
48. Lobo IM, Soares MB, Correia TM, De Freitas LA, Oliveira MI, Nakatani M, et al. Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(7):642–9.
49. Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with the paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(5):466–70.
50. Sosa N, Capitan Z, Nieto J, Nieto M, Calzada J, Paz H, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of wr 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):557–63.
51. Sosa N, Pascale JM, Jimenez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLOS Negl Trop Dis.* 2019;13(5):e0007253.
52. Soto J, Grogl M, Berman J, Oliario P. Limited efficacy of injectable aminosidine as single-agent therapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88(6):695–8.

53. Cossio-Duque A, Mar CM, Navas A, Valderrama L, Cuervo-Pardo L, Marquez R, et al. Effect of the addition of pentoxifylline on the therapeutic and inflammatory response in patients with cutaneous leishmaniasis: a randomized placebo controlled trial. *Frontiers*. 2015;93(4 Suppl):536.
54. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(4):617–20.
55. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184777.
56. Uribe-Restrepo A, Cossio A, Desai MM, Davalos D, Castro MDM. Interventions to treat cutaneous leishmaniasis in children: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(12):e0006986.
57. Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arévalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1395–403.
58. Ribeiro MN, Pimentel MI, Schubach Ade O, Oliveira R de V, Teixeira JL, Leite MP, et al. Factors associated with adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2014;56(4):291–6.
59. Rodríguez DE, Sebastian MS, Pulkki-Brännström AM. Cheaper and better: Societal cost savings and budget impact of changing from systemic to intralesional pentavalent antimonials as the first-line treatment for cutaneous leishmaniasis in Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(11):1–16.
60. Brito NC, Machado de Assis TS, Rabello A, Cota G. Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(12):1–14.
61. Cardona-Arias JA, López-Carvajal L, Tamayo Plata MP, Vélez ID. Cost-effectiveness analysis of thermotherapy versus pentavalent antimonials for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Evid Based Med*. 2017;10(2):81–90.
62. Velez ID, Hendrickx E, Robledo SM, del Pilar Agudelo S. Gender and cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Cad Saude Publica*. 2001;17(1):171–80.
63. Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):677–84.
64. Garcia Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Becker J, Moreno S, Basombrio MA. Miltefosine versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Medicina*. 2014;74(5):371–7.

65. Sampaio RNR, Silva JSF, Paula CDR, Motta CPJOC, Pereira LIA, Pereira IA, et al. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180292.
66. Echevarria J, Seas C, Cruz M, Chavez E, Campos M, Cieza J, et al. Oral rehydration solution to prevent nephrotoxicity of amphotericin B. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(6):1108–12.
67. Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):788–93.
68. Carlos Canchihuaman JL, Ramos Condor EN. Influencia de leishmaniasis tegumentaria en la autoestima de los estudiantes de la provincia de Oxapampa [Thesis]. Pasco, Peru: Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión; 2017.
69. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, de Almeida RP, de Melo EV, de Carvalho SFG, et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(6):1–25.
70. Borges MM, da Silva Pranchevicius MC, Noronha EF, Romero GAS, Carranza-Tamayo CO. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: An open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(1):67–74.
71. Carnielli JBT, Monti-Rocha R, Costa DL, Sesana AM, Pansini LNN, Segatto M, et al. Natural resistance of leishmania infantum to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(4):789–94.
72. de Carvalho IPSF, Peixoto HM, Romero GAS, de Oliveira MRF. Treatment for human visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis for Brazil. *Trop Med Int Health.* 2019;24(9):1064–77.
73. Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97 Suppl 1:135.
74. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS.* 1999;13(9):1063–9. doi: 10.1097/00002030-199906180-00009. PMID: 10397536.
75. López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M, et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(3):540–3.

76. Molina I, Falcó 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):837–42.
77. Ramalho DB, Silva RE da, Senna MCR de, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM, et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(9):e180200.
78. López L, Cruz C, Godoy G, Robledo SM, Vélez ID. Thermoherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2013;55(3):S0036–46652013000300200.
79. Ferreira Terceiro BRBT. Comparação entre o esquema padrão e alternativo de antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose mucocutânea ou mucosa [Comparison of the standard scheme and alternative meglumine antimoniate in the treatment of leishmaniasis mucocutaneous or muc. [Rio de Janeiro]: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas; 2014.
80. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):210–1.
81. Hu R V, Straetemans M, Kent AD, Sabajo LO, De Vries HJ, Fat RF. Randomized single-blinded non-inferiority trial of 7 mg/kg pentamidine isethionate versus 4 mg/kg pentamidine isethionate for cutaneous leishmaniasis in Suriname. *PLOS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003592.
82. Saenz RE, Paz HM, Johnson CM, Narvaez E, De Vasquez AM. Evaluation of the effectiveness and toxicity of pentostam and glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Med Panama.* 1987;12(3):148–57.
83. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antonio LF, Pimentel MIF, Salgueiro MM, et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *PLOS One.* 2017;12(5):e0178592.
84. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(5):1028–33.
85. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 2005;153(1):203–5.
86. Machado PR, Rosa ME, Guimaraes LH, Prates F V, Queiroz A, Schriefer A, et al. Treatment of disseminated leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):945–9.

87. Meléndez-Oviedo V, Sierra MGM, Alger J, Zúniga C, López-Lutz E, Reitoca M De, et al. Estudio comparativo entre antimonio de meglumina intralesional versus tratamiento convencional intramuscular en el manejo de leishmaniasis cutánea atípica. *Revista Med Postgrados Med.* 2006;9(2):165–74.
88. Cunha MA, Leão ACQ, De Cassia Soler R, Lindoso JAL. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal leishmaniasis from the new world: A retrospective study. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(6):1214–8.
89. Santos CR, Tuon FF, Cieslinski J, de Souza RM, Imamura R, Amato VS. Comparative study on liposomal amphotericin B and other therapies in the treatment of mucosal leishmaniasis: A 15-year retrospective cohort study. *PLoS ONE.* 2018;14(6):1–12.

# ANEXOS





# ANEXO 1

## Contribuidores

Os membros do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD) são apresentados a seguir.

### Comitê diretor da OPAS

Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury, Organização Pan-Americana da Saúde – CDE-VT

Ludovic Reveiz, Organização Pan-Americana da Saúde – EIH-KT

Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha, Organização Pan-Americana da Saúde – CDE-VT

### Especialistas temáticos

#### Alejandro Llanos-Cuentas

Instituto Alexander Von Humboldt de Medicina Tropical  
Universidade Peruana Cayetano Heredia, Lima  
Medicina tropical, especialista em leishmaniose (LC, LM)  
Peru

#### Alma Catarina Cuellar

Assessora de Gênero e Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde  
Assessora de Gênero e Saúde  
Estados Unidos

#### Dorcas Lamounier Costa

Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI  
Infectologia pediátrica, especialista em leishmaniose (LV)  
Brasil



**Glaucia Fernandes Cota**

Instituto René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte/MG

Infectologista, especialista em leishmaniose (LC, LM, LV)

Brasil

**Gustavo Adolfo Sierra Romero**

Núcleo de Medicina Tropical. Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília, Brasília/DF

Medicina tropical, especialista em leishmaniose (LC, LM, LV)

Brasil

**Ivan Darío Vélez**

Programa de Estudo e Controle de Doenças Tropicais, Medellín – Universidade de Antioquia, Medellín

Medicina tropical, especialista em leishmaniose (LC, LM, LV)

Colômbia

**Jaime Soto**

Fundação Nacional de Dermatologia, FUNDERMA;

Hospital Dermatológico de Jorochito, Santa Cruz de la Sierra/SC

Dermatologista, especialista em manejo de casos de leishmaniose (LC, LM)

Colômbia

**José Angelo Lauletta Lindoso**

Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo/SP

Infectologista, especialista em manejo clínico da leishmaniose (LC, LM, LV)

Brasil

**José Antonio Suárez Sancho**

Instituto Comemorativo Gorgas de Estudos da Saúde, Senacyt. Cidade do Panamá

Medicina tropical, especialista em leishmaniose (LC, LM)

Panamá

**Márcia Hueb**

Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá/MT

Infectologista, especialista em leishmaniose (LC, LM)

Brasil

**Marco Romano Quintanilla Cedillo**

Universidad Nacional Autónoma de México

Dermatologista, especialista em manejo de casos de leishmaniose (LC, LM),

### **Nancy Gore Saravia**

Centro Internacional de Treinamento e Pesquisas Médicas, CIDEIM  
Centro Colaborador da OPAS/OMS para Leishmanioses, Cali, Colômbia  
Especialista em leishmaniose (LC, LM)  
Centro Colaborador da OPAS/OMS para Leishmaniose  
Colômbia

### **Sandra Muvdi Arenas**

Centro Dermatológico do Hospital Universitário Federico Lleras Acosta, Bogotá/DC  
Dermatologista, especialista em manejo de casos de leishmaniose (LC, LM)  
Colômbia

### **Tomas Agustín Orduna**

Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñiz  
Serviço de Medicina Tropical e Medicina do Viajante, Buenos Aires  
Especialista em medicina tropical e do viajante, manejo de casos de LC, LM e LV  
Argentina

## **Equipe Metodológica**

### **Marcela Torres**

Consultora da Organização Pan-Americana da Saúde

## **Revisores pares**

### **Byron Arana**

Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas – DNDi – Genebra, Suíça

### **Carlos Henrique Nery Costa**

Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI, Brasil

### **Paulo R. Machado**

Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador/BA, Brasil

### **Rodrigo Pardo**

Instituto de Pesquisa Clínica, Universidade Nacional da Colômbia  
Conselho de Administração, capítulo latino-americano da Guidelines International Network (GIN)  
Colômbia

### **Sara Robledo**

Programa de Estudo e Controle de Doenças Tropicais, Medellín.  
Universidade de Antioquia, Medellín, Colômbia

## Anexo 2

# Declaração de interesses

Segue-se a análise da declaração de interesses apresentada individualmente pelos membros do grupo de desenvolvimento das diretrizes, bem como a decisão da liderança.

