

BMJ Best Practice

Leishmaniose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Novidades	51
Acompanhamento	52
Recomendações	52
Complicações	53
Prognóstico	54
Diretrizes	56
Diretrizes de diagnóstico	56
Diretrizes de tratamento	56
Recursos online	58
Referências	59
Imagens	70
Aviso legal	75

Resumo

- ◇ Existe uma variedade de quadros clínicos; a leishmaniose cutânea é mais comum, mas a leishmaniose visceral é mais grave e pode ser fatal se não for tratada.
- ◇ O diagnóstico é confirmado por vários exames, incluindo exame microscópico, cultura ou exame molecular, dependendo do tipo de leishmaniose e da disponibilidade do exame.
- ◇ Os tratamentos possíveis dependem da apresentação clínica, espécie e cepa parasitárias, e da região do mundo em que a infecção ocorre.
- ◇ Tratamento menos efetivo e mais tóxico em pessoas imunocomprometidas que nas imunocompetentes.

Definição

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por protozoários que infectam seres humanos e outros mamíferos provocando lesões cutâneas ou danos no baço, fígado e medula óssea.[1] [2] Elas são causadas pelo protozoário intramacrófago obrigatório do gênero *Leishmania* e a principal via de transmissão é por picada do flebotomíneo conhecido como mosquito-palha. Ocasionalmente, a infecção ocorre congenitamente, por meio de transfusões sanguíneas ou transplante de órgãos/tecidos, ou por infecções laboratoriais.[3] [4] [5]

De modo geral, as leishmanioses podem ser classificadas em 2 formas clinicopatológicas principais: leishmaniose cutânea e leishmaniose visceral.[1] [2] A leishmaniose cutânea é a forma mais comum e pode ser subclassificada em uma gama de diferentes manifestações, como leishmaniose cutânea localizada, leishmaniose cutânea difusa e leishmaniose mucosa (às vezes classificada como um subtipo separado). A leishmaniose visceral ocorre quando os parasitas são disseminados pelo sistema reticuloendotelial. Ela é potencialmente fatal se ficar sem tratamento. A leishmaniose dérmica pós-calazar pode se manifestar meses ou anos após o tratamento da leishmaniose visceral.[6] Condição esta que exibe uma erupção cutânea macular, maculopapular ou nodular. Ela é mais comum em pacientes sudaneses, menos frequente em outros países onde a *Leishmania donovani* é endêmica, e raramente encontrada em pacientes imunossuprimidos infectados por *L. infantum*.

[WHO: leishmaniasis]

[CDC: parasites - leishmaniasis]

[Fig-1]

Epidemiologia

De acordo com o Global Burden of Disease Study de 2015, as leishmanioses constituem a terceira doença mais importante transmitida por vetores, depois da malária e da dengue, com um número estimado de 1.4 milhão de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (um aumento de 3.8% entre 2005 e 2015).[13]

As leishmanioses são endêmicas em mais de 90 países nas regiões tropicais, neotropicais e no sul da Europa. Estima-se que 0.7 a 1 milhão de casos sejam diagnosticados a cada ano, com 20,000 a 30,000 mortes.[14] De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de 1 bilhão de pessoas que moram em áreas endêmicas correm risco de infecção.[15]

A leishmaniose cutânea é a síndrome de leishmaniose mais comum em todo o mundo. Setenta a setenta e cinco por cento dos casos de leishmaniose cutânea ocorrem no Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Sudão, Peru e Síria.[16] Foi relatada uma incidência de 18.35 casos por 100,000 habitantes nas Américas em 2015.[17] O número global de casos vem aumentando em virtude da adaptação dos ciclos de transmissão para ambientes peridomésticos, da disseminação para áreas anteriormente não endêmicas em decorrência da urbanização e do desmatamento, de programas limitados ou inexistentes de controle dos vetores ou de seus reservatórios, da otimização do diagnóstico e da notificação de casos, do aumento da detecção da leishmaniose cutânea associada a infecções oportunistas (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana/síndrome de imunodeficiência adquirida [HIV/AIDS]) e do desenvolvimento de resistência a medicamentos antileishmaniose.[18] [19] Em países desenvolvidos, também foi relatado um maior número de casos de leishmaniose cutânea, provavelmente em razão do aumento do número de viagens, seja por trabalho, turismo ou serviço militar, para regiões onde a leishmaniose cutânea é endêmica.[20] [21] [22] [23] No entanto, a incidência nas Américas diminuiu 10% em

2015 em comparação ao ano anterior.[17] Grandes surtos (isto é, >200,000 casos) de leishmaniose cutânea foram associados a períodos sustentados de conflito e ao consequente colapso dos serviços de saúde (por exemplo, no Afeganistão e na Síria).[16]

Mais de 90% dos casos de leishmaniose visceral são relatados em Bangladesh, na Índia, no Sudão do Sul, na Etiópia e no Brasil.[16] Foi notificado um surto no Quênia no início de 2017.[24] Foi relatada uma incidência de 2.27 casos por 100,000 habitantes nas Américas em 2015.[17] Nesses países, a leishmaniose visceral afeta principalmente as pessoas pobres nas áreas rurais. Vários relatos registraram a expansão da leishmaniose visceral para áreas urbanas (por exemplo, no Brasil).[25] Nos países desenvolvidos, a leishmaniose visceral é uma doença rara, mas pode ser encontrada em militares que retornaram do Iraque ou Afeganistão, bem como em imigrantes ou visitantes oriundos de áreas endêmicas.[26] [27] Cães de caça foram diagnosticados com infecção por *Leishmania infantum* no leste dos EUA, mas a transmissão autóctone para seres humanos ainda não foi descrita.[28]

[WHO: leishmaniasis - country profiles]

Etiologia

A leishmaniose é uma doença infecciosa localizada ou sistêmica, causada pelo protozoário intramacrófago obrigatório do gênero *Leishmania* e transmitida a seres humanos pela picada do flebotomíneo fêmea infectado conhecido como mosquito-palha.[1] [2]

[Fig-1]

Existem mais de 20 espécies de *Leishmania*, incluindo *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. infantum*, *L. donovani*, *L. killicki*, além do subgênero *Viannia*, que inclui *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* e *L. peruviana*. [1]

A transmissão é antroponótica ou zoonótica, dependendo se o hospedeiro da doença é um ser humano ou um outro mamífero. Várias espécies de flebotomíneos e de mamíferos foram apontadas como vetores e hospedeiros da leishmaniose, respectivamente.[1] [2] Ocorrem outros modos de transmissão (por exemplo, congênita, por transfusão sanguínea, por transplante de órgãos/tecidos, por infecção laboratorial), mas são relativamente raros.[4] [5]

