

PROPOSTA DE ELABORAÇÃO PROTOCOLO
CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESCOPO

Leishmaniose Visceral

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 Visceral.



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 visceral (LV).

As normatizações técnicas publicadas pelo MS sobre leishmaniose visceral para embasar os profissionais de saúde no manejo dos pacientes e na vigilância dos casos humanos da doença são os que seguem: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (2006); Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade (2011); Guia de Vigilância em Saúde, Capítulo nº 8 (2014); Manual de recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV (2015) . Todos esses materiais estão disponíveis na página eletrônica (http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11022&Itemid=668) da SVS/MS. Dessa forma, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) será uma inovação para a área.

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 LV, considerando que a sua elaboração é pautada na Saúde Baseada em Evidências. A elaboração de um PCDT com base nessa prática visa à melhoria do cuidado, por meio da identificação e promoção de estratégias eficazes e eliminação de estratégias ineficientes ou prejudiciais que atualmente são utilizadas,



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 leishmaniose visceral e discutir o processo 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 LV.

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 LV acomete principalmente a população mais vulnerável do ponto de vista econômico e social e que tem maiores dificuldades de acesso ao serviço de saúde. É considerada uma das doenças tropicais mais negligenciadas no mundo pela OMS, devido à falta de investimentos no desenvolvimento de novos fármacos e de medidas mais eficazes de controle.

Características da doença

A LV é causada por protozoários do gênero *Leishmania* (Brasil, 2006). No Novo Mundo e na bacia do Mediterrâneo, a *L. (L.) infantum* (sin. *L. (L.) chagasi*) é a espécie predominantemente associada à LV. Na África e no subcontinente Indiano essa manifestação está associada com a infecção pela espécie *L. (L.) donovani* (Brasil, 2006;



Lukes et al.; 2007; Kuhls et al., 2011). No Brasil, a LV é uma antroponose, enquanto que na África e no Subcontinente Indiano é considerada uma antroponose.

A doença caracteriza-se por um amplo espectro clínico nos seres humanos, variando de sinais leves ou moderados até manifestações graves com evolução para óbito (Brasil, 2006). A LV ativa manifesta-se como enfermidade sistêmica, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, emagrecimento, edema e estado de debilidade, associada a alterações laboratoriais, tais como citopenias, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia,

Situação epidemiológica da LV no Brasil

No continente americano, a maioria dos casos de LV ocorre na América Latina, onde foi descrita em 12 países e aproximadamente 90% dos casos ocorrendo no Brasil (Barbosa e Costa, 2013).

No ano de 2014, foram registrados, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 3.453 casos de LV no Brasil, o que representa um coeficiente de incidência de 1,7 casos por 100 mil habitantes. O sexo masculino foi o mais acometido, correspondendo a 64,9% (2.240/3.453) do total de casos. A faixa etária mais acometida foi crianças de 0 a 9 anos, correspondendo a 42,6% do total de casos. Em crianças a doença acomete meninos e meninas igualmente, mas predomina em homens a partir da puberdade. Nesse mesmo ano foram registrados 239 óbitos por LV, o que representou uma letalidade de 6,9%. Destaca-se, ainda, que aproximadamente 9% (305/3.453) dos casos eram pacientes coinfectados LV/HIV.

Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral

O Programa de Vigilância e Controle da LV no Brasil tem como principal objetivo a redução da mortalidade por meio do diagnóstico e do tratamento oportunos. No entanto, apesar dos esforços empreendidos, a letalidade aumentou de 3,4%, em 1994, para 7,1%, em 2013, o que representou um incremento de 108%.

A suspeita diagnóstica da LV deve ser baseada em dados epidemiológicos, na apresentação clínica e nos achados laboratoriais e a confirmação diagnóstica se faz por métodos parasitológicos ou sorológicos. Os exames sorológicos atualmente disponíveis



na rede pública de saúde para o diagnóstico da LV são o teste rápido (IT Leish®) e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI).

O teste rápido utiliza o antígeno recombinante K39 (rK39), representando um avanço importante no diagnóstico da LV, pois possui valores de acurácia (sensibilidade e especificidade) 93% e 97%, em comparação à RIFI que possui respectivamente 88% e 92% (Machado de Assis et al., 2008).

