

PROPOSTA DE ELABORAÇÃO PROTOCOLO
CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESCOPO

Leishmaniose Tegumentar

Julho/2016



protocolo





Este documento é a primeira etapa no processo de elaboração de um protocolo clínico baseado em evidências científicas e tratará de identificar os aspectos mais importantes a serem abordados no futuro PCDT sendo a base para a estruturação das perguntas clínicas que serão objeto de busca na literatura científica. Não se configura, portanto, em recomendações assistenciais ou diagnósticas para a Leishmaniose Tegumentar.



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração,



avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.



APRESENTAÇÃO

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) é responsável pela normatização técnica e pela participação na formulação de políticas, diretrizes e prioridades em Vigilância em Saúde no âmbito nacional, conforme Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013, que regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. No organograma interno da SVS/MS, a Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT), inserida no Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (DEVIT), é quem está diretamente responsável pelas atribuições listadas na Portaria citada relativas às doenças transmissíveis, como a leishmaniose tegumentar (LT).

As normatizações técnicas publicadas pelo MS especificamente sobre o agravo para embasar os profissionais de saúde no manejo dos pacientes e na vigilância dos casos humanos são os que seguem: Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (que está na fase final de revisão); Guia de Vigilância em Saúde 2014; Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana – Diagnóstico Clínico e Diferencial; Manual de recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV e Caderno de Atenção Básica. Todos esses materiais estão disponíveis na página eletrônica do MS (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/725-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-tegumentar-americana-lta/l2-leishmaniose-tegumentar-americana-lta/13477-publicacoes-leishmaniose-tegumentar>). Dessa forma, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) será uma inovação para a área.

A constituição e revisão dos materiais publicados pelo MS são resultado de discussões com o grupo de especialistas. Os critérios utilizados pelo grupo para as recomendações clínicoterapêuticas baseiam-se nas evidências dos estudos clínicos realizados no Brasil e nas Américas (OPS, 2013), nas diferenças regionais – levando-se em consideração as espécies de *Leishmania* circulantes e a resposta ao tratamento – e na disponibilidade de insumos a serem utilizados no Sistema Único de Saúde (SUS).



Embora as normatizações técnicas da SVS sejam elaboradas considerando evidências científicas, o processo de construção ocorre parcialmente de forma sistemática. Dessa forma, a CGDT considera como importante e prioritária a construção de um PCDT para a LT, que é pautado na Prática Baseada em Evidências, para uso pelos gestores e pelos profissionais que lidam diretamente com a assistência aos pacientes. A elaboração de um PCDT com base nessa prática visa à melhoria do cuidado, por meio da identificação e promoção de estratégias que funcionem e eliminação das ineficientes ou prejudiciais, além da minimização da lacuna existente entre a geração da evidência e sua aplicação no cuidado ao paciente (Santos et.al., 2007). A metodologia é sistemática e resulta em um documento objetivo, transparente, imparcial, de fácil e constante revisão e com maior visibilidade, além de ser publicado por meio de Portaria, o que assegura a forma legal ao documento.

Considerando a importância da constituição do PCDT no rol dos instrumentos que embasarão os profissionais de saúde sobre o manejo dos pacientes com a doença, no dia 14 de janeiro de 2016 o grupo técnico das Leishmanioses (CGDT/DEVIT/SVS/MS) reuniu-se com representantes do DGITS/SCTIE/MS e DAF/SCTIE/MS para manifestar o seu interesse na construção de um PCDT para a LT e discutir o passo a passo para a sua constituição. Na reunião foram esclarecidas as dúvidas sobre o tema e demonstrada a importância da construção deste instrumento para o manejo dos pacientes com a doença.

Este documento é a primeira etapa no processo de elaboração de um protocolo clínico baseado em evidências científicas e tratará de identificar os aspectos mais importantes a serem abordados no futuro PCDT sendo a base para a estruturação das perguntas clínicas que serão objeto de busca na literatura científica..