Várias espécies de *Leishmania* podem causar leishmaniose cutânea.[1] A leishmaniose visceral é causada pela *L. donovani* na África Oriental e no subcontinente indiano ou pela *L. infantum* na América Latina, Europa, África do Norte e partes da Ásia.[2] A maioria dos casos de leishmaniose mucosa se deve a *L. braziliensis* e pós-calazar; a leishmaniose dérmica se deve mais a *L. donovani* que a *L. infantum*. [1] [6] Além disso, algumas espécies (por exemplo, *L. major*) são conhecidas por causar lesões mais benignas que outras espécies (por exemplo, *L. braziliensis* e *L. tropica*). [1]

Estudos comparativos com foco em diferentes grupos étnicos, nativos, migrantes ou agrupamentos familiares demonstraram que componentes genéticos humanos controlam a suscetibilidade e a resistência à leishmaniose cutânea.[29] Deste modo, esses estudos apontam para o papel das moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA) na leishmaniose cutânea localizada e na leishmaniose mucosa, bem como o papel do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa no desenvolvimento da leishmaniose mucosa. De modo semelhante, estudos demonstraram uma base genética para a suscetibilidade à leishmaniose visceral.[30]

Fisiopatologia

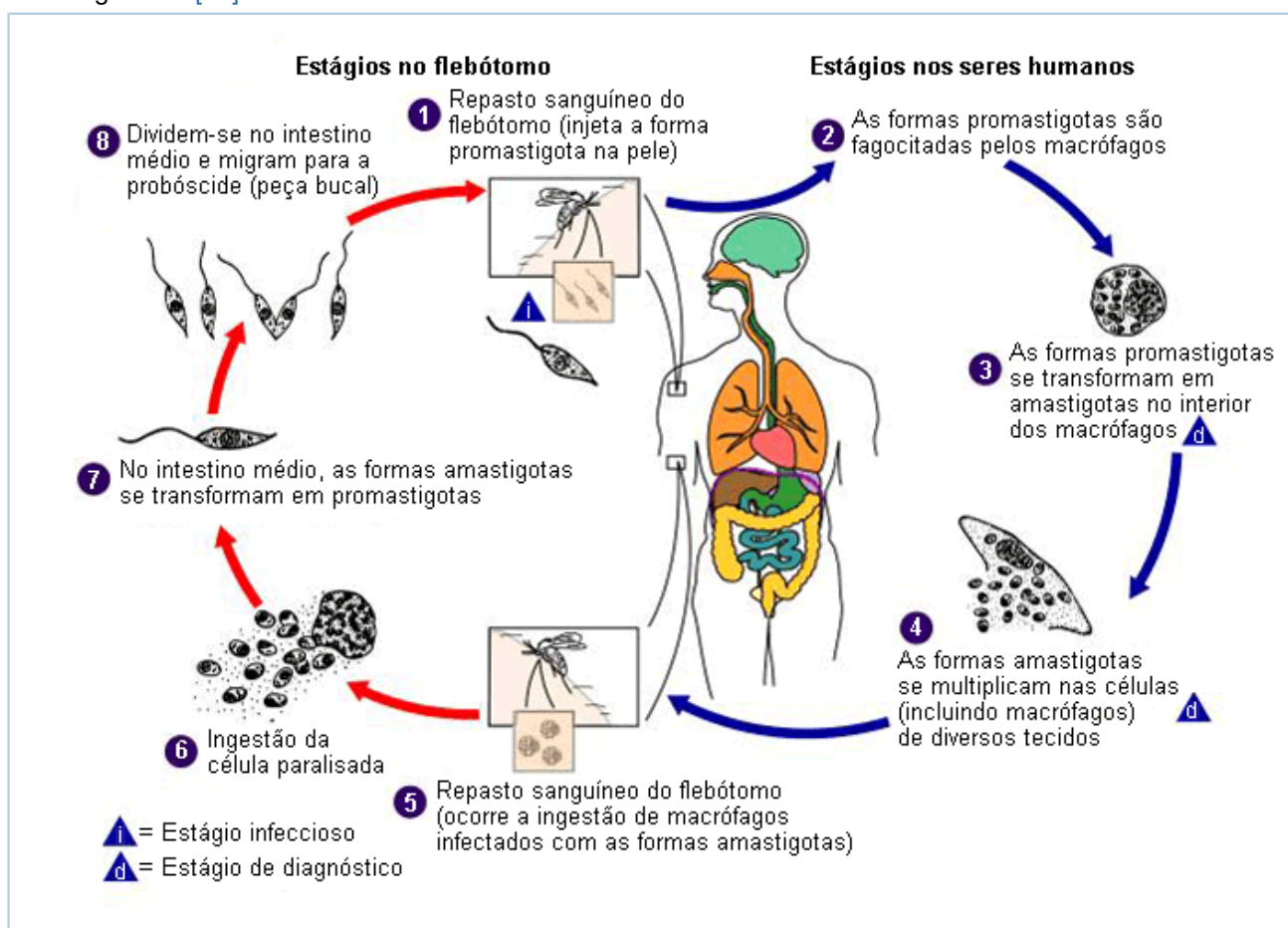
Ao picar seus hospedeiros, as fêmeas de flebotômio infectadas regurgitam as formas promastigotas flageladas da *Leishmania* na pele,[3] as quais invadem ou são fagocitadas por células hospedeiras locais ou recrutadas, principalmente macrófagos.[31] [32]

[Fig-1]

[Fig-2]

Estudos experimentais mostraram de forma conclusiva que a saliva do flebotômio é vasodilatadora, estimula o eritema, aumentando o carga parasitária, o tamanho da lesão e a persistência do parasita, provavelmente por alterar a resposta imune de uma resposta mediada por célula de tipo Th1 para uma do tipo Th2.[33] [34] Alguns poucos dados disponíveis em ambiente natural mostram que a variação na saliva do flebotômio pode determinar o desfecho clínico das infecções por *L. infantum*. [35]

Nos fagolisossomos dos macrófagos residentes, as formas promastigotas transformam-se em amastigotas não flageladas.[36]



Ciclo de vida das espécies de Leishmania, os agentes causadores da leishmaniose

Imagem cedida pelo CDC; A.J. da Silva, PhD; M. Moser

As amastigotas se replicam e podem, então, infectar outros macrófagos, seja localmente (por exemplo, na leishmaniose cutânea localizada) ou em tecidos distantes, após disseminação (por exemplo, nas leishmanioses mucosa ou visceral). Não está claro o motivo pelo qual algumas espécies de *Leishmania* permanecem localizadas enquanto outras se disseminam.[1] [2] A disseminação a partir da derme

através dos sistemas linfático e vascular leva à infecção de outros monócitos e macrófagos. Resultando, consequentemente, em infiltração da medula óssea, hepatoesplenomegalia e, às vezes, linfadenopatia.

Na leishmaniose visceral avançada, infiltrações na medula óssea e no baço resultam na redução da produção e no aumento do consumo de células sanguíneas (hiperesplenismo). E, por conseguinte, em anemia, leucopenia e/ou trombopenia. Quando o sistema reticuloendotelial é invadido, a linhagem de células monocíticas torna-se cada vez mais suscetível a outros agentes infecciosos, como demonstra a alta frequência de infecções bacterianas sobrepostas (por exemplo, pneumonia, diarreia ou tuberculose).