A. Interesse econômico pessoal específico ou inespecífico

B. Interesse econômico não pessoal específico ou inespecífico

C. Interesse pessoal não econômico

D. Interesse econômico pessoal específico ou inespecífico de um parente

Nome	Função	A	B	C	D	Decisão
Alejandro Llanos-Cuentas	Especialista temático	Não	Não	Sim	Não	Participação parcial. Não participou da questão 1. Estudos realizados por este pesquisador foram incluídos nas diretrizes
Dorcas Lamounier Costa	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Glauca Fernandes Cota	Especialista temático	Não	Não	Sim	Não	Participação parcial. Não participou da questão 1. Estudos realizados por esta pesquisadora foram incluídos nas diretrizes
Gustavo Adolfo Sierra Romero	Especialista temático	Não	Não	Sim	Não	Participação parcial. Não participou da questão 1. Estudos realizados por este pesquisador foram incluídos nas diretrizes

**A. Interesse econômico pessoal específico ou inespecífico**

**B. Interesse econômico não pessoal específico ou inespecífico**

**C. Interesse pessoal não econômico**

**D. Interesse econômico pessoal específico ou inespecífico de um parente**

Nome	Função	A	B	C	D	Decisão
Ivan Dario Velez Bernal	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Jaime Soto	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação parcial. Não participou da questão 1. Estudos realizados por este pesquisador foram incluídos nas diretrizes
José Angelo Lauletta Lindoso	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
José Antonio Suárez Sancho	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Márcia Hueb	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Marco Romano Quintanilla Cedillo	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Nancy Gore Saravia	Especialista temático	Não	Não	Sim	Não	Participação parcial. Não participou da questão 1. Estudos realizados por esta pesquisadora foram incluídos nas diretrizes
Sandra Muvdi Arenas	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Tomás Agustín Orduna	Especialista temático	Não	Não	Não	Não	Participação plena

Nome	Função	A	B	C	D	Decisão
Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury	Comitê Diretor da OPAS	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Ludovic Reveiz	Comitê Diretor da OPAS	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Samantha Yuri Oshiro Valadas Rocha	Comitê Diretor da OPAS	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Marcela Torres	Metodo- logista	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Byron Arana	Revisor par	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Carlos Henrique Nery Costa	Revisor par	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Paulo R. Machado	Revisor par	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Rodrigo Pardo	Revisor par	Não	Não	Não	Não	Participação plena
Sara Robledo	Revisor par	Não	Não	Não	Não	Participação plena

## Anexo 3

# Estratégia de busca

**Nota:** no desenvolvimento de diretrizes, as buscas são realizadas com alta sensibilidade, de forma que nenhum estudo relevante seja perdido, e por aspecto clínico. Portanto, não são incluídos termos de busca para desfechos ou medicamentos específicos, nem são realizadas estratégias de pesquisa para cada questão específica. As estratégias são desenvolvidas de forma global, sem termos restritivos, e durante a seleção dos estudos, as evidências encontradas são atribuídas a cada questão da diretriz. Primeiro, são realizadas buscas por RS; se nenhuma RS atualizada for encontrada, são buscados ECR, conforme o tipo de questão (eficácia de intervenções). Foram utilizados os seguintes filtros: leishmaniasis, treatment, RCTs e RS, validados pela Cochrane ([www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)) e Medline ([https://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU\\_Hedges\\_MEDLINE\\_Strategies.aspx](https://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx)).

### MEDLINE, via Ovid

1. exp Leishmaniasis, Mucocutaneous/ or mucosal
2. espundia.mp.
3. exp Leishmaniasis, Cutaneous/
4. leish\$.mp.
5. (mucocutan\$ or mucos\$ or american or new world or nose\$ or nariz or naso\$ or pharyn\$ or faring\$ or laring\$ or laryn\$ or paladar\$ or palat\$ or cartila\$ or ear\$ or oreja\$ or orelha\$ or tegument\$).mp.
6. exp Leishmaniasis, visceral/

7. exp Leishmania
8. exp Leishmania infantum/
9. Kala azar OR kala-azar ti, ab
10. Visceral leishmania\* ti, ab
11. (solitary or limited or localized or diffuse or cutaneous).mp.
12. leishmania\$.mp.
13. (leishmani\$ or kala-azar or kalaazar).mp.
14. (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]
15. search\*[Title/Abstract] OR meta-analysis[Publication Type] OR metaanalysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta analy\*[tw] OR or systematic review\*[tiab] OR technology assessment\*[tiab] OR “Technology Assessment, Biomedical”[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effective-ness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison\*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison\*[tiab]) OR Embase\*[tiab] OR Cinahl\*[tiab] OR systematic overview\*[tiab] review[Publication Type] OR systematic[sb]
16. cost effective[Title/Abstract] OR sensitivity analys\*[Title/Abstract]
17. “Case-Control Studies”[Mesh:noexp] OR “retrospective studies”[mesh:noexp] OR “Control Groups”[Mesh:noexp] OR (case[TIAB] AND control[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controls[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controlled[TIAB]) OR (case[TIAB] AND comparison\*[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND comparison\*[TIAB]) OR “control group”[TIAB] OR “control groups”[TIAB]
18. cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retrospective[TIAB]
19. (“antimony”[MeSH Terms] OR “antimony sodium gluconate/adverse”[MeSH Terms]) OR “antiprotozoal agents”[MeSH Terms] OR “meglumine [MeSH Terms] OR “paromo-mycin ”[MeSH Terms] OR “pentamidine”[MeSH Terms] OR “organometallic compounds ”[MeSH Terms] OR “[MeSH Terms] OR “trypanocidal agents”[MeSH] Terms OR thera-peutic use[MeSH Subheading] OR (pentamidine OR ambisome OR amphotericin OR paromomycin OR miltefosine

OR pentavalent OR sodium OR aminosidine sulphate OR Aminoglycosides)  
OR thermotherapy OR cryotherapy OR intralesional Granulocyte-Macrophage  
Colony-Stimulating Factor OR Mefloquine OR Immunotherapy)

20. Human NOT animal

## **Embase, via Ovid**

1. exp skin leishmaniasis/
2. leish\$.mp.
3. (mucocutan\$ or mucos\$ or american or new world or nose\$ or nariz or naso\$ or pharyn\$ or faring\$ or laring\$ or laryn\$ or paladar\$ or palat\$ or cartila\$ or ear\$ or oreja\$ or orelha\$ or tegument\$).mp.
4. espundia.mp.
5. systematic review.sh
6. crossover procedure.sh.
7. double-blind procedure.sh.
8. single-blind procedure.sh.
9. (crossover\$ or cross over\$).tw.
10. placebo\$.tw.
11. (doubl\$ adj blind\$).tw.
12. trial.ti.
13. randomized controlled trial.sh.
14. random\$.tw.



15. exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/
16. human/ or normal human/

## **CINAHL, via EBSCO**

S1 TI espundia OR AB espundia

S2 TI mucocutaneous leishmaniasis or AB mucocutaneous leishmaniasis

S3 TI leish\* OR AB leish\*

S4 TI ( (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nose or naso\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or oreja\* or orelha\* or tegument\*) ) OR AB ( (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nariz or naso\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or ear\* or orelha\* or tegument\*) )

S5 (TI ( (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nose or naso\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or ear\* or orelha\* or tegument\*) ) OR AB ( (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nariz or naso\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or ear\* or orelha\* or tegument\*) )) AND (S3 AND S4) S6 ((TI ( (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nose or naso\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or ear\* or orelha\* or tegument\*) ) OR AB ( (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nose or naso\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or oreja\* or orelha\* or tegument\*) )) AND (S3 AND S4)) AND (S1 OR S2 OR S5)

S7 (MH "Clinical Trials+") S8 PT clinical trial

S9 TX (clinic\* n1 trial\*)

S10 (MH "Random Assignment") S11 TX random\* allocat\*

S12 TX placebo\*

S13 (MH "Placebos")

S14 (MH "Quantitative Studies") S15 TX allocat\* random\*

S16 "randomi#ed control\* trial\*"

S17 TX ( (singl\* n1 blind\*) or (singl\* n1 mask\*) ) or TX ( doubl\* n1 blind\*) or (doubl\* n1 mask\*) ) or TX ( (tripl\* n1 blind\*) or (tripl\* n1 mask\*) )

or TX ( (trebl\* n1 blind\*) or (trebl\* n1 mask\*) )

## Lilacs

(cutaneous and leishmaniasis) or (cutanea and leishmaniasis) or (new world and leishmaniasis) or ((solitary or localized or limited) and leishmaniasis) OR (“kala-azar” or “kalaazar”)

It is complemented by the RS and ECA filter of LILACS

## Estratégia de busca de efeitos adversos - MEDLINE (Ovid)

1. exp product surveillance, postmarketing/ or exp adverse drug reaction reporting systems/ or exp clinical trials, phase iv/
2. adverse events.mp.
3. adverse effects.mp.
4. exp hypersensitivity/ or exp drug hypersensitivity/ or exp drug eruptions/ or exp hypersensitivity, delayed/ or exp hypersensitivity, immediate/
5. exp hypersensitivity, immediate/ or exp anaphylaxis/ or exp conjunctivitis, allergic/ or exp dermatitis, atopic/ or exp food hypersensitivity/ or exp respiratory hypersensitivity/ or exp urticaria/
6. side effect.mp.
7. exp Poisoning/
8. exp Substance-Related Disorders/
9. exp Drug Toxicity/
10. exp Abnormalities, Drug-Induced/
11. exp Teratogens/
12. exp Mutagens/
13. exp Carcinogens/
14. exp dermatitis, contact/ or exp dermatitis, allergic contact/ or exp dermatitis, irritant/ or exp dermatitis, phototoxic/
15. reactions.mp photoallergic.
16. exp dermatitis, allergic contact/ or exp dermatitis, photoallergic/
17. sensitization.mp.