Os exames parasitológicos que incluem a visualização direta de formas amastigotas ou isolamento em cultura dos parasitos são considerados métodos de referência no diagnóstico da LV. Porém, estes métodos exigem para a sua execução procedimentos médicos invasivos, tais como, punção da medula óssea, punção esplênica, aspirados de linfonodos ou biópsia hepática; e demandam laboratoristas experientes. Ainda, nos cenários onde existem as condições necessárias para realizar esses procedimentos com segurança, os exames parasitológicos não apresentam sensibilidade ideal (Machado de Assis et al., 2008). A sensibilidade da pesquisa direta em esfregaços em lâmina varia de 95% a 98% para o aspirado de baço, 76% a 91% para o de fígado, 52% a 89% para o de medula óssea e 52% a 69% para o de linfonodos.

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato de meglumina e a anfotericina B. A terapêutica atualmente utilizada leva em consideração a experiência clínica acumulada nos serviços nos últimos 60 anos e as evidências globais e locais sobre a eficácia e segurança desses medicamentos. As variações nas respostas clínicas ao tratamento com antimoniais, por exemplo, têm sido um persistente problema no tratamento da doença. O longo curso de tratamento causa um acúmulo da droga em tecidos como baço e fígado, além de causar mialgia, pancreatite, arritmia cardíaca e hepatite. (Soares e Leon, 2014).

Por tal motivo, o Ministério da Saúde (MS) financiou um ensaio multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança das drogas utilizadas para tratamento da LV no país. O referido estudo encontra-se em fase de conclusão (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01310738), no entanto, os seus resultados preliminares já têm orientado as recomendações atuais emanadas pelo MS.



Antes de se iniciar o tratamento com essas drogas, recomendam-se alguns cuidados, tais como: avaliação e estabilização das condições clínicas e comorbidades presentes e, dependendo da droga a ser utilizada, a necessidade de realização do eletrocardiograma (Alvarenga, 2010 e Brasil, 2011). Ressalta-se que, mesmo com o tratamento instituído, 5 a 10% dos pacientes podem ir a óbito devido à falha terapêutica, à toxicidade das drogas ou às complicações da doença (Braga, 2013 e Costa et. al., 2010).

Considerando-se a problemática do tratamento da LV, a busca experimental de compostos que possibilitem o desenvolvimento de novos fármacos altamente efetivos é essencial, sem efeitos colaterais e que não induzam facilmente a resistência (Soares e Leon, 2014).

Coinfecção LV/HIV

A história natural da LV tem apresentado grandes mudanças nas duas últimas décadas, quando foi reconhecida como importante doença oportunista em pacientes com HIV. No Brasil a coinfecção LV/HIV tem sido descrita em séries de casos, mas a real incidência pode estar subestimada em razão de falhas do sistema de vigilância epidemiológica (Costa e Costa, 2014).

A infecção pelo HIV eleva a chance de um indivíduo desenvolver LV de cem para mil vezes, reduzindo as possibilidades terapêuticas e aumentando consideravelmente as chances de recidivas (Guerin PJ, 2002; Desjeux P, 2004; WHO, 2004)

As possíveis diferenças na apresentação do quadro clínico da LV entre Pessoas Vivendo com HIV/Aids (PVHA) e não infectados pelo HIV estão relacionadas a um desfecho desfavorável e têm sido pouco estudadas (Cota et al., 2014). Em um estudo de coorte conduzido em um centro de referência de doenças infecciosas, identificou-se que pacientes com coinfecção LV/HIV tiveram uma menor frequência de febre e esplenomegalia em comparação com pacientes apenas com LV. A taxa de recidiva de LV em seis meses foi 37% entre os pacientes infectados pelo HIV e 2% entre os não infectados pelo vírus. Ademais, entre os principais fatores de risco para um mau



prognóstico da LV estão a infecção pelo HIV, presença de sangramento e episódio prévio de LV (Cota et al., 2014).

Adicionalmente, com base nos estudos realizados por Cota e cols., 2014, a letalidade por LV observada em PVHA vem recebendo cada vez mais atenção. No primeiro ano da avaliação, a letalidade no coinfestado LV/Aids foi de aproximadamente 27% e no último ano 23%. A maior letalidade registrada durante o período foi de aproximadamente 33% no ano de 2005, seguida da menor letalidade observada (17%) no ano seguinte.

Em pacientes com a coinfeção *Leishmania*/HIV, a droga de primeira escolha é a anfotericina B lipossomal (Brasil, 2015). Para os pacientes com LV, em decorrência da toxicidade das drogas utilizadas, recomenda-se a avaliação eletrocardiográfica, hepática, pancreática e renal, antes de instituir a terapêutica.