A maioria das infecções por *Leishmania* em seres humanos permanece assintomática.[1] [2] A proporção entre infecções assintomáticas e sintomáticas depende do tipo de espécie e cepa da *Leishmania* infectante, do hospedeiro, de fatores do flebotomíneo e de outros fatores não caracterizados. Por exemplo, essa proporção normalmente é maior em áreas de *L. infantum* que em áreas de *L. donovani*, refletindo a elevada virulência desta última. O modo como outros fatores (por exemplo, desnutrição) influenciam a infecção e a doença ressaltados pelas observações que a proporção entre infecções assintomáticas e sintomáticas por *L. infantum* é diferente na América Latina e na Europa.[2] Indivíduos que apresentam uma imunidade mediada por células insatisfatória, como pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com desnutrição intensa, apresentam risco maior de desenvolver a doença, às vezes anos ou décadas após a infecção.[18] [37] [38] Outros determinantes do hospedeiro, como fatores genéticos, podem desempenhar um papel importante na resposta imune adaptativa.[29] O período de incubação pode ser variável e depende da espécie parasitária.[1] [2]

Classificação

Subtipos de leishmaniose

Cutâneo

- Leishmaniose cutânea localizada
- Leishmaniose cutânea difusa
- Leishmaniose mucosa (às vezes classificada como um subtipo separado)

Visceral

- Leishmaniose visceral (também conhecida como calazar)
- Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPC)

Às vezes, a leishmaniose cutânea é categorizada por ocorrência geográfica:[1]

- Velho mundo: causada por espécies de *Leishmania* encontradas no hemisfério Oriental, incluindo a África, Ásia, Oriente Médio, Índia e o Mediterrâneo (por exemplo, *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. infantum*, *L. donovani*, *L. killicki*).
- Novo mundo: causada por espécies de *Leishmania* encontradas no hemisfério Ocidental, incluindo as Américas do Sul e Central (por exemplo, subgênero *Viannia*, incluindo *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana*).

Prevenção primária

Prevenções primárias dependem dos hábitos noturnos da população das áreas endêmicas; do número, da distribuição e da diversidade dos flebotomíneos; e do tipo de transmissão (antropoantrópica versus zoonótica).^{[1] [2]} A prevenção da infecção e da doença é baseada no controle dos reservatórios humanos e não humanos. Isso implica detecção e tratamento precoce de pacientes para impedir ciclos de transmissão antropoantrópicos, destruição de esconderijos de roedores ou colocação de coleiras em cães para impedir ciclos de transmissão zoonótica, controle de vetores (por exemplo, pulverização do interior das moradias com inseticida) ou métodos de proteção pessoal (por exemplo, mosquiteiros para leitos, cortinas ou cobertas tratados com inseticida nas camas).^{[1] [2] [44] [45]} Há evidências limitadas que mostram que a abordagem de prevenção e controle pode resultar de forma consistente na redução da incidência da doença.^[46] Portanto, não há dados conclusivos sobre se a distribuição em larga escala de redes com inseticidas de longa duração proporciona proteção adicional em comparação com as medidas de controle já existentes para leishmaniose visceral na Índia e no Nepal.^{[47] [48]} O abate (preventivo) de cães para controle da leishmaniose visceral zoonótica é ineficiente e antiético.^[49]

Não existe uma vacina eficaz contra a leishmaniose em seres humanos;^[50] no entanto, uma vacina de terceira geração para leishmaniose visceral em seres humanos e leishmaniose dérmica pós-calazar está passando por ensaios clínicos, e o ensaio de fase I está concluído.^[51]

Rastreamento

O rastreamento de indivíduos assintomáticos quanto à infecção por *Leishmania* só é relevante para fins de pesquisa (por exemplo, estudos epidemiológicos ou de vacinas).

Rastreamento de população de alto risco

Grupos com risco elevado na população testada podem ser identificados (por exemplo, crianças). Recomenda-se a realização de teste diagnóstico neste mesmo grupo de indivíduos assintomáticos 1 ano depois. A identificação dos pacientes que apresentam soroconversão ou nos quais a intradermorreação para leishmaniose se torna positiva permite medir a incidência de novas infecções.^{[79] [80]} A intradermorreação para leishmaniose utiliza uma injeção intradérmica e formas promastigotas mortas.

Um teste positivo irá apresentar induração ≥ 5 mm em torno do local da injeção 48 horas após a inoculação. Considerando-se o alto risco de desenvolvimento ou reativação da doença durante imunossupressão grave, os médicos deveriam considerar o rastreamento prévio de pacientes em risco de infecção por *Leishmania* (isto é, com história de permanência prolongada em área endêmica) seja por sorologia ou por um dos testes diagnósticos parasitológicos disponíveis.^{[5] [81]}

Doadores ou receptores de sangue/órgãos/tecidos

Não há diretrizes internacionais para triagem de doadores ou receptores de sangue ou de órgãos/tecidos nem de pacientes imunossuprimidos quanto à infecção por *Leishmania*. Por conta da possibilidade de infecção após transfusão de sangue ou doação de órgãos/tecidos, é recomendável que pessoas com história de leishmaniose (principalmente leishmaniose visceral) não doem sangue e, se for contemplada a doação de órgãos/tecidos (pre ou post mortem), a história de leishmaniose do doador deverá ser divulgada.

Prevenção secundária

Para indivíduos com leishmaniose cutânea e pacientes imunocompetentes com leishmaniose visceral não foram indicadas medidas preventivas secundárias. Nos pacientes imunossuprimidos com leishmaniose visceral, a profilaxia secundária com medicamentos antileishmaniose após um primeiro episódio clínico evita parcialmente ou retarda a ocorrência de recidiva. Apesar da ausência de consenso sobre qual medicamento e esquema usar, aconselham-se terapias de manutenção com anfotericina B lipossomal ou isetionato de

pentamidina após o tratamento inicial. A terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 >200 /microlitro por mais de 6 meses.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um soldado de 25 anos retornou recentemente de uma missão de 6 meses no Iraque. Ele reportou uma história de 2 meses de feridas ulcerativas no lobo auricular, pescoço e cotovelo, que foram tratadas com antibióticos tópicos e, depois, sistêmicos. Ele relatou, também, haver dormido em abrigos a céu aberto expostos a picadas de mosquitos. O exame clínico revelou ulceração indolor e leve inflamação dos linfonodos periféricos. Não foram relatados outros sintomas.

Caso clínico #2

Um rapaz de 14 anos, da província de Bihar, na Índia, reportou uma história de 3 meses de febre intermitente, perda de peso, fadiga, epistaxe e distensão abdominal. O exame clínico revelou palidez, emaciação e esplenomegalia marcada.