18. fetal abnormalities.mp.
19. exp Drug Monitoring/
20. harm\$ eEects.mp.
21. (toxic eEects or drug eEects).mp.
22. undesirable eEect\$.mp.
23. (safe or safety).mp.
24. toxicity.mp.
25. noxious.mp.
26. serious reaction\$.mp.
27. complication\$.mp.
28. tolerability.mp.
29. (adverse adj3 (eEect\$ or reaction\$ or event\$ or outcome\$)).mp.
30. Tachyphylaxis/ci, from [Chemically Induced, Drug EEects]
31. \*Itraconazole/
32. \*Ketoconazole/
33. \*Paromomycin/
34. \*Allopurinol/
35. \*Amphotericin B/
36. aminosidine sulphate.mp.
37. pentamidine isethionate.mp. or \*Pentamidine/
38. \*Aminoglycosides/
39. miltefosine.mp.
40. thermotherapy.mp.
41. \*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor/
42. \*Mefloquine/
43. \*Immunotherapy/

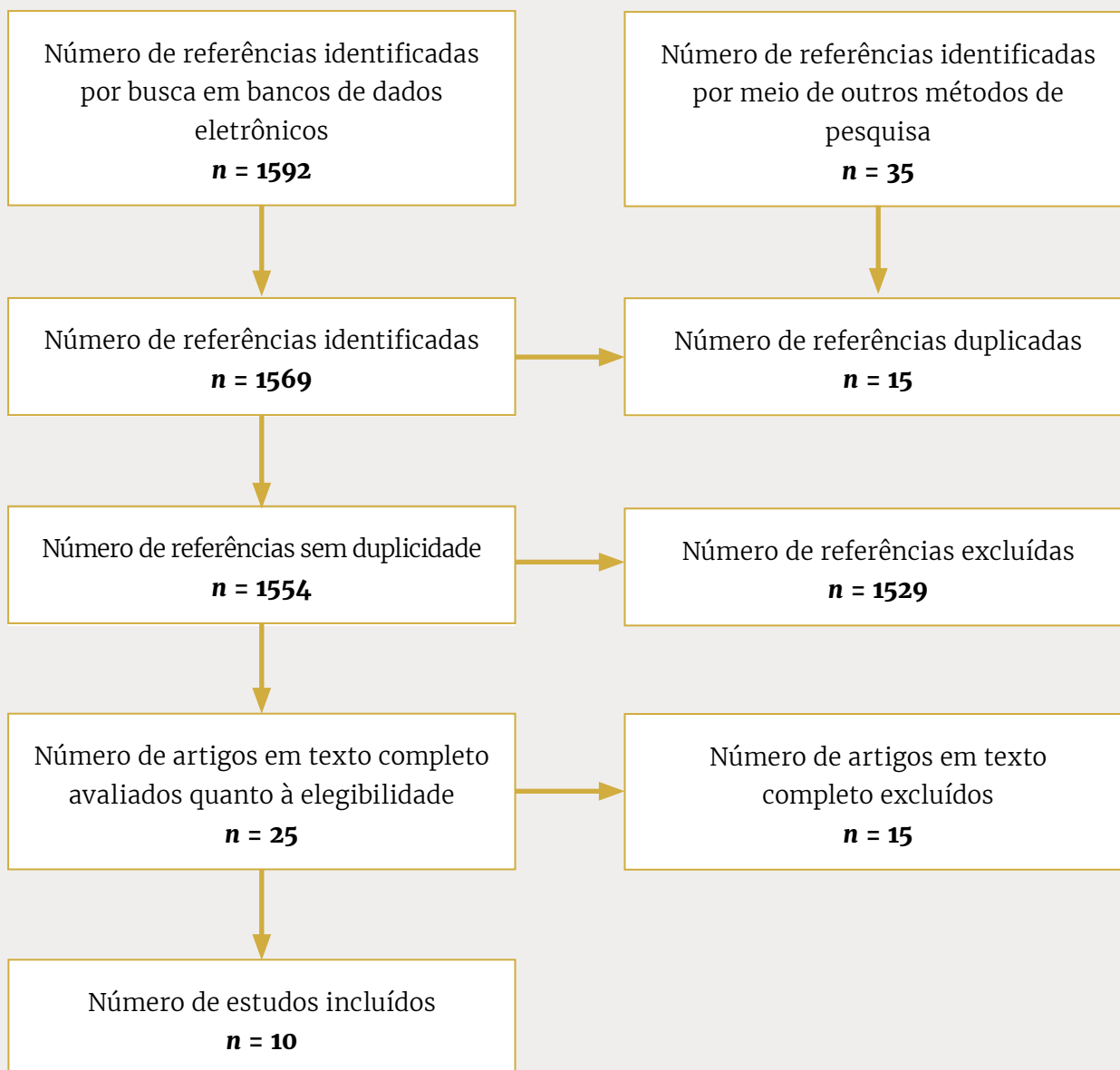
44. \*BCG Vaccine/ or bacillus calmette guerin.mp.
45. \*Meglumine/
46. sodium stibogluconate.mp.
47. meglumine antimoniate.mp.
48. imiquimod.mp.
49. IFN-gamma.mp.
50. new world.mp.
51. American.mp.
52. exp Leishmaniasis, Cutaneous/
53. exp Leishmaniasis, Mucocutaneous/
54. exp Leishmaniasis, visceral/
55. exp Leishmania
56. exp Leishmania infantum/
57. Kala azar OR kala-azar ti, ab
58. therapeutic use [MeSH Subheading]

## **CENTRAL (Biblioteca Cochrane)**

- #1 MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Mucocutaneous] explode all trees
- #2 espundia:ti,ab,kw
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Cutaneous] explode all trees
- #5 leish\*:ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 (mucocutan\* or mucos\* or american or new world or nose\* or nose\* or pharyn\* or faring\* or laring\* or laryn\* or paladar\* or palat\* or cartila\* or ear\* or oreja\* or orelha\* or tegument\*):ti,ab,kw

## Anexo 4

# Fluxograma PRISMA



## Estudos excluídos

Referência	Justificativa
Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. <i>Epidemiol Health</i> . 2019;41:e2019011. doi: 10.4178/epih.e2019011. Epub, 31 março de 2019. PMID: 30999735; PMCID: PMC6635659.	Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)
Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. <i>PLoS One</i> . 2017 Sep 19;12(9): e0184777. doi: 10.1371/journal.pone.0184777. PMID: 28926630; PMCID: PMC5604971.	Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)
Wolf Nassif P, De Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA, Lonardoni MVC, Teixeira JJV, Silveira TGV. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. <i>Parasitology</i> . 2017 Jul;144(8):995-1004. doi: 10.1017/S0031182017000385. Epub, 3 de abril de 2017. PMID: 28367792.	Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)
Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Saleme PS, Alvarisa TK, Rabello A. The Cure Rate after Placebo or No Therapy in American Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> . 2016 Feb 19;11(2):e0149697. doi: 10.1371/journal.pone.0149697. PMID: 26894430; PMCID: PMC4760744.	Não atende aos critérios de inclusão
Wolf Nassif P, De Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA, Lonardoni MVC, Teixeira JJV, Silveira TGV. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. <i>Parasitology</i> . 2017 Jul;144(8):995-1004. doi: 10.1017/S0031182017000385. Epub, 3 de abril de 2017. PMID: 28367792.	Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)
Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, Morais Rocha N, de Oliveira Guerra JA, Allan Villa Rouco da Silva G, Gabrielle Ramos de Mesquita T, Chrusciak Talhari Cortez C, Chrusciak Talhari A. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> . 2018 Oct 31;12(10):e0006850. doi: 10.1371/journal.pntd.0006850. PMID: 30379814; PMCID: PMC6231690.	Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)
López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S, Arana B. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> . 2018 Jul 25;12(7):e0006653. doi: 10.1371/journal.pntd.0006653. PMID: 30044792; PMCID: PMC6078324.	Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)