INTRODUÇÃO

A LT é uma doença com ampla distribuição geográfica e apresenta diversidade clínica e epidemiológica, envolvendo várias espécies de vetores flebotomíneos proximamente associadas com diferentes parasitos do gênero *Leishmania* e hospedeiros reservatórios, que propiciam ciclos de transmissão distintos e complexos (Britto et al, 2014).



Características da doença:

É uma doença infecciosa, com baixa letalidade, não contagiosa, causada por protozoário do gênero *Leishmania*, tendo como principais espécies no Brasil a *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis*. A transmissão é vetorial, pela picada de insetos denominados flebotomíneos, pertencentes ao gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros. Já foram registradas, como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais, algumas espécies de roedores, marsupiais, edentados e canídeos silvestres (Brasil, 2007).

No Brasil, é uma doença de notificação compulsória, de periodicidade semanal, conforme Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, que define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. A doença merece importante atenção dos profissionais e gestores da saúde, especialmente devido a sua alta magnitude e transcendência, por causar formas graves ocasionando incapacidades e mutilações. (BRASIL, 2007; OMS, 2010).

As características clínicas da LT tendem a apresentar variações entre as regiões e dentro de uma mesma região, dependendo da espécie do parasito ou do tipo de ciclo zoonótico em questão, do estado imunológico do paciente e do condicionamento genético da resposta do paciente (OMS, 2010).

A LT pode se apresentar nas seguintes formas clínicas: cutânea (LC), disseminada (LD), mucosa (LM) e difusa (LCD). A forma cutânea é a apresentação mais comum de leishmaniose, responsável por mais de 90% dos casos do Brasil. Dos casos notificados, 3% a 6% apresentam a LM, no entanto, em alguns municípios endêmicos, essa proporção pode ser superior a 25% (Brasil, 2016). Esta forma clínica é causada principalmente pela *L. (V.) braziliensis*. Já a LCD é rara e seu agente causador conhecido é a *L. (V.) amazonensis* (Brasil, 2007).



Dados epidemiológicos da LT no Brasil:

Conforme Organização Mundial da Saúde (OMS), nas Américas, no período de 2012 a 2014, registrou-se, em média, 51.092 casos novos de LT. Entretanto, mais de 80% dos casos estão em quatro países: Brasil (40%), Colômbia (20%), Peru (16%) e Nicarágua (5%) (SisLeish/OPS/OMS, 2015).

O Brasil é o terceiro país com o maior número de casos novos registrados no mundo, com uma média anual de aproximadamente 21.000 casos no período de 2009 a 2013, 10% dos casos registrados no mundo, superado apenas por Síria e Afeganistão (WHO, 2016). A doença atinge todas as Unidades Federativas do Brasil. Em 2014 foram notificados 20.418 casos novos (Brasil, 2016). Além do grande número de casos da doença, sua importância também é devida ao risco de ocorrência de deformidades nos indivíduos acometidos e pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, e pelo risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis.

A partir dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foi verificado que no período de 2007 a 2014, no Brasil, registrou-se um total de 996 óbitos de pacientes com LT (média anual de 124,5 óbitos) e uma letalidade total acumulada de 0,55% (0,09% por LT e 0,46 por outras causas). Desse total de óbitos, 155 (15,56%) foram por LT e 841 (84,44%) registrados como por outras causas.

Manejo do paciente:

O principal objetivo do Programa de Vigilância da LT do Ministério da Saúde (PV-LT/MS) é diagnosticar e tratar de forma oportuna os pacientes detectados, visando reduzir as deformidades provocadas pela doença (Brasil, 2007).

Para o início do tratamento, é necessária a confirmação do diagnóstico com base em critérios clínicos e laboratoriais, ou, quando esse último não for possível, em critérios clínicos e epidemiológicos. O tratamento deve ser conduzido sob a responsabilidade do médico, com participação efetiva dos demais profissionais da equipe de saúde, após avaliação de possíveis contraindicações, desde que assegurada a monitorização de efeitos adversos do tratamento (BRASIL, 2007). Pode ser realizado em centros de nível de atendimento primário, secundário ou terciário, dependendo da



condição clínica do paciente, do tratamento indicado e da gravidade do quadro da LT. A LCD, LD e a LM, preferencialmente, devem ser tratadas em centros de referência.