Outras apresentações

A leishmaniose cutânea localizada tende a afetar áreas facilmente expostas a picadas do flebotomíneos (isto é, rosto, braços e membros inferiores). Lesões em áreas atípicas ocasionalmente são relatadas (por exemplo, órgãos sexuais) em consequência de exposição ou trauma.[7] [8] [9] Pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem desenvolver úlceras em locais distantes daquele onde houve a picada do flebotomíneo.[10] A leishmaniose mucosa restringe-se à mucosa, e os pacientes apresentam queixas de congestão nasal e irritação na garganta. O exame clínico geralmente revela inflamação do septo e faringe com tecido granulomatoso. Também pode ser observada uma cicatriz hipopigmentada de leishmaniose cutânea localizada.[11] [12] Alguns pacientes do subcontinente indiano com leishmaniose visceral apresentam escurecimento da pele, que originou o nome calazar ("febre negra", em hindi); esse escurecimento não é observado em outros países. Linfonodos aumentados são frequentemente observados em pacientes sudaneses afetados pela leishmaniose visceral, mas raramente encontrados em pacientes de outras regiões. Infecções bacterianas concomitantes (por exemplo, pneumonia, diarreia e tuberculose) podem confundir os quadros clínicos iniciais. Sintomas digestivos (por exemplo, diarreia persistente, disfagia) ou respiratórios podem figurar em pacientes gravemente imunossuprimidos. A leishmaniose dérmica pós-calazar pode se manifestar meses ou anos após o tratamento da leishmaniose visceral.[6] Caracterizada por uma erupção cutânea macular, maculopapular ou nodular, a leishmaniose dérmica pós-calazar é encontrada principalmente em pacientes sudaneses, menos frequentemente em países onde a *Leishmania donovani* é endêmica, e raramente em pacientes imunossuprimidos infectados por *L. infantum*.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Fatores de risco importantes para infecção incluem exposição a flebotomíneos, pouco conhecimento sobre a doença, proximidade de pacientes infectados e imunossupressão. Levantar a história e fazer o exame clínico são medidas cruciais para determinar o grau de suspeita clínica da leishmaniose visceral e cutânea. A confirmação laboratorial é obrigatória, uma vez que outras doenças podem apresentar um quadro clínico semelhante.[1] [2]

História

Tanto na leishmaniose visceral quanto na cutânea, o paciente deve apresentar uma história de:

- Permanência prévia em área endêmica
- Imunossupressão
- Tratamento prévio antileishmaniose (levanta a suspeita de recidiva).

Os sintomas manifestos na leishmaniose visceral incluem:

- Febre prolongada
- Fadiga
- Perda de peso
- Cefaleia
- Tosse
- Epistaxe (incomum).

Exame físico clínico

Os sinais apresentados na leishmaniose cutânea incluem:

- Lesões cutâneas ulceradas no local da picada (leishmaniose cutânea localizada)
- Múltiplos nódulos cutâneos não ulcerativos (leishmaniose cutânea difusa)
- Inflamação destrutiva da mucosa (leishmaniose mucosa).

Na leishmaniose visceral, pode ser detectado o seguinte:

- Enfraquecimento
- Linfadenopatia (comum no Sudão, incomum em outros locais)
- Esplenomegalia
- Hepatomegalia
- Hiperpigmentação (somente no subcontinente indiano).

Na maioria dos casos, o quadro clínico da leishmaniose visceral em pacientes imunossuprimidos é semelhante ao de pacientes imunocompetentes. No entanto, uma minoria de pacientes imunossuprimidos apresenta características atípicas (por exemplo, sinais de comprometimento do trato digestivo ou respiratório, ausência de esplenomegalia).

[Fig-4]

[Fig-5]

Investigações

Recomenda-se um hemograma completo na leishmaniose visceral para identificar e acompanhar anemia, leucopenia e trombocitopenia. Paromomicina e miltefosina, medicamentos usados para tratar leishmaniose, podem causar alteração das enzimas hepáticas ou insuficiência renal; assim, testes da função hepática (TFHs) iniciais e de ureia/creatinina são recomendados. Um teste de gravidez baseado na quantificação da gonadotrofina coriônica humana (hCG) é essencial antes de escolher as opções de tratamento, uma vez que vários medicamentos são tóxicos para o feto.

O diagnóstico é confirmado pelo exame microscópico de espécimes relevantes (histopatologia), isolamento do parasita por cultura de aspirado de sangue ou tecido, detecção molecular do DNA

do parasita por reação em cadeia da polimerase, teste sorológico ou pela intradermoreação para leishmaniose (ou de Montenegro).[52] [53] [54] A escolha do exame depende do tipo da leishmaniose e da disponibilidade do exame. Múltiplos testes são recomendados, se possível, para maximizar a probabilidade de um resultado positivo.[55]

[CDC: practical guide for leishmaniasis]

Avaliação laboratorial na leishmaniose cutânea

Se houver disponibilidade, o diagnóstico parasitológico molecular (ou seja, ensaios com base na reação em cadeia da polimerase) deve ser realizado em caso de suspeita de leishmaniose cutânea.[1] Tal abordagem é particularmente útil em casos nos quais a carga parasitária é baixa (por exemplo, leishmaniose mucosa).[54] O diagnóstico parasitológico molecular é realizado usando-se amostras de tecido obtidas de raspagens cutâneas ou esfregaço da pele.

Se o diagnóstico parasitológico molecular não estiver disponível, usa-se o exame microscópico de aspirados de biópsia, esfregaços, raspagens e esfregaços da pele.[53] Os esfregaços da pele analisam raspagens teciduais ao longo das laterais de uma incisão feita na pele com uma pequena lâmina. O exame microscópico é, provavelmente, a abordagem diagnóstica mais comum nos países onde a leishmaniose cutânea é endêmica.[1]

A cultura de parasitas de aspirados ou biópsias de tecido pode ser útil e é 100% específica. No entanto, essa abordagem não é muito sensível (geralmente <50%) e é trabalhosa.

A intradermoreação para leishmaniose (também conhecida como teste cutâneo de Montenegro) é outro exame útil para dar suporte ao diagnóstico quando lesões em processo de cicatrização estão principalmente presentes. De modo semelhante ao do teste tuberculínico, espécimes mortos de *Leishmania* são inoculadas por via intradérmica, com a resposta à inoculação lida 48 horas depois.[53] O teste é particularmente útil para descartar o diagnóstico de leishmaniose em pacientes com lesões cutâneas suspeitas, residentes em áreas não endêmicas ou que tenham visitado uma área endêmica. É improvável que este paciente tenha sensibilidade prévia à *Leishmania*; assim, um teste positivo é altamente específico. Infecções atuais e pregressas não podem ser distinguidas.

A sorologia não é usada no diagnóstico da leishmaniose cutânea devido à sua baixa sensibilidade e sua incapacidade de distinguir entre infecções pregressas e atuais.