Referência	Justificativa
<p>Ramalho DB, Silva RED, Senna MCR, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM, Saraiva L, Rabello A, Cota G. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018 Jun 21;113(9):e180200. doi: 10.1590/0074-02760180200. PMID: 29947651; PMCID: PMC6012678.</p>	<p>Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)</p>
<p>Machado PRL, Ribeiro CS, França-Costa J, Dourado MEF, Trinconi CT, Yokoyama-Yasunaka JKU, Malta-Santos H, Borges VM, Carvalho EM, Uliana SRB. Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. Trop Med Int Health. 2018 Sep;23(9): 936-42 Doi: 10.1111/tmi.13119. Epub, 11 de julho de 2018. PMID: 29924907.</p>	<p>Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)</p>
<p>Francesconi VA, Francesconi F, Ramasawmy R, Romero GAS, Alecrim MDGC. Failure of fluconazole in treating cutaneous leishmaniasis caused by <i>Leishmania guyanensis</i> in the Brazilian Amazon: An open, nonrandomized phase 2 trial. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Feb 26;12(2):e0006225. doi: 10.1371/journal.pntd.0006225. PMID: 29481560; PMCID: PMC5854414</p>	<p>Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)</p>
<p>Sampaio RNR, Silva JSFE, Paula CDR, Porto C, Motta JOCD, Pereira LIA, Martins SS, Barroso DH, Freire GSM, Gomes CM. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop. 2019 Mar 28;52:e20180292. doi: 10.1590/0037-8682-0292-2018. PMID: 30942258.</p>	<p>Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)</p>
<p>Garcia Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Beckar J, Moreno S, Basombrio MA. Miltefosina versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis. Medicine (B Aires). 2014;74(5):371-7. Inglés. PMID: 25347898.</p>	<p>Já incluído na RS de Pinart et al. (2020)</p>
<p>Shahian M, Alborzi A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. Med Sci Monit. 2009 Jun;15(6):CR290-3. PMID: 19478699.</p>	<p>Não inclui participantes da América Latina</p>
<p>Kurizky PS, Marianelli FF, Cesetti MV, Damiani G, Sampaio RNR, Gonçalves LMT, Sousa CAF, Martins SS, Vernal S, Mota LMHD, Gomes CM. A comprehensive systematic review of leishmaniasis in patients undergoing drug-induced immunosuppression for the treatment of dermatological, rheumatological and gastroenterological diseases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2020;62:e28. doi: 10.1590/s1678-9946202062028. Epub, 11 de maio de 2020. PMID: 32401957; PMCID: PMC7232954.</p>	<p>Não apresenta evidências de efetividade do tratamento</p>
<p>Bush JT, Wasunna M, Alves F, Alvar J, Olliaro PL, Otieno M, Sibley CH, Strub Wourgaft N, Guerin PJ. Systematic review of clinical trials assessing the therapeutic efficacy of visceral leishmaniasis treatments: A first step to assess the feasibility of establishing an individual patient data sharing platform. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Sep 5;11(9):e0005781. doi: 10.1371/journal.pntd.0005781. PMID: 28873394; PMCID: PMC5600407.</p>	<p>Inclui um estudo (Harhay, Brasil) já incluído na versão anterior da diretriz</p>

## Anexo 5

# Metanálise

Quando as buscas identificaram ensaios clínicos que fornecem respostas à questão PICO, foram realizadas metanálises. O risco de viés foi avaliado de forma independente para cada estudo incluído, usando a ferramenta Risk of Bias da Cochrane. Quaisquer discordâncias foram resolvidas por meio de discussão. As informações coletadas foram inseridas no programa Review Manager 5 de forma pareada para verificar o grau de qualidade das informações. Considerando o tipo dos desfechos (dados dicotômicos), o risco relativo (RR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), foi utilizada como medida-sumário do efeito. O nível dos dados foi avaliado para os estudos incluídos e foi realizada análise por intenção de tratar para todos os resultados, se possível, independentemente de terem recebido ou não a intervenção/teste à qual foram alocados. A heterogeneidade foi avaliada em cada metanálise por meio da estatística  $I^2$  e dos valores do teste do qui-quadrado, definindo-se heterogeneidade importante como a presença de  $I^2$  maior do que 40% ou valor de  $p$  menor do que 0,10 no teste de hipótese (teste qui-quadrado de heterogeneidade). Por fim, foram construídos *forest plots* no *software* Review Manager 5, implementando-se a abordagem de efeitos fixos para combinar os dados quando era razoável supor que os estudos haviam estimado o mesmo efeito subjacente do tratamento (do ponto de vista clínico e metodológico). Por outro lado, quando o grupo clínico ou metodológico ou a evidência estatística indicaram heterogeneidade importante, foram realizadas metanálises com modelo de efeitos aleatórios para produzir um resumo geral e determinar se o efeito médio do tratamento (considerando todos os ensaios) era clinicamente significativo (18).

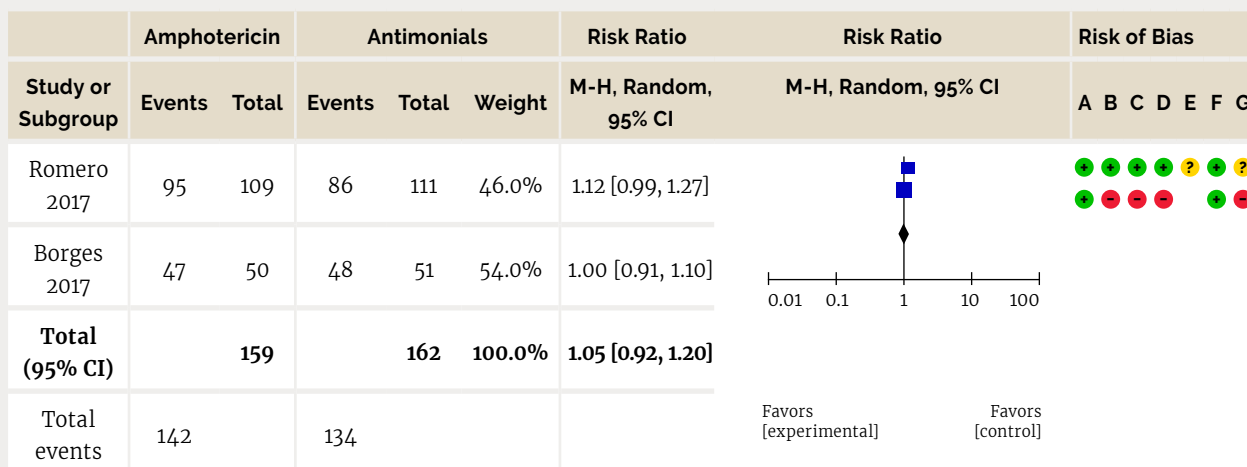


## Pergunta 3

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocompetentes com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

#### Anfotericina vs antimoniais pentavalentes para o tratamento de pacientes não imunocomprometidos com leishmaniose visceral

Figura A1. Cura em 6 meses



Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 2.85; df = 1 (P = 0.09); I<sup>2</sup> = 65%  
 Test for overall effect Z = 0.79 (P = 0.43)

#### Risk of bias legend:

- |   |  |
|---|--|
| (A) Random sequence generation (selection bias)               | (E) Incomplete outcome data (attrition bias) |
| (B) Allocation concealment (selection bias)                   | (F) Selective reporting (reporting bias)     |
| (C) Blinding of participants and personnel (performance bias) | (G) Other bias                               |
| (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)           |  |

Figura A2. Descontinuação da terapia

Study or Subgroup	Amphotericin		Antimonials			Peto Odds Ratio	Risk Ratio	Risk of Bias
	Events	Total	Events	Total	Weight	Peto, Fixed, 95%CI	M-H, Random, 95% CI	A B C D E F G
Borges 2017	2	50	3	51	24.4%	0.67 [0.11, 4.03]		
Romero 2017	1	109	15	111	75.6%	0.16 [0.06, 0.43]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>159</b>		<b>162</b>	<b>100,0%</b>	<b>0.22 [0.09, 0.54]</b>		
Total events	3		18					

Heterogeneity:  $\chi^2 = 1.94$ ,  $df = 1$  ( $P = 0.16\%$ ;  $I^2 = 49\%$ )  
 Test for overall effect  $Z = 3.34$  ( $P = 0.0009$ )

**Risk of bias legend:**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

## Pergunta 4

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para a profilaxia em pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral americana?

#### Anfotericina vs antimoniais pentavalentes para profilaxia em pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral

Figura A3. Cura global

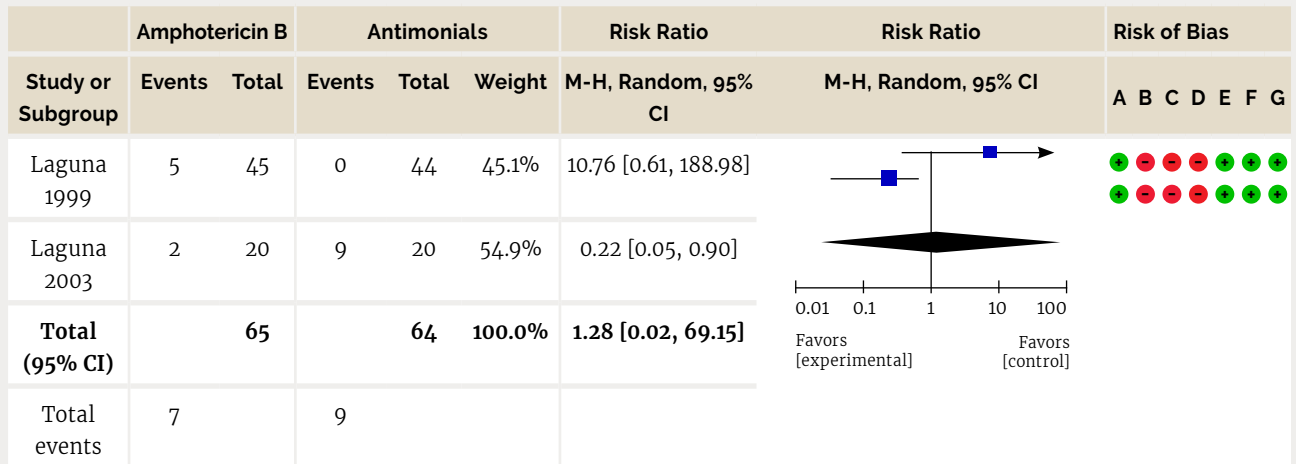
Study or Subgroup	Amphotericin B		Antimonials			Risk Ratio	Risk Ratio	Risk of Bias
	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	A B C D E F G
Laguna 1999	28	45	29	44	86.7%	0.94 [0.69, 1.29]		
Laguna 2003	8	20	7	19	13.3%	1.09 [0.49, 2.41]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>65</b>		<b>63</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.96 [0.72, 1.29]</b>		
Total events	36		36					