As drogas atualmente preconizadas pelo MS para o tratamento da LT são as seguintes: antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e anfotericina B (desoxicolato e lipossomal), todas de uso sistêmico (BRASIL, 2007). Além dessas drogas, recentemente foi incorporada a pentoxifilina como opção terapêutica para os casos de LM, em associação ao antimoniato, conforme Portaria n° 67, de 19 de novembro de 2015, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

Atualmente, no Brasil, a droga de primeira escolha para o tratamento da LT é o antimoniato de meglumina. Ela é considerada eficaz, apesar da toxicidade e queixas de desconforto na administração. Outras drogas têm sido usadas no tratamento da LT, mas na maioria dos casos são consideradas de segunda escolha (Schubach et al, 2014).

Todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento desta doença são de uso exclusivamente parenteral, além de apresentarem como fatores limitantes a necessidade de acompanhamento especializado (por exemplo, durante o uso do antimoniato, pois esta droga pode causar disfunção renal, hepática, pancreática ou cardíaca) e a hospitalização com controle laboratorial rigoroso, como as toxicidades cardíaca e renal associadas à anfotericina B e a ocorrência de hipoglicemia e hipotensão relacionada à utilização do isetionato de pentamidina, podendo desencadear diabetes insulínica dependente (Brasil, 2007).

Outro medicamento existente para o tratamento da LT e ainda não disponibilizado pelo MS é a miltefosina (hexadecilfosfolina). Experiências do Velho Mundo indicam taxas de cura superiores aos antimoniais, porém, essas evidências foram embasadas em estudos com um pequeno número de participantes e com espécies de Leishmanias não circulantes nesta Região. No continente americano, os ensaios clínicos realizados com miltefosina comparados ao antimoniato de meglumina no Brasil e Colômbia para *L. braziliensis* mostram resultados distintos com eficácias variando entre 58,9% e 75% (Machado et al, 2010 e Velez et al, 2010). A meta-análise de ambos estudos mostrou que não há diferença significativa entre os grupos (Revez,



2013). Quanto à *L. guyanensis*, estudos realizados em pacientes com LC em Brasil e Colombia mostram que a miltefosina é mais eficaz que o antimoniato, com resultados superiores (Revez, et al 2013; OPS, 2013).

Tem-se conhecimento de outros medicamentos que também são utilizados como alternativas para casos refratários ou com contraindicação aos esquemas tradicionais. Embora tais indicações façam sentido, não foram documentadas por ensaios clínicos controlados que possam respaldar sua recomendação. Entre elas podemos citar: antimoniato de meglumina em doses baixas, associação do antimoniato de meglumina + alopurinol, antimoniato de meglumina + sulfato de aminosidina, antimoniato de meglumina + sulfato de paramomicina, antimoniato de meglumina + imunoterápicos (IFN - γ ou GMC-SF e alopurinol) (BRASIL, 2007).

Na evolução da doença, podem surgir intercorrências que exigem cuidados, tais como infecção secundária das úlceras; eczema de contato ao redor da lesão; sialorreia e dificuldade na deglutição, levando à desnutrição; obstrução da passagem do ar, causada pelo edema ou pela cicatriz retrátil, obrigando a realização de traqueostomia de urgência; miíase. A conduta recomendada, se possível, é fazer o exame bacterioscópico e a cultura. Após, estabelecer tratamento à base de antibióticos indicados para tais agentes (BRASIL, 2007). É de extrema importância o acompanhamento e o monitoramento dos pacientes, mesmo após o fim do tratamento, para se evitar desfechos fatais, como já relatados na literatura.