Avaliação laboratorial de leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes

A leishmaniose visceral pode ser confirmada por um dos testes sorológicos altamente sensíveis e específicos (ensaio de imunoadsorção enzimática [ELISA], teste de anticorpo fluorescente indireto, Western blot, teste de aglutinação direta, tira reagente rK39 baseada em antígeno). A escolha do exame depende, principalmente, da disponibilidade e da competência laboratorial.[2]

Em pacientes com apresentação típica e sorologia positiva, é aconselhável (mas não obrigatório) fazer a confirmação parasitológica, pois os achados e a quantificação dos parasitas ajudam na avaliação da resposta ao tratamento. Em pacientes com sorologia positiva, mas com doença clinicamente atípica, o diagnóstico parasitológico é recomendado. A confirmação parasitológica pode ser obtida por aspiração de tecido do baço, medula óssea, fígado ou linfonodos. A sensibilidade do exame microscópico de medula óssea ou de linfonodo é abaixo do ideal; portanto, um resultado negativo não descarta

a leishmaniose. Uma amostra de aspirado deve ser enviada para cultura ou reação em cadeia da polimerase, que são exames mais sensíveis que o exame microscópico dos esfregaços.[54]

Em pacientes com sorologia negativa, um diagnóstico alternativo deve ser pesquisado.[2] Se não for encontrado um diagnóstico alternativo e a suspeita clínica de leishmaniose visceral permanecer alta, recomendam-se exames parasitológicos.

Avaliação laboratorial da leishmaniose visceral em pacientes imunossuprimidos

Em pacientes imunossuprimidos, o diagnóstico parasitológico é a abordagem de primeira linha, já que a sorologia é menos sensível. Além disso, a sensibilidade do diagnóstico parasitológico é aumentada pela carga parasitária mais elevada no sangue e nos tecidos. Análise do esfregaço de sangue periférico ou da camada leucoplaquetária por microscopia direta, cultura ou reação em cadeia da polimerase (o método mais sensível) são testes não invasivos de primeira linha. Se os resultados forem negativos, os mesmos procedimentos devem ser aplicados em um aspirado de medula óssea. Dependendo do quadro clínico, outros locais do corpo (por exemplo, trato digestivo, pele) podem ser submetidos à amostragem.

O diagnóstico sorológico é uma escolha de segunda linha, realizado quando o parasitológico não é possível, pois sua sensibilidade varia com o formato do teste, e geralmente é mais baixa em pacientes imunossuprimidos.[18] [56]

Diagnóstico de recidiva de leishmaniose visceral

Na recidiva, os pacientes geralmente apresentam os mesmos quadros clínicos que no episódio inicial. O diagnóstico parasitológico por exame direto ou cultura de aspirado tecidual é o teste de escolha. O valor diagnóstico da reação em cadeia da polimerase é incerto, já que ela pode permanecer positiva em pacientes clinicamente curados.[57] O diagnóstico da recidiva não pode ser baseado em testes sorológicos, uma vez que os anticorpos contra *Leishmania donovani* ou *L. infantum* geralmente permanecem detectáveis por anos após o diagnóstico inicial.[58] [59]

Leishmaniose dérmica pós-calazar

Para dar início ao tratamento da Leishmaniose dérmica pós-calazar é suficiente ter a história (tratamento atual ou passado da leishmaniose visceral) e o exame clínico (presença de lesão macular, maculopapular ou nodular em locais típicos). O diagnóstico pode ser confirmado por exame direto, cultura ou reação em cadeia da polimerase de biópsias das lesões cutâneas. A sensibilidade do diagnóstico parasitológico é aumentada se as amostras forem retiradas de lesões grandes ou nodulares.[6] O diagnóstico sorológico não ajuda, uma vez que os anticorpos contra a *L. donovani* geralmente permanecem detectáveis por anos após o tratamento da leishmaniose visceral.[58] [59]

Fatores de risco

Fortes

alta exposição a picadas de flebotomíneo

- A permanência prolongada em zonas de intensa transmissão de *Leishmania*, como áreas rurais do Afeganistão, Iraque, Estado de Bihar na Índia ou Sudão oriental, aumentam o risco.

- Foi demonstrado que o uso de mosquiteiro no leito e a borrifação de casas com inseticidas previnem a infecção e/ou a doença.[39] [40] [41]

[Fig-1]

pobreza

- A pobreza aumenta o risco de leishmaniose. Condições sanitárias e de habitação precárias podem aumentar os locais de reprodução do flebotomíneo e o acesso a seres humanos.

proximidade com um paciente com história prévia de leishmaniose visceral ou cutânea

- Somente um risco de doença antroponótica (os seres humanos são os principais ou únicos hospedeiros da infecção).

proprietário de animais domésticos

- Uma relação complexa; pode ser fator de risco ou de proteção, dependendo da ecologia.[25] [39] [42]

imunossupressão

- Coinfecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de medicamentos imunossupressores (por exemplo, pós-transplante), desnutrição grave e imunossupressão associada a malignidade aumentam o risco de desenvolver leishmaniose visceral e cutânea.[5] [18] [37] [38] [43]
- Contagem de CD4 <200/microlitro e insuficiência de terapia antirretroviral (TAR) são fatores de alto risco para a leishmaniose visceral em pacientes infectados pelo HIV.
- O uso disseminado de TAR teve um forte impacto na redução do número de casos diagnosticados de coinfeções HIV-leishmaniose visceral na Europa; contudo, os relatos de coinfeção continuam a aumentar nos países em desenvolvimento.[18]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

permanência prévia em área endêmica (comum)

- Características das leishmanioses visceral e cutânea.
- É necessário uma história completa de viagens para identificar a exposição prévia em áreas endêmicas das leishmanioses visceral e cutânea: partes da América Latina, bacia mediterrânea, Oriente Médio, Ásia Central, África Subsaariana (em particular, a África Oriental), o norte da Índia, o sul do Nepal ou o noroeste do Bangladesh.
- O período de incubação pode ser variável e depende da espécie parasitária.[1] [2]

imunossupressão (comum)

- Características das leishmanioses visceral e cutânea.

presença de fatores de risco (comum)

- Fatores de risco incluem alta exposição aos flebotomíneos, pouco conhecimento sobre a doença, proximidade de pacientes infectados e imunossupressão.

febre prolongada (comum)

- Característica da leishmaniose visceral.

- Prolongada (semanas ou meses) e pode ser intermitente.[2]

perda de peso (comum)

- Característica da leishmaniose visceral.
- A perda de peso é devida à anorexia e ao estado persistente de inflamação.
- Infecções concomitantes (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana [HIV], tuberculose, diarreia) podem ser fatores agravantes.[2]

lesões ulcerativas (comum)

- Principal característica clínica da leishmaniose cutânea.
- Às vezes ocorre na leishmaniose visceral (por exemplo, em pacientes imunocomprometidos).
- As lesões podem variar na aparência, embora as lesões clássicas da leishmaniose cutânea localizada (única ou múltipla) sejam caracterizadas por uma aparência semelhante à de um vulcão (isto é, bordas elevadas e inflamadas, com uma lesão central mais baixa) no local da picada.[1]

[Fig-4]

[Fig-5]

vários nódulos cutâneos não ulcerativos (comum)

- Característicos da leishmaniose cutânea difusa.

inflamação destrutiva da mucosa (comum)

- Característica da leishmaniose mucosa.

esplenomegalia (comum)

- Associada à leishmaniose visceral.
- Pode ser maciça e sintomática.
- A palpação do baço geralmente é indolor.[2] [42]

escurecimento da pele (incomum)

- Característica da leishmaniose visceral.
- Geralmente observado pelo paciente ou pela família.
- Descrito apenas no subcontinente indiano (calazar).