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 0.11$ ,  $df = 1$  ( $P = 0.74$ );  $I^2 = 0\%$   
 Test for overall effect  $Z = 0.26$  ( $P = 0.79$ )

**Risk of bias legend:**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura A4. Abandono do tratamento**

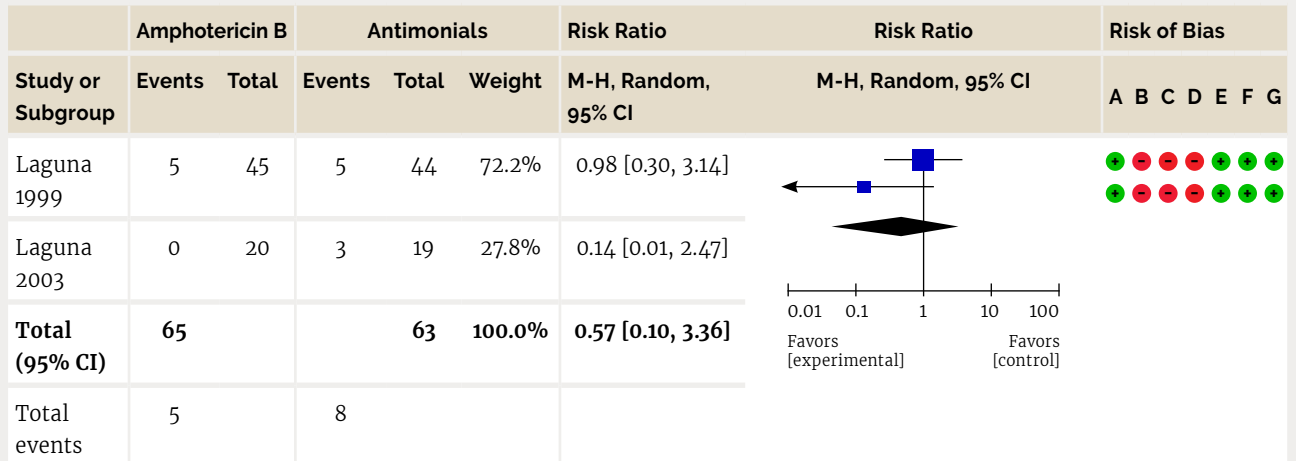


Heterogeneity:  $\tau^2 = 7.04$ ;  $\chi^2 = 6.31$ ;  $df = 1$  ( $P=0.01$ );  $I^2=84\%$   
 Test for overall effect  $Z = 0.12$  ( $P = 0.90$ )

**Risk of bias legend:**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura A5. Morte**

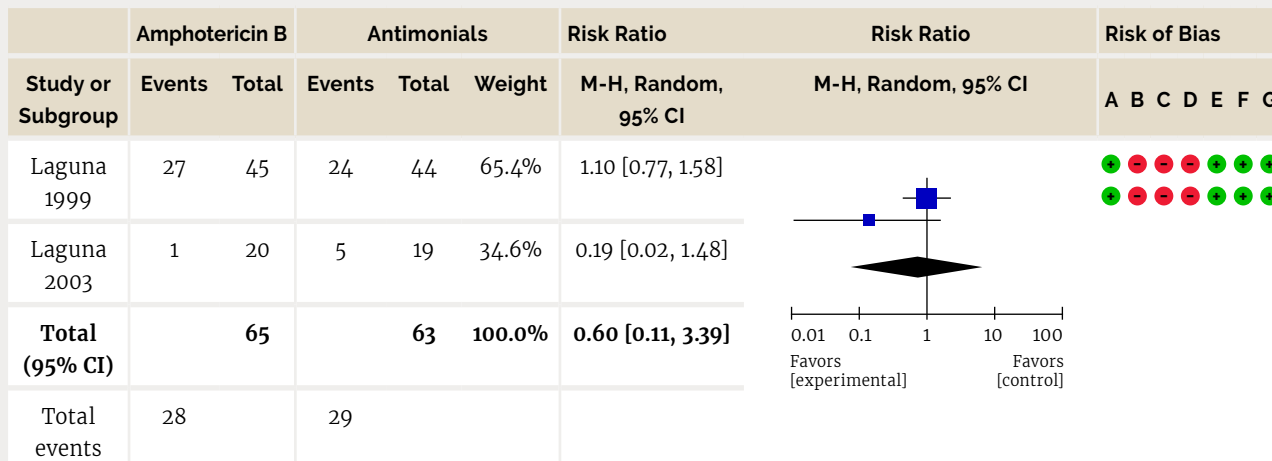


Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.79$ ;  $\chi^2 = 1.62$   $df = 1$  ( $P=0.20$ );  $I^2=38\%$   
 Test for overall effect  $Z = 0.63$  ( $P = 0.53$ )

**Risk of bias legend:**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura A6. Ao menos um efeito colateral**

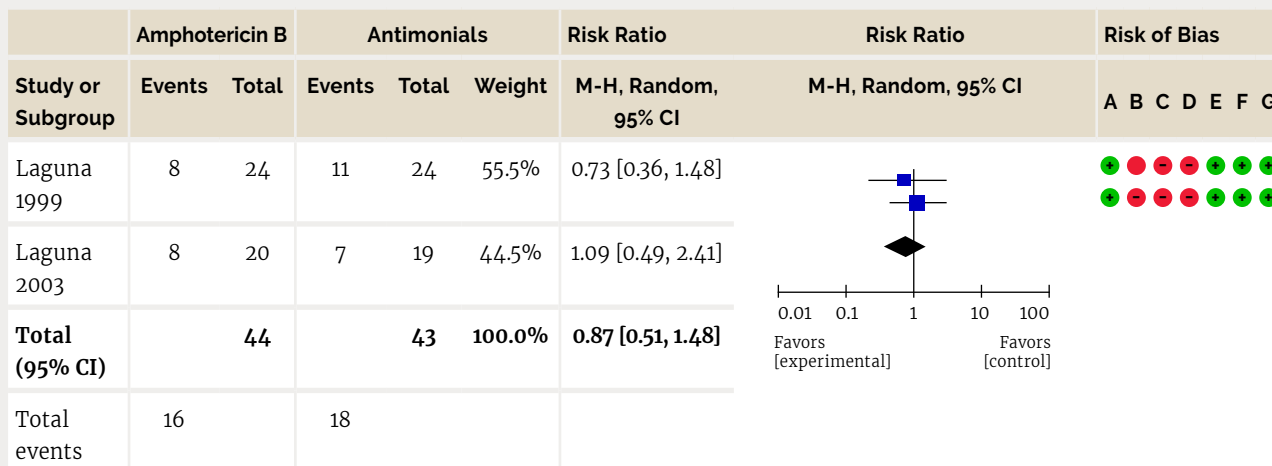


Heterogeneity:  $Tau^2 = 1.16$ ;  $Chi^2 = 3.05$ ;  $df = 1$  ( $P=0.08$ );  $I^2=67\%$   
 Test for overall effect  $Z = 0.58$  ( $P = 0.56$ )

**Risk of bias legend:**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura A7. Recidiva**



Heterogeneity:  $Tau^2 = 0.00$ ;  $Chi^2 = 0.54$ ;  $df = 1$  ( $P=0.46$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect  $Z = 0.52$  ( $P = 0.61$ )

**Risk of bias legend:**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

# Anexo 6

## Perfis de evidência GRADE

### Questão 1

#### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos sistêmicos e locais para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea nas Américas?

**Questão:** Antimoniato intralesional (1, 3 e 5 dias) em comparação com placebo para leishmaniose causada por *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. lainsoni*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação de qualidade				Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato intralesional	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	20/30 (66,7%)	4/30 (13,3%)	RR 5,00 (1,94, 12,89)	533 a mais por 1.000 (de 125 a mais até 1.000 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

#### Explicações

**a.** Não foi realizado cegamento dos funcionários e pacientes na administração da intervenção ou medição dos desfechos. Não foi realizado mascaramento.