Conforme Manual de Vigilância da LT, o caso suspeito da doença deve ser submetido à investigação clínica e epidemiológica e aos métodos auxiliares de diagnóstico. Caso seja confirmado, inicia-se a investigação epidemiológica e o tratamento preconizado, acompanhando-se, mensalmente, para avaliação da cura clínica, durante os primeiros três meses após a cura clínica no caso de pacientes não coinfectados pelo vírus HIV e por seis meses no caso de pacientes coinfectados. Além disso, deve-se continuar o acompanhamento do paciente durante 6 a 12 meses, após o término do tratamento, visando avaliar a possibilidade de ocorrência de recidiva (BRASIL, 2007).



Em relação aos diagnósticos laboratoriais, as opções recomendadas atualmente são as que seguem: pesquisa direta (demonstração direta do parasito; meios de cultura; isolamentos in vivo ou PCR), Intradermorreação de Montenegro (IDRM), histopatológico e testes sorológicos (Ensaio Imunoenzimático – ELISA, Imunofluorescência Indireta - IFI). Eventualmente o diagnóstico pode ser realizado pela prova terapêutica. Deve-se atentar que a IFI não deve ser utilizada como critério para diagnóstico da LT (BRASIL, 2007). Recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico, antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior (BRASIL, 2014).

Porfirio-Passos et al (2012) também cita outras opções de testes sorológicos, como Teste de Aglutinação Direta (DAT), Immunoblotting ou Western Blot (WB) e Citometria de Fluxo, entretanto, a sorologia não é indicada como critério isolado de cura ou de previsão de recorrência e nesses casos a presença ou ausência de lesões tegumentares em atividade é o critério decisivo (BRASIL, 2007).

Vigilância e controle da LT:

Em virtude das suas características epidemiológicas (na sua maioria, áreas de transmissão silvestre-intraflorestal), o combate aos vetores e reservatórios silvestres não é recomendado, por isso os cuidados individuais, como uso de repelentes e proteção por roupa e, sobretudo, atentar para lesões de pele compatíveis com LT são indicados como medidas preventivas (Marzochi et al, 2014).

No Brasil, a LT apresenta diferentes padrões de transmissão e um conhecimento ainda limitado sobre alguns aspectos, o que a torna de difícil controle. Por isso, a vigilância e monitoramento em unidades territoriais, a realização de ações voltadas para o diagnóstico e tratamento oportuno dos casos detectados e estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas a cada padrão de transmissão, devem ser realizadas (Brasil, 2007).



OBJETIVO

Estabelecer diretrizes para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos acometidos por leishmaniose Tegumentar.

POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2), com diagnóstico laboratorial confirmado. Para a busca de melhores opções diagnósticas, deve-se considerar a população-alvo todos os indivíduos suspeitos de leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2).

Subgrupos específicos

Pacientes idosos, os com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, coinfectados pelo HIV/Aids e os transplantados renais por estarem mais propensos a apresentarem reações adversas graves ao uso dos medicamentos disponíveis.

Classificação Estatística Internacional e Problemas Relacionados à Saúde (CID):

CID B10 55.1: Leishmaniose Cutânea

CID B10 55.2: Leishmaniose Cutaneomucosa.

ABORDAGENS INCLUÍDAS

O protocolo de manejo da LT está em processo final de revisão. Os critérios que estão sendo utilizados pelo grupo revisor para as recomendações clínicoterapêuticas baseiam-se nas evidências dos estudos clínicos realizados no Brasil e nas Américas (OPS, 2013), nas diferenças regionais – levando-se em consideração as espécies de *Leishmania* circulantes e a resposta ao tratamento – e na disponibilidade atual de insumos a serem utilizados no Sistema Único de Saúde (SUS).

A seguir estão descritas as intervenções em saúde que **serão objeto de avaliação da literatura científica** e sobre as quais serão formuladas as recomendações do PCDT.