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- Característica da leishmaniose visceral.
- Pronunciada, devido ao estado persistente de inflamação, perda de peso e anemia.[2]

tosse (comum)

- Característica da leishmaniose visceral.

cefaleia (comum)

- Característica da leishmaniose visceral.

enfraquecimento (comum)

- Característico das leishmanioses visceral.

linfonodos aumentados (comum)

- Comumente associados à leishmaniose cutânea; menos comumente associados à leishmaniose visceral.
- No Sudão, comum na leishmaniose visceral e na cutânea.
- Frequentemente generalizados.
- Os linfonodos são firmes, móveis e indolores.[1] [2]

hepatomegalia (comum)

- Associada à leishmaniose visceral.
- Menos maciça que a esplenomegalia.
- Geralmente, a palpação do fígado é indolor.[2]

tratamento antileishmaniose prévio (incomum)

- Características das leishmanioses visceral e cutânea.
- A presença de sinais cutâneos compatíveis aumenta a suspeita de recidiva no caso de sintomas recorrentes de leishmaniose visceral ou cutânea, ou leishmaniose dérmica pós-calazar.

epistaxe (incomum)

- Característica da leishmaniose visceral.
- A etiologia da epistaxe é pouco compreendida.
- É provável que a trombopenia seja um fator de risco.[2]

dor abdominal (incomum)

- Característica atípica encontrada em pacientes imunossuprimidos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado em pacientes com leishmaniose visceral. • A anemia é o achado mais comum, seguido por leucopenia e trombocitopenia. • A pancitopenia foi encontrada em apenas 16% dos pacientes no Nepal, mas sua especificidade foi alta (98%).[60] A pancitopenia é mais frequente em pacientes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).[61] 	anemia, leucopenia, trombocitopenia
testes da função hepática (TFHs) e de ureia/creatinina <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com paromomicina ou miltefosina requer monitoramento da função hepática e renal. Portanto, deve-se solicitar TFHs iniciais e testes de ureia/creatinina. 	variáveis; podem estar discretamente elevados na leishmaniose visceral
gonadotrofina coriônica humana (hCG) sérica <ul style="list-style-type: none"> • A gestação determina as escolhas de tratamento, de modo que todas as mulheres em idade fértil devem ser testadas antes do tratamento. 	podem ser positivos ou negativos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
exame microscópico do espécime relevante <ul style="list-style-type: none"> Recomendado para confirmar o diagnóstico de suspeita de leishmaniose visceral ou cutânea. Provavelmente o exame de confirmação mais comum usado nos países onde a leishmaniose cutânea é endêmica.[1] Leishmaniose cutânea: aspirados de biópsia, esfregaços, raspagens e esfregaços da pele são usados (esfregaços da pele analisam raspagens teciduais ao longo das laterais de uma incisão feita na pele com uma pequena lâmina).[53] Apresenta sensibilidade razoável (até 85%), mas a sensibilidade é variável e depende da técnica de amostragem, do tempo das lesões e da presença de superinfecção. A sensibilidade é baixa (<50%) na leishmaniose mucosa.[1] [62] [Fig-2] Leishmaniose visceral: o espécime pode ser obtido por aspiração de tecido do baço, da medula óssea, do fígado ou dos linfonodos. O exame microscópico de aspirados de baço é a técnica mais sensível (>95%), mas tem um risco de 1:1000 de sangramento importante; requer considerável habilidade técnica.[63] O exame do aspirado da medula óssea ou do fluido de linfonodo é mais seguro, mas tem sensibilidade menor (70% a 90% e 58%, respectivamente). A sensibilidade de um exame de medula óssea aumenta para 85% em pacientes imunossuprimidos.[64] [65] 	forma amastigota da espécie de Leishmania em macrófagos ou monócitos
cultura de aspirado de sangue ou de tecido <ul style="list-style-type: none"> Recomendada para confirmar o diagnóstico de suspeita de leishmaniose visceral ou cutânea e é especialmente útil quando o objetivo é caracterizar espécies de parasitas infectantes. Meio de Novy-Nicolle-McNeal ou outros meios de tipo difásico são usados.[66] Embora 100% específica, a sensibilidade é variável (geralmente <50%) e depende da técnica de amostragem e da qualidade do meio de cultura, do processamento da amostra e da infraestrutura do laboratório, do tempo das lesões e da presença de superinfecção. Também pode ser usada para confirmar o diagnóstico de leishmaniose dérmica pós-calazar. A sensibilidade é aumentada se as amostras forem retiradas de lesões extensas ou nodulares.[6] 	formas promastigotas da espécie de Leishmania em meio de cultura

Exame	Resultado
<p>reação em cadeia da polimerase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomendado para confirmar o diagnóstico de suspeita de leishmaniose visceral ou cutânea, se disponível. Mais sensível que os exames microscópicos ou de cultura parasitária para o diagnóstico de casos suspeitos de leishmaniose visceral e cutânea.[55] • A sensibilidade estimada fica entre 70% e 100% ao se usarem biópsias teciduais para o diagnóstico de leishmaniose cutânea e sangue periférico para o diagnóstico de leishmaniose visceral.[54] [57] [67] [68] • Particularmente útil nos casos em que a carga parasitária é baixa (por exemplo, leishmaniose mucosa).[54] • Também pode ser usada para confirmar o diagnóstico de leishmaniose dérmica pós-calazar. A sensibilidade é aumentada se as amostras forem retiradas de lesões extensas ou nodulares.[6] • Recomendado quando é necessário caracterizar a espécie (por exemplo, para determinar se um paciente pode estar sob risco de leishmaniose mucosa no futuro por conta da infecção com a espécie <i>Leishmania</i> [Viannia]). • O valor diagnóstico da reação em cadeia da polimerase (PCR) em pacientes com leishmaniose visceral recidivante é incerto, uma vez que a PCR pode permanecer positiva em pacientes clinicamente curados.[57] 	<p>DNA de Leishmania</p>
<p>sorologia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomendada para confirmar o diagnóstico de suspeita de leishmaniose visceral.[55] • Considerada o teste de primeira escolha em pacientes imunocompetentes com suspeita de leishmaniose visceral, mas é menos sensível em pacientes imunossuprimidos. Entretanto, pode ser usada em pacientes imunossuprimidos se o diagnóstico parasitológico for inviável.[18] [56] • Vários testes altamente sensíveis e específicos estão disponíveis, e a escolha depende, principalmente, da disponibilidade e da habilidade laboratorial.[2] • Teste de aglutinação direta: uma metanálise de 30 estudos mostrou sensibilidade de 94.8% e especificidade de 97.1%.[69] • Tira reagente rk39: teste diagnóstico rápido, que demora de 10 a 20 minutos. Uma metanálise de 18 estudos mostrou sensibilidade de 91.9% e especificidade de 92.4%.[70] Menos sensível na África Oriental que no subcontinente Indiano e na América Latina.[45] [70] [71] [72] • Teste de anticorpo fluorescente indireto: sensibilidade moderada a alta (>85%) e alta especificidade (>90%) foram relatadas.[73] [74] • ELISA: altamente sensível e específico. Antígeno solúvel bruto de <i>Leishmania</i> ou várias proteínas recombinantes (incluindo rk39) podem ser usados; uso de antígeno recombinante pode aumentar a sensibilidade.[2] • Western blot: teste promissor, mas a experiência é restrita a poucos laboratórios.[75] • O diagnóstico da recidiva não pode ser baseado em testes sorológicos, pois os anticorpos contra <i>L. donovani</i> ou <i>L. infantum</i> geralmente permanecem detectáveis por anos após o diagnóstico inicial.[58] [59] 	<p>positiva para anticorpos <i>Leishmania</i> ou título de anticorpos acima do limite validado localmente</p>