**b.** Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia mais tamoxifeno 40 mg/dia) por 20 dias em comparação com antimoniato de meglumina como monoterapia para leishmaniose causada por *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia mais tamoxifeno 40 mg/dia)	Antimoniato de meglumina em monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	15/24 (62,5%)	14/30 (46,7%)	RR 1,33 (0,82, 2,16)	154 a mais por 1.000 (de 84 a menos até 541 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Recidiva (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizado	Não sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	1/12 (8,3%)	2/15 (13,3%)	RR 0,63 (0,06, 6,09)	49 a menos por 1.000 (de 125 a menos até 679 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Baixo poder estatístico do estudo para verificar diferenças entre os grupos.

b. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Antimoniato de meglumina (dose baixa: 5 mg/kg/dia, 20 a 30 dias) em comparação com dose alta (20-30 mg/kg/dia, 20 a 30 dias) para o tratamento da leishmaniose causada por *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane. Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina (dose baixa: 5 mg/kg/dia, 20 a 30 dias)	Dose alta (20-30 mg/kg/dia, 20 a 30 dias)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 12-45 meses)												
2	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Séria <sup>b</sup>	Não é séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	39/44 (88,6%)	35/45 (77,8%)	RR 1,10 (0,77, 1,58)	78 a mais por 1.000 (de 179 a menos até 451 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Efeitos secundários (seguimento: 12-45 meses)												
1	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	6/11 (54,5%)	2/12 (16,7%)	RR 3,27 (0,83, 12,95)	378 a mais por 1.000 (de 28 a menos até 1.000 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

- a. Possível viés de seleção e detecção.
- b. Foi relatada heterogeneidade moderada (I<sup>2</sup>: 47%).
- c. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia) por 20 dias em comparação com placebo para o tratamento de leishmaniose cutânea e mucocutânea causada por *L. braziliensis* e *L. panamensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa por pelo menos 3 meses (acompanhamento: mediana de 1 ano)												
2	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	65/86 (75,6%)	17/71 (23,9%)	RR 4,23 (0,84, 21,38)	773 a mais por 1.000 (de 38 a menos até 1.000 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos (acompanhamento: mediana de 1 ano)												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	53/67 (79,1%)	35/67 (52,2%)	RR 1,51 (1,17, 1,96)	266 a mais por 1.000 (de 89 a mais até 501 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Recidiva (acompanhamento: mediana de 1 ano)												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	2/67 (3,0%)	1/60 (1,7%)	RR 1,79 (0,17, 19,26)	13 a mais por 1.000 (de 14 a menos até 304 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Um estudo incluído (Saenz, 1990) relatou não haver mascaramento ou cegamento do pessoal.

b. Tamanho da amostra não é o ideal para encontrar diferenças.



**Questão:** Antimoniato de meglumina intravenoso mais anti-helmíntico em comparação com antimoniato de meglumina intravenoso mais placebo para leishmaniose causada por *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina intravenoso mais anti-helmíntico	Antimoniato de meglumina intravenoso mais placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 90 dias)												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	17/45 (37,8%)	22/45 (48,9%)	RR 0,77 (0,48, 1,25)	112 a menos por 1.000 (de 254 a menos até 122 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Estibogluconato de sódio 20 mg/kg/dia por 20 dias em comparação com antimoniato de meglumina 20 mg/kg por 20 dias para o tratamento de *L. panamensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Nº de estudos	Avaliação de qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Estibogluconato de sódio 20 mg/kg/dia por 20 dias	Antimoniato de meglumina 20 mg/kg por 20 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b,c</sup>	Nenhuma	52/64 (81,3%)	38/50 (76,0%)	RR 1,07 (0,88, 1,30)	53 a mais por 1.000 (de 91 a menos até 228 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b,c</sup>	Nenhuma	19/30 (63,3%)	15/29 (51,7%)	RR 1,22 (0,78, 1,91)	114 a mais por 1.000 (de 114 a menos até 471 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Recidiva												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b,c</sup>	Nenhuma	20/89 (22,5%)	7/30 (23,3%)	RR 0,96 (0,45, 2,05)	9 a menos por 1.000 (de 254 a menos até 122 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

#### Explicações

- a. Não está claro se houve randomização, cegamento ou mascaramento da medição do desfecho.
- b. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças significativas; intervalo de confiança amplo que excede 25% do estimador.
- c. Não está claro se houve randomização, cegamento, cegamento do pessoal e da medição dos desfechos; foram relatadas perdas de seguimento.

**Questão:** Antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 10 dias em comparação com antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 20 dias para cura completa em menores de idade

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 10 dias	Antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 20 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa em menores de 5 anos												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	1/9 (11,1%)	2/8 (25,0%)	RR 0,44 (0,05, 4,02)	140 a menos por 1.000 (de 238 a menos até 755 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Cura completa, 5 a 15 anos												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	14/21 (66,7%)	15/30 (50,0%)	RR 0,89 (0,59, 1,34)	55 a menos por 1.000 (de 205 a menos até 170 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

**IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo.

**Explicações**

**a.** Não está claro se houve mascaramento; foi relatado viés de atrito devido à falta de dados.

**b.** Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalo de confiança excede 25% do estimador.

**Questão:** 20 mg/kg/dia de antimoniato de meglumina por 10 dias em comparação com 20 mg/kg/dia de antimoniato de meglumina por 20 dias para obter cura por pelo menos 3 meses

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	20 mg/kg/dia de antimoniato de meglumina por 10 dias	20 mg/kg/dia de antimoniato de meglumina por 20 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura												
2	Ensaio randomizado	Não é sério	Séria <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	49/88 (55,7%)	58/89 (65,2%)	RR 0,91 (0,69, 1,21)	59 a menos por 1.000 (de 202 a menos até 137 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

- a. Foi relatada heterogeneidade moderada (I<sup>2</sup>: 50%).
- b. Os intervalos de confiança excedem 25% do estimador.

**Questão:** Antimoniato de meglumina 20 mg/kg/dia por 15 dias em comparação com nenhum tratamento para o manejo de pacientes com *L. panamensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8):CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina 15 mg/kg/dia	Nenhum tratamento	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura em até 3 meses												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	12/33 (36,4%)	0/17 (0,0%)	RR 13,24 (0,83, 210,87)	0 a menos por 1.000 (de 0 a menos até 0 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

- a. Risco de viés de detecção.
- b. Tamanho da amostra não é ideal para observar diferenças; intervalos de confiança excedem o estimador.

**Questão:** Antimoniato de meglumina por 7 dias mais placebo em comparação com antimoniato de meglumina por 20 dias, em dose padrão, mais placebo tópico para pacientes com diagnóstico de *L. braziliensis* e *L. panamensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Delimitação do estudo	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina por 7 dias mais placebo	Placebo tópico	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	16/30 (53,3%)	26/31 (83,9%)	RR 0,64 (0,44, 0,92)	302 a menos por 1.000 (de 470 a menos até 67 a menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Foi relatada ausência de cegamento e não está claro se a medição do desfecho foi mascarada.

b. O intervalo de confiança excede 95% do estimador.

**Questão:** Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia) mais tamoxifeno (40 mg/dia) em comparação com antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia) para o tratamento de leishmaniose por *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia) mais tamoxifeno 40	Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura aos 3 meses												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	8/12 (66,7%)	8/15 (53,3%)	RR 2.25 (1,42, 3,58)	133 a mais por 1.000 (de 176 a menos até 704 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Cura aos 6 meses												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	7/12 (58,3%)	6/15 (40,0%)	RR 1.46 (0,67, 3,19)	184 a mais por 1.000 (de 132 a menos até 876 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Cura (total)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	15/24 (62,5%)	14/30 (46,7%)	RR 1.33 (0,82, 2,16)	154 a mais por 1.000 (de 84 a menos até 541 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Foram relatados vieses relacionados ao tamanho da amostra.

b. Imprecisão muito séria devido ao tamanho de amostra inferior ao ideal para constatar diferenças estatisticamente significativas e intervalos de confiança amplos.

**Questão:** Miltefosina oral (50 mg por 28 dias) em comparação com placebo para leishmaniose causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. mexicana*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Delineamento do estudo	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Miltefosina oral 50 mg por 28 dias	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	60/89 (67,4%)	13/44 (29,5%)	RR 2,25 (1,42, 3,58)	369 a mais por 1.000 (de 124 a mais até 762 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	9/89 (10,1%)	5/44 (11,4%)	RR 0,89 (0,32, 2,50)	12 a menos por 1.000 (de 77 a menos até 170 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Recidiva (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	6/89 (6,7%)	1/44 (2,3%)	RR 2,97 (0,37, 23,89)	45 a mais por 1.000 (de 14 a menos até 520 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Possível viés de seleção devido à falta de mascaramento; randomização não foi descrita. Cegamento não foi descrito. Poder estatístico pequeno.

b. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Miltefosina oral em comparação com antimoniato de meglumina para leishmaniose, por espécie causadora

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Miltefosina oral	Antimoniato de meglumina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: de 6 meses a 12 meses)												
7	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Séria	Não é séria	Não é séria	Nenhuma	271/380 (71,3%)	205/296 (69,3%)	RR 1,05 (0,90, 1,23)	35 a mais por 1.000 (de 69 a menos até 159 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Cura completa em crianças de 2 a 12 anos (seguimento: de 6 meses a 12 meses)												
2	Ensaio randomizados	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	60/77 (77,9%)	45/67 (67,2%)	RR 1,19 (0,98, 1,46)	128 a mais por 1.000 (de 13 a menos até 309 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Efeitos adversos: náusea (seguimento: de 6 meses a 12 meses)												
3	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	92/246 (37,4%)	32/218 (14,7%)	RR 2,45 (1,72, 3,49)	213 a mais por 1.000 (de 106 a mais até 366 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos: vômitos (seguimento: de 6 meses a 12 meses)												
3	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Séria <sup>d</sup>	Não é séria	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	84/246 (34,1%)	19/218 (8,7%)	RR 4,76 (1,82, 12,46)	328 a mais por 1.000 (de 71 a mais até 999 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Velocidade de cicatrização												
1	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b,c</sup>	Nenhuma	31/44 (70,5%)	16/16 (100,0%)	RR 0,72 (0,59, 0,89)	280 a menos por 1.000 (de 410 a menos até 110 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

- a. Alguns estudos incluídos não relataram mascaramento, e podem apresentar viés de detecção devido à falta de cegamento da equipe e dos pacientes.
- b. Tamanho da amostra não é o ideal para encontrar diferenças.
- c. Intervalos de confiança amplos.
- d. Foi relatada heterogeneidade moderada (I<sup>2</sup>: 48%).
- e. Alto risco de vieses de seleção, detecção e desempenho.