Diagnóstico:

1.1 Método Parasitológico Direto

1.2 Cultivo para Isolamento de *Leishmania*²

1.3 Método de Reação de Hipersensibilidade tardia

1.3.1 Intradermorreação (IDR)

1.4 Exames Moleculares

1.4.1 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)²

1.5 Testes Sorológicos

1.5.1 Teste de Aglutinação Direta (DAT)²

1.5.2 Imunofluorescência Indireta (IFI)²

1.5.3 Elisa Indireto (Imunoensaio Enzimático)²

1.5.4 Immunoblotting ou Western Blot (Wb)²

1.5.5 Citometria de Fluxo²

1.5.6 *Leishmania* OligoC-Test²

1.5.7 Teste rápido de imunocromatográfico²

2. Tratamento farmacológico sistêmico ou local:

2.1 N° DCB – 00585: Alopurinol²

2.2 N° DCB – 00786: Anfotericina B

2.3 N° DCB – 05587: Antimoniato de meglumina

2.4 N° DCB – 01956: Cetoconazol²

2.5 N° DCB – 04109: Fluconazol²

2.6 N° DCB – 06928: Isetionato de pentamidina

2.7 N° DCB – 05965: Miltefosina^{1, 2}

2.8 N° DCB – 06955: Pentoxifilina

2.9 N° DCB – 06857: Sulfato de paromomicina²



3. Tratamento não farmacológico

3.1 Termoterapia²

4. Tratamento de suporte:

4.1 Uso de antibióticos

5. Nível de atenção para tratamento e acompanhamento dos pacientes:

5.1 Ambulatorial básica

5.2 Ambulatorial média complexidade

5.3 Ambulatorial alta complexidade

5.4 Hospitalar média complexidade

5.5 Hospitalar alta complexidade

¹Miltefosina não tem registro no Brasil, mas em 2010 foi aprovada a sua incorporação pela antiga Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC/MS).

²Tecnologia não incorporada no SUS para o o manejo de pacientes com a leishmaniose tegumentar.



PERGUNTAS DE PESQUISA

- Diagnósticos disponíveis para a identificação de pacientes com a LT:

Pergunta 1: Em indivíduos com suspeita clínica de leishmaniose cutânea (localizada, disseminada e difusa) qual é a acurácia, confiabilidade e custo-efetividade dos métodos diagnósticos citados abaixo?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com suspeita de leishmaniose tegumentar cutânea (CID B10 55.1).
Intervenção	Método Parasitológico Direto; Cultivo para Isolamento de Leishmania; Intradermorreação (IDR); Reação em Cadeia da Polimerase (PCR); Testes Sorológicos [Teste de Aglutinação Direta (DAT), Imunofluorescência Indireta (IFI), Elisa Indireto (Imunoensaio Enzimático), Immunoblotting ou Western Blot (Wb), Citometria de Fluxo], <i>Leishmania</i> OligoC-Test, Teste rápido imunocromatográfico.
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Desfecho primário: Acurácia (sensibilidade e especificidade). Desfecho secundário: reprodutibilidade, operacionalidade, nível de atenção que a técnica deve ser oferecida e custo-efetividade

Pergunta 2: Em indivíduos com suspeita clínica de leishmaniose mucosa qual é a acurácia, confiabilidade e custo-efetividade dos métodos diagnósticos citados abaixo?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com suspeita de leishmaniose tegumentar mucosa (CID B10 55.2).
Intervenção	Método Parasitológico Direto; Cultivo para Isolamento de Leishmania; Intradermorreação (IDR); Reação em Cadeia da Polimerase (PCR); Testes Sorológicos [Teste de Aglutinação Direta (DAT), Imunofluorescência Indireta (IFI), Elisa Indireto (Imunoensaio Enzimático), Immunoblotting ou Western Blot (Wb), Citometria de Fluxo], <i>Leishmania</i> OligoC-Test, Teste rápido de imunocromatográfico.
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Desfecho primário: Acurácia (sensibilidade e especificidade). Desfecho secundário: reprodutibilidade, operacionalidade, nível de atenção que a técnica deve ser oferecida e custo-efetividade



- Medicamentos disponíveis para o tratamento da LT:

Pergunta 3: Para pacientes com leishmaniose cutânea (localizada, disseminada e difusa) e mucosa no Brasil, qual a eficácia e segurança dos medicamentos Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas), isetionato de pentamidina, miltefosina, alopurinol, sulfato de paromomicina, fluconazol, cetoconazol, quando comparados ao antimoniato de meglumina?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2) com diagnóstico laboratorial confirmado e não coinfectados pelo HIV.
Intervenção	Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas), isetionato de pentamidina, miltefosina, alopurinol, sulfato de paromomicina, fluconazol, cetoconazol.
Comparador	Antimoniato de meglumina
Outcome (Desfechos)	Cura, eventos adversos, falha terapêutica, recidivas.