Exame	Resultado
intradermorreação para leishmaniose (teste cutâneo de Montenegro) <ul style="list-style-type: none"> Exame útil para dar suporte ao diagnóstico de leishmaniose cutânea quando lesões em processo de cicatrização estão principalmente presentes. Espécimes mortos de <i>Leishmania</i> são inoculadas por via intradérmica, com a resposta da reação à inoculação lida 48 horas depois.^[53] Particularmente útil para descartar o diagnóstico de leishmaniose em pacientes com lesões cutâneas suspeitas, residentes em áreas não endêmicas ou que tenham visitado uma área endêmica. É improvável que este paciente tenha sensibilidade prévia à <i>Leishmania</i>; assim, um teste positivo é altamente específico. Infecções atuais e pregressas não podem ser distinguidas. 	≥5 mm de induração 48 horas após a inoculação
sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) <ul style="list-style-type: none"> A leishmaniose visceral é uma infecção oportunista em pacientes com HIV/AIDS. Pacientes recém-diagnosticados devem ser avaliados quanto a HIV/AIDS. 	podem ser positivos ou negativos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Esplenomegalia malárica hiper-reativa (HMS)	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose visceral. Anteriormente chamada de síndrome da esplenomegalia tropical. O quadro clínico pode assemelhar-se à leishmaniose visceral, mas a febre é uma característica menos consistente.[76] Uma resposta clínica a antimaláricos também ajuda a distinguir os diagnósticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Os critérios primários para o diagnóstico da HMS são esplenomegalia >10 cm na tomografia computadorizada (TC), altos títulos de anticorpos antimaláricos e títulos de IgM >2 desvios-padrão acima da média da população local. Espécies de Plasmodium no esfregaço de sangue periférico são normalmente negativas. A presença de altos títulos de IgM ajuda a diferenciar a doença da leishmaniose visceral. Na prática, a leishmaniose visceral deve ser excluída por exames sorológicos ou parasitológicos específicos.[76] A HMS permanece sendo um diagnóstico de exclusão em áreas endêmicas remotas, onde IgM e títulos de anticorpos antimaláricos não podem ser quantificados.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção malárica	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose visceral. Como a doença é mais aguda que a leishmaniose visceral, os pacientes apresentam febre de duração mais curta e esplenomegalia mais leve ou ausente. A malária recorrente pode ser mais difícil de distinguir da leishmaniose visceral, já que a febre pode ser intermitente e permanecer por longos períodos, e o baço pode estar significativamente aumentado. Pacientes que não respondem a antimaláricos eficazes devem ser investigados quanto à leishmaniose visceral, já que infecção dupla é comum em áreas endêmicas. 	<ul style="list-style-type: none"> A malária pode ser diagnosticada pelo exame microscópico de um esfregaço corado, fino e espesso de sangue periférico ou por meio de um teste diagnóstico rápido, que detecta antígenos circulantes específicos para o <i>P. falciparum</i> ou outras espécies.[77]
Esquistossomose	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose visceral. A esplenomegalia secundária a hipertensão portal pode ser maciça. Esquistossomose crônica não desencadeia febre, mas o paciente pode apresentar infecção concomitante, como malária, febre tifoide ou tuberculose.[78] 	<ul style="list-style-type: none"> A infecção crônica pelo <i>Schistosoma mansoni</i> é diagnosticada pela presença de ovos característicos nas fezes ou por meio de ensaios baseados em anticorpos. Ultrassonografia, TC ou ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal mostram as características típicas da esquistossomose hepática e os sinais de hipertensão portal.[78]
Hanseníase (lepra)	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. Residência/viagem para uma área endêmica. Ausência de lesões ulcerativas. Presença de neuropatia. 	<ul style="list-style-type: none"> Histopatologia: positivo para bacilos álcool-ácido resistentes.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Paracoccidioidomicose	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. Residência/viagem para uma área endêmica. As lesões cutâneas geralmente envolvem a face e as bordas mucocutâneas nasal e oral. 	<ul style="list-style-type: none"> Histopatologia: leveduras grandes que formam várias pápulas (às vezes chamadas de roda piloto).
Blastomicose	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. Residência/viagem para uma área endêmica. As lesões cutâneas podem ter aparência nodular, ulcerada ou verrucosa e geralmente têm borda elevada irregular. 	<ul style="list-style-type: none"> Histopatologia: inflamação aguda com ou sem necrose, formação de granuloma e células gigantes multinucleadas.
Histoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. Residência/viagem para uma área endêmica. Lesões cutâneas são incomuns e geralmente ocorrem somente no caso de histoplasmose disseminada. 	<ul style="list-style-type: none"> Histopatologia: positivo para <i>Histoplasma capsulatum</i>.
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. Nódulos eritematosos sensíveis à palpação nos membros inferiores. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia de pele: granulomas não caseosos.
Tuberculose cutânea	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. A tuberculose cutânea pode se apresentar com lesões cutâneas semelhantes; no entanto, elas são menos comuns na tuberculose. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia, histopatologia, cultura e/ou reação em cadeia da polimerase das lesões distinguem a tuberculose.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Carcinoma de células escamosas da pele	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. História de câncer de pele ou queimadura solar na pele. Aparece como pápulas ou placas eritematosas que normalmente têm uma escama ou crosta hemorrágica, ou como um nódulo em formato de cúpula. Pode sangrar com facilidade, ulcerar ou apresentar crescimento rápido. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia: atipia de ceratinócitos.
Carcinoma basocelular	<ul style="list-style-type: none"> Diferencial para leishmaniose cutânea. História de câncer de pele ou queimadura solar na pele. Manifesta-se como pápulas ou placas peroladas com bordas arredondadas, telangiectasias e ulceração quando os tumores ficam maiores. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia: ninhos de tumor com diferenciação basaloide, com núcleo grande e citoplasma pequeno.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento das leishmanioses cutânea e visceral é baseado em diversos medicamentos antileishmaniose, utilizando várias abordagens. Embora alguns poucos medicamentos e abordagens sejam eficazes contra a maioria das leishmanioses em diversos ambientes geográficos, a eficácia do tratamento depende de fatores do hospedeiro e do parasita (por exemplo, espécie do parasita infectante, imunossupressão). Assim, os resultados publicados oriundos de uma região (por exemplo, subcontinente indiano) ou de um subgrupo de pacientes (por exemplo, pacientes imunocompetentes) não poderiam ser extrapolados para outra região (por exemplo, África Oriental) ou outro subgrupo de pacientes (por exemplo, pacientes imunocomprometidos).