**Questão:** Sete doses de pentamidina (2 mg/kg) em comparação com antimoniato de meglumina 20 mg/kg por 20 dias para pacientes com *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Avaliação de qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Impor-tância
	Delinea-mento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sete doses de pentamidina (2 mg/kg)	Antimoniato de meglumina 20 mg/kg por 20 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 4 meses)												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	14/40 (35,0%)	31/40 (77,5%)	RR 0,45 (0,29, 0,71)	426 a menos por 1.000 (de 550 a menos até 225 a menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Cefaleia												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	20/40 (50,0%)	33/40 (82,5%)	RR 0,61 (0,43, 0,85)	322 a menos por 1.000 (de 470 a menos até 124 a menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. O tamanho da amostra não é ideal para observar o efeito esperado. O intervalo de confiança excede 95% do estimador.

**Questão:** Pentamidina intramuscular em comparação com antimoniato de meglumina intramuscular por 20 dias para pacientes com diagnóstico de *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Avaliação de qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pentamidina intramuscular	Antimoniato de meglumina intramuscular 20 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
3	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	71/111 (64,0%)	77/115 (67,0%)	RR 0,95 (0,81, 1,13)	33 a menos por 1.000 (de 127 a menos até 87 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Artralgia												
2	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b,c</sup>	Nenhuma	5/77 (6,5%)	20/79 (25,3%)	RR 0,27 (0,11, 0,69)	185 a menos por 1.000 (de 225 a menos até 78 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

**IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo.

**Explicações**

**a.** Não está claro se foram realizados randomização, mascaramento e cegamento.

**b.** O tamanho da amostra não é o ideal para observar as diferenças esperadas.

c. O intervalo de confiança excede 25% do estimador.

**Questão:** Pentamidina 7 mg/kg em dose única em comparação com três doses de pentamidina para pacientes com *L. guyanensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pentamidina dose única de 7 mg/kg	Pentamidina três doses	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura em até 6 meses												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	24/53 (45,3%)	51/53 (96,2%)	RR 0,47 (0,35, 0,64)	510 a menos por 1.000 (de 625 a menos até 346 a menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Tamanho da amostra não é o ideal para encontrar diferenças. O intervalo de confiança excede 25% do estimador.

**Questão:** Termoterapia em comparação com placebo para pacientes com *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Termoterapia	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura em até 3 meses												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	16/22 (72,7%)	6/22 (27,3%)	RR 2,67 (1,29, 5,53)	455 a mais por 1.000 (de 79 a mais até 1.000 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Não está claro se randomização, mascaramento e cegamento foram realizados para a medição dos desfechos.

b. Tamanho da amostra não é ideal para observar diferenças esperadas; intervalo de confiança excede 25% do estimador.

**Questão:** Termoterapia em comparação com antimoniato de meglumina intramuscular 20 mg/kg por 15 dias para pacientes com diagnóstico de *L. braziliensis* e *L. panamensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Termoterapia	Antimoniato de meglumina 20 mg/kg por 15 dias intramuscular	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>a</sup>	Nenhuma	86/149 (57,7%)	103/143 (72,0%)	RR 0,80 (0,68, 0,95)	144 a menos por 1.000 (de 230 a menos até 36 a menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. O intervalo de confiança excede 25% do estimador.

**Questão:** Paromomicina 15% mais gentamicina 0,5% em comparação com paromomicina 15% tópica como monoterapia para pacientes com *L. panamensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Avaliação de qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Paromomicina 15% mais gentamicina 0,5%	Paromomicina tópica 15% (monoterapia)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (adultos e população pediátrica)												
2	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Muito séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Séria <sup>d</sup>	Nenhuma	164/216 (75,9%)	159/213 (74,6%)	RR 1,19 (0,74, 1,91)	142 a mais por 1.000 (de 194 a menos até 679 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Cura em crianças menores de 12 anos												
1	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>d,e</sup>	Nenhuma	48/61 (78,7%)	42/46 (91,3%)	RR 0,86 (0,74, 1,01)	128 a menos por 1.000 (de 237 a menos até 9 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Cura em crianças de 12 a 17 anos												
1	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>d,e</sup>	Nenhuma	31/35 (88,6%)	32/42 (76,2%)	RR 1,16 (0,95, 1,43)	122 a mais por 1.000 (de 38 a menos até 328 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

- a. Não está claro se foi realizado mascaramento ou cegamento para medição de desfechos.
- b. Foi relatada elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup>: 72%).
- c. Os dados incluem a população pediátrica e adulta.
- d. Os intervalos de confiança excedem 25% do estimador.
- e. O tamanho da amostra não nos permite ver o efeito.

**Questão:** Paromomicina tópica por 20 dias em comparação com placebo para pacientes com diagnóstico de *L. panamensis* e *L. mexicana*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Paromomicina tópica por 20 dias	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	31/38 (81,6%)	13/38 (34,2%)	RR 2,38 (1,50, 3,80)	472 a mais por 1.000 (de 171 a mais até 958 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. O tamanho da amostra não é ideal para observar as diferenças esperadas. O intervalo de confiança excede 25% do estimador.

**Questão:** Pentoxifilina oral (1.200 mg/dia) mais antimoniato de meglumina em comparação com antimoniato de meglumina 20 mg/kg mais placebo para pacientes com *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pentoxifilina oral (1.200 mg/dia) mais antimoniato de meglumina	Antimoniato de meglumina 20 mg/kg mais placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	22/34 (64,7%)	27/36 (75,0%)	RR 0,86 (0,63, 1,18)	105 a menos por 1.000 (de 277 a menos até 135 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Tamanho da amostra não é o ideal para encontrar diferenças. O intervalo de confiança excede 25% do estimador.

## Questão2

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa nas Américas?

**Questão:** Antimoniato de meglumina (14 mg/kg/dia) em comparação ao antimoniato de meglumina (28 mg/kg/dia) para leishmaniose cutânea ou mucocutânea

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Delimitação do estudo	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoniato de meglumina 14 mg/kg/dia	Antimoniato de meglumina 28 mg/kg/dia	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 1 ano)												
1	Ensaio randomizado	Não é sério	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>a</sup>	Nenhuma	4/10 (40,0%)	4/7 (57,1%)	RR 1,43 (0,53, 3,86)	246 a mais por 1.000 (de 269 a menos até 1.000 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

#### Explicações

a. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Estibogluconato de sódio por 28 dias em comparação com estibogluconato de sódio por 40 dias para leishmaniose mucosa ou mucocutânea

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Impor-tância
Nº de estudos	Delinea-mento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Estibogluconato de sódio por 28 dias	Estibogluconato de sódio por 40 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 1 ano)												
1	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	12/20 (60,0%)	10/20 (50,0%)	RR 0,83 (0,47, 1,47)	85 a menos por 1.000 (de 265 a menos até 235 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

**Explicações**

- a. O estudo não apresenta poder estatístico suficiente; não foi realizada análise por intenção de tratar.
- b. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Pentoxifilina oral com estibogluconato de sódio em comparação com estibogluconato de sódio como monoterapia para leishmaniose mucosa por *L. braziliensis*

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Impor-tância
Nº de estudos	Delinea-mento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Estibogluconato de sódio por 28 dias	Estibogluconato de sódio por 40 dias	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura de <i>L. braziliensis</i> em 4 meses (seguimento: 6 meses)												
1	Ensaio randomizados	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	11/11 (100,0%)	7/12 (58,3%)	RR 1,66 (1,03, 2,69)	385 a mais por 1.000 (de 18 a mais até 986 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

- a. Não há menção alguma de como a ocultação foi realizada.
- b. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.



**Questão:** Alopurinol mais estibogluconato de sódio intravenoso em comparação com estibogluconato de sódio intravenoso como monoterapia para leishmaniose mucosa ou mucocutânea

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alopurinol com estibogluconato de sódio intravenoso	Estibogluconato de sódio intravenoso	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	14/10 (140,0%)	23/41 (56,1%)	RR 0,62 (0,38, 1,03)	213 a menos por 1.000 (de 348 a menos até 17 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Explicações**

a. Estudo aberto.

b. Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Miltefosina oral em comparação com antimoniato de meglumina para leishmaniose mucosa ou mucocutânea

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Avaliação de qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Impor- tância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Miltefosina oral	Antimoniato de meglumina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa												
2	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	-/20	-/20	RR 1,04 (0,81, 1,34)	0 a menos por 1.000 (de 0 a menos até 0 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	-/10	-/10	RR 2,97 (1,05, 8,38)	0 a menos por 1.000 (de 0 a menos até 0 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

**IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo.

**Explicações**

**a.** Não houve cegamento; não houve análise por intenção de tratar.

**b.** Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Pentoxifilina oral 400 mg três vezes ao dia por 30 dias mais estibogluconato de sódio em comparação com SSG como monoterapia para leishmaniose mucosa ou mucocutânea

**Bibliografia:** Pinart M, Rueda J-R, Romero GAS, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, Reveiz L, Elias VM, Tweed A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8): CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.