Pergunta 4: Para os pacientes com leishmaniose cutânea (localizada, disseminada e difusa) e mucosa coinfectados pelo HIV no Brasil, qual a eficácia e segurança dos medicamentos Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas), isetionato de pentamidina, miltefosina, alopurinol, sulfato de paromomicina, fluconazol, cetoconazol, quando comparados ao antimoniato de meglumina?	
População	A população-alvo são os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2) com diagnóstico laboratorial e coinfectados pelo HIV.
Intervenção	Anfotericina B (desoxicolato e formulações lipídicas), isetionato de pentamidina, miltefosina, alopurinol, sulfato de paromomicina, fluconazol, cetoconazol.
Comparador	Antimoniato de meglumina
Outcome (Desfechos)	Cura, eventos adversos, falha terapêutica, recidivas.



- Evidências científicas e critérios para a indicação do tratamento local:

Pergunta 5: Em pacientes com a leishmaniose cutânea localizada no Brasil, qual a eficácia e a segurança do tratamento local (antimoniato de meglumina intralesional ou termoterapia) quando comparado ao tratamento sistêmico com antimoniato de meglumina?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar cutânea localizada (CID B10 55.1), com diagnóstico laboratorial.
Intervenção	Antimoniato de meglumina intralesional ou Termoterapia
Comparador	Antimoniato de meglumina (sistêmico)
Outcome (Desfechos)	Cura, eventos adversos, falha terapêutica, recidivas.

- Nível de atenção e Terapia de suporte:

Pergunta 6: Quais são as formas de cuidado da ferida para pacientes com cada forma clínica da LT (localizada, disseminada, difusa e mucosa) com ou sem HIV?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2), com diagnóstico laboratorial. Sem restrição quanto à presença de infecção no momento inicial do estudo.
Intervenção	Cuidado com a ferida
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Cura. Recidivas, óbitos

Pergunta 7: Qual a eficácia e a segurança da antibioticoterapia como tratamento de suporte em pacientes com cada forma clínica da LT (localizada, disseminada, difusa e mucosa) com ou sem HIV?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2), com diagnóstico laboratorial. Sem restrição quanto à presença de infecção no momento inicial do estudo.
Intervenção	Antibioticoterapia.
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Cura. Recidivas, óbitos



Pergunta 8: Qual o nível de atenção adequado para a realização do tratamento/acompanhamento dos pacientes com cada forma clínica da LT (localizada, disseminada, difusa e mucosa) com ou sem HIV?

População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2), com diagnóstico laboratorial.
Intervenção	Nível de atenção: ambulatorial (básica, média e alta complexidade) e hospitalar (média e alta complexidade)
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Cura. Recidivas, óbitos

- Causas dos óbitos em pacientes com LT:

Pergunta 9: Em indivíduos com leishmaniose tegumentar, quais são os fatores prognósticos durante o tratamento e no seguimento pós-tratamento?

População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose tegumentar (CID B10 55.1 e B10 55.2), com diagnóstico laboratorial.
Intervenção	Medicamentos específicos utilizados e fatores clínicos, laboratoriais e individuais preditivos para o óbito por LT.
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Óbito

INDICADORES DE IMPLEMENTAÇÃO

- Proporção de clínicos que utilizam o PCDT
- Proporção de recidivas em pacientes não coinfetados com HIV por forma clínica de LT.
- Proporção de recidivas em pacientes coinfetados pelo HIV por forma clínica de LT.
- Taxa de abandono de pacientes não coinfetados com HIV por forma clínica de LT.
- Taxa de abandono de pacientes coinfetados com HIV por forma clínica de LT.