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser submetidos ao acompanhamento clínico e laboratorial para avaliação da resposta e também para a detecção de possível recidiva após terapia inicial bem-sucedida. O acompanhamento pós-tratamento é baseado na avaliação clínica. O desaparecimento da febre ocorre na primeira semana após o início da terapêutica, seguindo-se melhora do estado geral e nutricional. Os critérios de cura clínica são principalmente: desaparecimento da febre, melhora do estado geral, regressão da esplenomegalia e aumento progressivo do peso. A reconstituição da imunidade com o uso da terapêutica antirretroviral altamente ativa pode diminuir a possibilidade de recaída da LV nos pacientes coinfestados com o HIV (Brasil, 2011).

Atualmente recomenda-se o uso da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal para todos os pacientes com leishmaniose visceral coinfestados pelo HIV que tenham a contagem dos linfócitos T-CD4 abaixo de 350 células/mm³. A suspensão da profilaxia é recomendada quando essas células superem o valor padronizado, embora não existam critérios bem estabelecidos para esta decisão (Brasil, 2015).



OBJETIVO

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

POPULAÇÃO-ALVO

- Segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), a LV é identificada pelo código B55.0.
- A população alvo são todos os indivíduos com diagnóstico laboratorial confirmado. Para a busca de melhores opções diagnósticas, deve-se considerar a população alvo todos os indivíduos suspeitos de LV.

Subgrupos específicos

- Os pacientes idosos, crianças, insuficiência renal, hepática ou cardíaca, transplantados, gestantes, coinfectados LV/HIV e outras imunodepressões.

ABORDAGENS INCLUÍDAS

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.

4.2.1 Diagnóstico laboratorial específico

4.2.1.1 Diagnóstico laboratorial:

Imunológico:

- Testes rápidos imunocromatográficos
- Reação de imunofluorescência indireta (RIFI)
- Ensaio imunoenzimático (ELISA)¹
- Western Blot¹
- Teste de Aglutinação Direta (DAT)¹

Parasitológico:

¹ Insumos não disponibilizados pelo SUS.



- Imunohistoquímica¹
- Visualização direta de formas amastigotas do parasito em tecidos.
- Visualização de formas promastigotas em culturas

Exames moleculares:

- Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)¹

Diagnóstico laboratorial inespecífico

- Hemograma, proteínas totais e frações

4.3.1. Tratamento:

Medicamentos:

Nº DCB – 05587 Antimoniato de meglumina

Nº DCB – 00786 Anfotericina B (Desoxicolato e formulações lipídicas)

Nº DCB – 06928 Isetionato de Pentamidina

Nº DCB – 03588 Estibugluconato de Sódio¹

Nº DCB – 05965 Miltefosina¹

Nº DCB – 0585 Alopurinol¹

4.4.1. Acompanhamento do paciente:

4.4.1.1 Níveis de atenção

4.4.1.2 Centro de referência

4.4.1.3 Terapias de suporte



PERGUNTAS DE PESQUISA

Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) dispõem na rede de laboratório de saúde pública a técnica de teste rápido por imunocromatografia e RIFI como opções para o diagnóstico da leishmaniose visceral. No entanto, outras técnicas como ELISA, DAT e PCR estão sendo utilizadas paralelamente no diagnóstico de casos suspeitos da doença, em centros de referência e de pesquisa. Em indivíduos com coinfeção LV/HIV, o diagnóstico sorológico é reconhecidamente pouco sensível entre infectados pelo HIV e deve ser analisado com cautela, pois os valores de sensibilidade atingem 46% segundo Cota et al., 2013. Para este grupo de pacientes, a técnica parasitológica de aspirado de medula óssea demonstra valores de acurácia superiores e são considerados mais confiáveis, no entanto, estes procedimentos invasivos requerem médicos treinados, e ainda o exame microscópico demanda de um tempo para análise.

Pergunta 1: Em indivíduos com suspeita clínica de leishmaniose visceral, qual é a acurácia, confiabilidade e custo-efetividade dos métodos diagnósticos citados abaixo?	
População	Indivíduos com suspeita clínica de leishmaniose visceral.
Intervenção	Possíveis técnicas utilizadas para o diagnóstico da leishmaniose visceral: Molecular: Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) com alvo kDNA, PCR em tempo real Sorológico: teste imunocromatográficos rápido, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA); Teste de Aglutinação Direta (DAT); Reação de Fixação de Complemento; Western Blot. Parasitológico: exame direto, imunohistoquímica e cultura <i>in vitro</i>
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 suspeitas clínicas de leishmaniose visceral e com diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado, qual é a acurácia, confiabilidade e custo-efetividade dos métodos diagnósticos citados abaixo?	
População	Todos os indivíduos com suspeitas clínicas de leishmaniose visceral e com diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado.
Intervenção	Possíveis técnicas utilizadas para o diagnóstico da leishmaniose visceral: Molecular: Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) Sorológico: teste imunocromatográficos rápido, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA); Teste de Aglutinação Direta (DAT); Reação de Fixação de Complemento. Parasitológico: exame direto, cultivo <i>in vitro</i> , imunohistoquímica
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Acurácia (sensibilidade e especificidade), reprodutibilidade, operacionalidade, nível de atenção que a técnica deve ser oferecida e custo-efetividade.