Nº de estudos	Delimitação do estudo	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pentoxifilina oral 400 mg três vezes ao dia por 30 dias mais estibogluconato de sódio	Estibogluconato de sódio	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura completa (seguimento: 4 meses)												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	11/11 (100,0%)	7/12 (58,3%)	RR 1,66 (1,03, 2,69)	385 a mais por 1.000 (de 18 a mais até 986 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Melhora em 4 meses												
1	Ensaio randomizado	Sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	11	12	-	DM: 62 a menos (121,92 a menos contra 2,08 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

**DM:** diferença das médias; **IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo.

**Explicações**

**a.** A espécie de *Leishmania* não foi especificada e nenhum cálculo amostral foi realizado.

**b.** Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

### Questão 3

## Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes não imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

**Questão:** Anfotericina B em comparação com antimoniais para leishmaniose visceral na população pediátrica

**Bibliografia:** Borges MM, da Silva Pranchevicius MC, Noronha EF, Romero GAS, Carranza-Tamayo CO. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: An open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2017;50(1):67-74.

Nº de estudos	Avaliação de qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anfotericina B	Antimoniais	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura aos 6 meses												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b,c</sup>	Nenhuma	95/109 (87,2%)	86/111 (77,5%)	RR 1,00 (0,91, 1,10)	93 a mais por 1.000 (de 8 a menos até 209 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Descontinuação por efeitos colaterais												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Nenhuma	2/50 (4,0%)	3/51 (5,9%)	RR 0,68 (0,12, 3,90)	19 a menos por 1.000 (de 52 a menos até 171 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA
Recidiva em 180 dias												
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	1/50 (2,0%)	0/51 (0,0%)	RR 7,54 (0,15, 378)	0 a menos por 1.000 (de 0 a menos até 0 a menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

#### Explicações

- a. Vieses de seleção, detecção, atrito; poder estatístico insuficiente para constatar diferenças.
- b. Tamanho amostral pequeno.
- c. Intervalos de confiança amplos, que excedem 25% do estimador.

**Questão:** Miltefosina oral para leishmaniose visceral

**Bibliografia:** Carnielli JBT, Monti-Rocha R, Costa DL, Molina Sesana A, Pansini LNN, Segatto M, Mottram JC, Costa CHN, Carvalho SFG, Dietze R. Natural resistance of *Leishmania infantum* to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Oct;101(4):789-794. doi: 10.4269/ajtmh.18-0949. PMID: 31436148; PMCID: PMC6779219.

Avaliação de qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Porcentagem de pacientes livres de eventos de leishmaniose visceral (seguimento: 1 ano).									
1	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	A cura definitiva foi avaliada aos 6 meses de seguimento. Constatou-se uma taxa de cura de 42% (14 pacientes) com 28 dias de tratamento e 68% (28 pacientes) com 42 dias de tratamento.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos									
1	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Não é séria	Muito séria <sup>b</sup>	Nenhuma	Nenhum evento adverso ocorreu.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança.

**Explicações**

**a.** Viés de seleção e detecção devido à falta de cegamento; o tamanho amostral esperado não foi atingido.

**b.** Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.

## Questão 4

### Qual a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos farmacológicos para o manejo de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

**Questão:** Anfotericina B lipossomal comparada com antimoniais para o tratamento de leishmaniose visceral em pacientes coinfectados com HIV

**Bibliografia:** Metanálise disponível nas figuras A3, A4, A5, A6 e A7.

Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. Ann Trop Med Parasitol. 2003; 97 (Suppl 1).

Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS. 1999 Jun.18;13(9):1063-9. doi: 10.1097/00002030-199906180-00009. PMID: 10397536.

Nº de estudos	Avaliação de qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anfotericina B lipossomal	Antimoniais	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cura global em pelo menos um ano												
2	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	36/65 (55,4%)	36/63 (57,1%)	RR 0,96 (0,72, 1,29)	23 a menos por 1.000 (de 160 a menos até 166 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Abandono do tratamento												
2	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Muito séria <sup>d</sup>	Séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	7/65 (10,8%)	9/64 (14,1%)	RR 1,28 (0,02, 69,15)	39 a mais por 1.000 (de 138 a menos até 1.000 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Morte												
2	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	5/65 (7,7%)	8/63 (12,7%)	RR 0,57 (0,10, 3,36)	55 a menos por 1.000 (de 114 a menos até 300 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

Ao menos um efeito colateral												
2	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	28/65 (43,1%)	29/63 (46,0%)	RR 0,60 (0,11, 3,39)	184 a menos por 1.000 (de 410 a menos até 1.000 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Recidiva												
2	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Séria <sup>c</sup>	Nenhuma	16/44 (36,4%)	18/43 (41,9%)	RR 0,87 (0,51, 1,48)	54 a menos por 1.000 (de 205 a menos até 201 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

**IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo.

#### Explicações

- a.** Viés de seleção e detecção devido à falta de cegamento e mascaramento.
- b.** O estudo foi realizado na Espanha. Porém, o GDD considera que os resultados podem ser extrapolados para a leishmaniose visceral na América Latina.
- c.** Tamanho da amostra não é ideal para encontrar diferenças; intervalos de confiança amplos que excedem 25% do estimador.
- d.** I<sup>2</sup> de 84% foi relatada.
- e.** I<sup>2</sup> de 67% foi relatada.

## Questão 5

### Qual a eficácia e segurança da profilaxia secundária para o manejo de pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral nas Américas?

**Questão:** Anfotericina B em comparação com nenhum tratamento para profilaxia secundária da população infectada com HIV e leishmaniose visceral

**Bibliografia:** López-Vélez R, Videla S, Márquez M, Boix V, Jiménez-Mejías ME, Górgolas M, Arribas JR, Salas A, Laguna F, Sust M, Cañavate C, Alvar J; Spanish HIV-Leishmania Study Group. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Mar;53(3):540-3. doi: 10.1093/jac/dkh084. Epub, 22 de enero del 2004. PMID: 14739148.

Avaliação de qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Porcentagem de pacientes livres de eventos de leishmaniose visceral (seguimento: 1 ano).									
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Muito séria <sup>c</sup>	Nenhuma	50% dos participantes permaneceram livres de eventos de leishmaniose visceral no seguimento de 1 ano (IC 95% [15,7, 84,3]) no grupo da anfotericina, contra 22,2% no grupo não tratado (IC 95% [2,8, 60]) (p = 0,141)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos									
1	Ensaio randomizado	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Muito séria <sup>c</sup>	Nenhuma	O grupo anfotericina apresentou mais efeitos colaterais leves (88%), que foram tolerados pelos participantes, em comparação com o grupo controle (33%) (p = 0,0032)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança.

#### Explicações

- a. Viés de seleção e detecção devido à falta de cegamento. O tamanho amostral esperado não foi atingido.
- b. O estudo foi realizado na Espanha.
- c. Tamanho amostral pequeno demais para observar diferenças.



**Questão:** Anfotericina B lipossomal em comparação com nenhum tratamento para profilaxia secundária da população infectada com HIV e leishmaniose visceral

**Bibliografia:** Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, Carrio J, Diaz M, Villar del Saz S, Fisa R, López-Chejade P, Ocaña I, Pahissa A. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(4):837–42. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm294>.

Avaliação de qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Probabilidade de permanecer livre de recidiva									
1	Estudo observacional	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Muito séria <sup>c</sup>	Nenhuma	89,7% (IC 95% [76,2, 100]) aos 6 meses, 79,1% (IC 95% [61, 97,2]) aos 12 meses e 55% (IC 95% [30,5, 81,3]) aos 24–36 meses	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA
Efeitos adversos									
1	Ensaio randomizados	Muito sério <sup>a</sup>	Não é séria	Séria <sup>b</sup>	Muito séria <sup>c</sup>	Nenhuma	20% dos pacientes apresentavam comprometimento moderado da função renal, sem necessidade de modificação do tratamento	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança.

**Explicações**

- a. Viés de seleção, ausência de controle de fatores de confusão, viés de detecção.
- b. O estudo foi realizado na Espanha.
- c. Tamanho amostral pequeno demais para observar diferenças.





As leishmanioses são doenças infecciosas negligenciadas de grande importância na Região das Américas devido à sua morbimortalidade e ampla distribuição geográfica. Das três principais formas clínicas, a cutânea é a mais frequente, e a visceral, a mais grave, podendo causar a morte em até 90% das pessoas não tratadas.

Em 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) desenvolveu recomendações para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas, utilizando a metodologia de recomendação, avaliação, desenvolvimento e avaliação (GRADE, na sigla em inglês). No entanto, diante das evidências acumuladas desde então, tornou-se necessário revisar essas recomendações. Esta segunda edição apresenta as recomendações atualizadas sobre o tratamento das leishmanioses e descreve em detalhes os esquemas terapêuticos e os critérios de indicação de tratamento no contexto regional.

Estas diretrizes apresentam modificações substanciais em relação à primeira edição. No caso da leishmaniose cutânea, retirou-se o cetoconazol das opções terapêuticas, o número de espécies de *Leishmania* para as quais há evidência robusta da eficácia da miltefosina aumentou de duas para quatro e a recomendação de administrar antimoniais intralesionais agora é forte. Em relação à leishmaniose mucosa, incluiu-se uma forte recomendação para o uso de antimoniais pentavalentes com ou sem pentoxifilina oral. Para a leishmaniose visceral, a recomendação antes forte sobre o uso de antimoniais pentavalentes e anfotericina B desoxicolato agora é condicional. Também há fortes evidências contra o uso de miltefosina em pacientes com leishmaniose causada por *Leishmania infantum*. Outras mudanças importantes são o desdobramento das recomendações dependendo da faixa etária do paciente (adulta ou pediátrica), a inclusão das espécies de *Leishmania* e, no caso de pacientes imunocomprometidos, uma nova recomendação forte contra o uso de antimoniais pentavalentes.

**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRIÇÃO REGIONAL PARA AS Américas