- Taxa de cura em pacientes não coinfetados com HIV por forma clínica de LT.
- Taxa de cura em pacientes coinfetados com HIV por forma clínica de LT.
- Proporção de casos com diagnóstico laboratorial por método diagnóstico.
- Óbitos em pacientes com leishmaniose tegumentar causados durante o tratamento e seguimento.

RECURSOS

- Serão necessários recursos para elaboração e implementação do PCDT referentes às seguintes atividades:
- Realização de enquete pública após a finalização do escopo;
- Realização de consulta pública da proposta inicial do PCDT;
- Duas reuniões, no mínimo, com o Comitê Gestor: uma após a enquete pública e outra após a finalização das pesquisas e avaliações dos estudos pelo grupo elaborador. Uma reunião, no mínimo, com o Grupo Elaborador após a finalização do escopo;
- Acompanhamento das etapas previstas para elaboração do PCDT pelo grupo selecionado;
- Realização de curso EAD atualizado com as recomendações validadas no PCDT, para qualificação de profissionais que utilizarão suas recomendações;
- Criação de um formulário eletrônico para solicitação de novas drogas (para as que necessitem de um controle especial, como a miltefosina).



REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. Ed. Atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007:180 p.: il. – (Série A. normas e Manuais Técnicos)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p

Brasil, 2016. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). {Acesso em 18 de janeiro de 2016}. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>

SisLeish. Sistema de Informação Regional de Leishmanioses. Pan American Health Organization / Organização Mundial de Saúde. {Acesso 15 de dezembro de 2015}. Disponível em: <http://leishmaniasis.panaftosa.org.br/BRImport.aspx>.

Britto, Constança F. De Paoli de Carvalho. Diagnóstico Molecular de Leishmania spp. em Flebótomos Provenientes de Áreas de Ocorrência de Leishmanioses. Leishmanioses no continente americano. / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 512p:il.;439-2

Campos Oliveira M, Batista De Amorim RF, De Almeida Freitas R, De Lisboa Lopes Costa A. Óbito Em Caso De Leishmaniose Cutâneomucosa Após O Uso De Antimonial Pentavalente. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(3):258–60.

Marzochi, Mauro C.A.; Marzochi, Keyla B. Feldman; Fagundes, Aline; Conceição-Silva, Fátima. A questão do Controle das Leishmanioses no Brasil. Leishmanioses no continente americano. / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 512p:il.;439-2

MDCB: Manual das Denominações Comuns Brasileiras / Coordenadores Lauro D. Moretto, Rosana Mastelaro. - São Paulo: SINDUSFARMA, 2013. (Manuais SINDUSFARMA; v. 16). Acesso 18 de fevereiro de 2016 pelo link: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/Manual%20DCB%202013%20Vers%C3%A3o%20final.pdf>

OMS. Série de informes técnicos; 949: Control de las leishmaniasis: informe de una reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis, Ginebra, 22 a 26 de marzo de 2010



OPS. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis em las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C.: OPS, 2013

Porfirio-Passos, Gabriela; Silva, Paulo Marcos Amaral; de Almeida, Sayanne Luns Hatum; Porfirio, Lenir Cardoso; Zanini, Marcos Santos. Métodos para diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana – Revisão. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, Goiânia, v.8, n.15; p. 1232. Acesso 18 de fevereiro de 2016 pelo link: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2012b/ciencias%20agrarias/Metodos%20para.pdf>

Portaria nº 1.378, de 9 de julho de 2013, que regulamenta as responsabilidades e define diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativos ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Portaria nº 1271, de 6 de junho de 2014, que define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional e dá outras providências.

Portaria nº 67, de 19 de novembro de 2015, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

Santos, Cristina Mamédio da Costa; Pimenta, Cibele Andrucio de Mattos; Nobre, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Revista Latino-americana Enfermagem 2007 maio-junho; 15(3). Acesso: www.eerp.usp.br/rlae

Schubach, Armando Oliveira; Conceição-Silva, Fátima. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. Leishmanioses no continente americano. / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 512p:il.;439-2