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato pentavalente e a anfotericina B. A escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, a presença de gravidez e as comorbidades.

Ensaio clínicos randomizados de avaliação da eficácia e segurança das drogas para o tratamento da LV são escassos. O Ministério da Saúde financiou um estudo randomizado e multicêntrico no Brasil com esse intuito. Esse estudo foi encerrado e o relatório final da pesquisa já foi encaminhado para o Ministério da Saúde, entretanto os resultados ainda não foram publicados.

Pergunta 3: Para pacientes com leishmaniose visceral no Brasil, qual a eficácia e segurança dos medicamentos Alopurinol; Desoxicolato de Anfotericina B; Anfotericina B lipossomal; Isetionato de Pentamidina; Estibugluconato de Sódio; Miltefosina e associações de drogas quando comparados ao tratamento com antimoniato de meglumina?	
População	Indivíduos diagnosticados com leishmaniose visceral
Intervenção	Alopurinol; Desoxicolato de Anfotericina B; Anfotericina B lipossomal; Isetionato de Pentamidina; Estibugluconato de Sódio; Miltefosina e associações de drogas.
Comparador	Antimoniato de meglumina.
Outcome (Desfechos)	Cura, eventos adversos, falha terapêutica, recidivas.



Para pacientes com coinfeção LV/HIV, a LV pode modificar a progressão da doença pelo HIV e a imunodepressão causada por este vírus facilita a progressão da doença (Brasil, 2011; Lindoso et al, 2014). Esta modificação implica diretamente no protocolo terapêutico a ser determinado assim como seu sucesso.

Pergunta 4: : Para pacientes com leishmaniose visceral coinfectados pelo HIV no Brasil, qual a eficácia e segurança dos medicamentos Alopurinol; Desoxicolato de Anfotericina B; Anfotericina B lipossomal; Isetionato de Pentamidina; Estibugluconato de Sódio; Miltefosina e associações de drogas quando comparados ao tratamento com antimoniato de meglumina?	
População	Indivíduos com leishmaniose visceral e diagnosticados a infecção pelo HIV.
Intervenção	Tratamento de pacientes com LV coinfectados pelo HIV com Alopurinol; Desoxicolato de Anfotericina B; Anfotericina B lipossomal; Isetionato de Pentamidina; Estibugluconato de Sódio; Miltefosina e associações de drogas.
Comparador	Antimoniato de meglumina; ou Anfotericina B lipossomal.
Outcome (Desfechos)	Cura, eventos adversos, falha terapêutica, recidivas.

A avaliação dos fatores associados ao maior risco de óbitos em pacientes com LV é fundamental para que seja possível identificar preditivos clínicos e laboratoriais que possam contribuir para um manejo clínico e terapêutico que atenda às necessidades do indivíduo com LV, de forma a diminuir o risco do óbito pela doença.

Pergunta 5: Em Indivíduos com leishmaniose visceral, quais são os fatores prognósticos?	
População	Indivíduos com leishmaniose visceral
Intervenção	Fatores clínicos, laboratoriais e individuais preditivos para o óbito por LV e recidivas.
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Óbito; falha terapêutica e recidiva.

Atualmente recomenda-se o uso da profilaxia secundária com anfotericina B lipossomal para todos os pacientes com leishmaniose visceral coinfectados pelo HIV que tenham a contagem dos linfócitos T-CD4 abaixo de 350 células/mm³. A suspensão



da profilaxia é recomendada quando essas células superem o valor padronizado, embora não existam critérios bem estabelecidos para esta decisão (Brasil, 2015).

Pergunta 6: Quais os melhores critérios e condutas terapêuticas para profilaxia secundária para o tratamento da LV em pacientes com a coinfeção Leishmania/HIV?	
População	Indivíduos com leishmaniose visceral e diagnosticados com HIV tratados e curados clinicamente para LV;
Intervenção	Profilaxia secundária em pacientes de LV coinfectados pelo HIV com diferentes esquemas e as seguintes drogas: Antimoniato de meglumina; Alopurinol; Desoxicolato de Anfotericina B; Anfotericina B lipossomal; Isetionato de Pentamidina; Estibugluconato de Sódio; Miltefosina.
Comparador	Nenhuma intervenção.
Outcome (Desfechos)	Recidiva, óbito e eventos adversos.

Nível de atenção em saúde recomendado para o paciente com leishmaniose visceral e a terapia de suporte necessária.

Pergunta 7: Quais são as terapias de suporte utilizadas em pacientes com leishmaniose visceral com ou sem HIV?	
População	Indivíduos com leishmaniose visceral associada ou não à infecção pelo HIV
Intervenção	Antibiótico, hemoterapia e suplementação nutricional e imunomodulação
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Recidiva, óbito



Pergunta 8: Qual o nível de atenção adequado para a realização do tratamento/acompanhamento dos pacientes com leishmaniose visceral com ou sem HIV?	
População	A população-alvo são todos os indivíduos com a leishmaniose visceral (CID B10 55.0), com diagnóstico laboratorial
Intervenção	Nível de atenção: ambulatorial (básica, média e alta complexidade) e hospitalar (média e alta complexidade)
Comparador	-
Outcome (Desfechos)	Recidiva, óbito

INDICADORES DE IMPLEMENTAÇÃO

Os indicadores que serão utilizados para monitorar a implementação e os resultados esperados no protocolo são os seguintes:

- Letalidade por LV e proporção de recidivas em pacientes não coinfectados com HIV.
- Letalidade por LV e proporção de recidivas em pacientes coinfectados pelo HIV.

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.



REFERÊNCIAS

Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASVM, Duenhas MTF, 2010. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43 (2): 194-197.

Assis, T. S. M. D., Braga, A. S. D. C., Pedras, M. J., Barral, A. M. P., Siqueira, I. C. D., Costa, C. H. N., ... & Caldas, A. D. J. M. (2008). Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 17(2), 107-116.

Barbosa IR, Costa ÍCC, 2013. Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in Rio Grande do Norte state, Brazil. *Scientia Medica* 23 (1): 5-11.

Braga ASC, Junior ACCT, Rabello A, 2013. Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46(1):55-59.

Brasil 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 1ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde. 122p.

Brasil 2011. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações Clínicas para redução da letalidade. 1ªEd. Brasília: Ministério da Saúde.

Brasil 2011. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV. 1ªEd. Brasília: Ministério da Saúde. 112p.

Cota, Gláucia Fernandes, et al. "Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study." *The American journal of tropical medicine and hygiene* 89.3 (2013): 570-577.

Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça AL, Patrocinio A, Assunção LS, de Faria SR, Rabello A, 2014. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 8(4): 2816.

Costa CH, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, Cavalcanti JC, Santos LS, 2010. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? – A case control study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43(4):386-392.



Costa, DL, Costa, CHN. Leishmaniose visceral. Leishmanioses no continente americano. Organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 335p

Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004 Sep;27(5):305-18. PubMed PMID: 15225981. eng.

Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis.* 2002 Aug;2(8):494-501. PubMed PMID: 12150849. eng.

Kuhls K., Alam MZ, Cupolillo E, Ferreira GE, Mauricio IL, Oddone R, Feliciangeli MD, Wirth T, Miles MA, Schönian G, 2011. Comparative microsatellite typing of new world *Leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5:1155. Lukes J, Mauricio IL, Schönian G, Dujardin JC, Soteriadou K, Dedet JP, Kuhls K, Tintaya KWQ, Jirku M, Chocholová E, Haralambous C, Pratlong Fne, Oborník M, Horák A, Ayala FJ, Miles MA, 2007. Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(22): 9375–9380.

Machado de Assis Santana T, Braga, Alexandre Sérgio da Costa, Pedras, Mariana Junqueira et al., 2008. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH[®] para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiol. Serv. Saúde* 17(2): 107-116.

Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS, 2002. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. *Jornal de Pediatria* 78(2): 120-127.

Santos, Cristina Mamédio da Costa; Pimenta, Cibele Andruccioli 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

Soares, RO de A, Leon, L. Modelos de Estudo para o Desenvolvimento de Drogas Anti-Leishmania. *Leishmanioses no continente americano.* / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 413p

Silva MR, Stewart JM, Costa CH. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2005 Jun;72(6):811-4. PubMed PMID: 15964968. eng.

WHO. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Scientific Working Group (SWG). Report of the Scientific Working Group meeting on Leishmaniasis. WHO: Geneva, Switzerland, 2004).