Para a leishmaniose visceral, o tratamento frequentemente é focado no manejo das afecções que a acompanham, como depleção de volume, desnutrição, anemia e infecções virais concomitantes (por exemplo, por vírus da imunodeficiência humana [HIV]), infecções bacterianas (por exemplo, pneumonia) ou parasitárias (por exemplo, malária). Esforços têm sido feitos atualmente em pesquisas que investigam terapias combinadas, a fim de aumentar a eficácia, reduzir a toxicidade e diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistências aos medicamentos antileishmaniose.

A adesão ao tratamento é de importância fundamental, tanto para o paciente individualmente (para que ele atinja a cura), quanto para a comunidade (para evitar a seleção e disseminação de parasitas resistentes aos medicamentos). Por exemplo, o uso disseminado de posologia abaixo da ideal de compostos de antimônio pentavalente é altamente responsável pela eficácia reduzida desta classe de medicamentos em Bihar, Índia.[82] O risco de não adesão é particularmente alto com miltefosina, que é administrada em pacientes ambulatoriais por um período longo (30 dias) e que, portanto, requer monitoramento rigoroso (por exemplo, terapia diretamente observada).[83]

Considerações sobre o medicamento

Seleção da formulação da anfotericina B:

- Quando disponível, a ordem de preferência de uso das diferentes formas de terapia com anfotericina é baseada no perfil de efeitos colaterais, sendo as preparações lipossomais preferidas às de complexos lipídicos e estas, por sua vez, preferíveis à formulação padrão de deoxicolato.
- A anfotericina B lipossomal é associada a boa tolerância e tempo de tratamento relativamente curto.[84] [85] [86] [87] Reações relacionadas à infusão (calafrios, febre) e outros efeitos adversos (por exemplo, insuficiência renal, hipocalemia) são menos frequentes e mais leves que com anfotericina B desoxicolato.[88]
- O deoxicolato de anfotericina B tem modo de administração mais complicado que a anfotericina B lipossomal.[89]
- Falta experiência clínica em leishmaniose na utilização outras formulações lipídicas de anfotericina B (por exemplo, complexo lipídico de anfotericina B ou dispersão em colesterol) que, mesmo assim, apresentam excelente eficácia e bons protocolos de segurança.[88] [89] [90]

Contraindicações na gestação:

- A miltefosina é altamente teratogênica. As mulheres não podem estar grávidas e devem fazer uso de contracepção eficaz durante o tratamento e pelo menos 5 meses depois de concluí-lo.
- Compostos de antimônio pentavalente, que se mostraram embriotóxicos em ratos e foram associados a um alto índice inaceitável (57%) de abortos espontâneos em seres humanos, devem ser evitados durante a gestação.[91] [92]

- Faltam dados de segurança para o uso de paromomicina durante a gestação.

A duração do tratamento de todos os tipos de leishmaniose é de aproximadamente 1 mês. A dosagem deve ser determinada por um médico especialista.

Leishmaniose cutânea: considerações de tratamento

Embora não seja fatal, a leishmaniose cutânea localizada é tratada para acelerar a cura, reduzir a cicatrização desfigurante em locais aparentes, de modo a evitar o estigma social, e evitar a disseminação do parasita (por exemplo, leishmaniose mucosa) ou a recidiva.

O tratamento é fornecido, normalmente, para lesões persistentes, múltiplas, grandes e/ou localizadas em articulações ou na face.

Em muitos países onde a leishmaniose é endêmica, a política oficial é fornecer tratamento gratuito para todos os pacientes. Entretanto, isso frequentemente é inviável na prática, porque os medicamentos são caros e com frequência seu estoque é limitado, especialmente nas áreas rurais, onde a doença é mais comum.

Os principais problemas no tratamento da leishmaniose cutânea localizada incluem:

- Falta de disponibilidade de testes parasitológicos confirmatórios nos países endêmicos, tornando o diagnóstico clínico difícil.
- Os efeitos colaterais de algumas abordagens de tratamento que, embora reversíveis, podem ser graves.[93] [94] [95]
- Cepas parasitárias resistentes aos medicamentos e falha no tratamento devido à imunossupressão, cujos relatos são crescentes.[94]
- A não adesão por parte de muitos pacientes, devido aos protocolos de tratamento longos e dolorosos.

Além disso, a maioria dos estudos têm sido mal planejados e relatados, resultando em falta de evidências de tratamentos potencialmente benéficos. Há carência de estudos extensivos e bem-conduzidos que avaliem os efeitos em longo prazo das terapias atuais.[96] [97]

Leishmaniose cutânea: tratamentos

Decisões de tratamento relacionadas à leishmaniose cutânea localizada devem considerar as espécies de *Leishmania*, a localização e o tamanho das lesões; a eficácia das opções de tratamento disponíveis varia substancialmente com as espécies.

Pacientes não gestantes

- Com a exceção de alguns poucos países endêmicos, as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) e específicas dos países recomendam o tratamento da leishmaniose cutânea localizada com compostos de antimônio pentavalente (isto é, estibogluconato de sódio ou antimoniato de meglumina).[1]
- A anfotericina B é um tratamento de segunda linha para a leishmaniose cutânea localizada em pacientes imunocompetentes. A forma de deoxicolato é usada com frequência para tratar leishmaniose cutânea localizada, especialmente em pacientes que desenvolveram leishmaniose mucosa.[1] [94] Embora o medicamento seja altamente efetivo, seus efeitos colaterais são significativos.[93] [95] Formulações menos tóxicas foram testadas in vitro e in vivo, bem como em ensaios clínicos de leishmaniose visceral em países em desenvolvimento, mas devido a

seus custos, seu uso em leishmaniose cutânea ficou restrito a poucos estudos de caso.[98] [99] Com base em opiniões de especialistas, a anfotericina é recomendada como primeira linha em pacientes imunocomprometidos com leishmaniose cutânea localizada. A leishmaniose cutânea difusa também é tratada com anfotericina B.

- A pentamidina, outra terapia de segunda linha para leishmaniose cutânea localizada, oferece vantagens significativas em termos de duração do tratamento (ou seja, <2 semanas) e custo, mas sua eficácia clínica não está clara[1] e os efeitos colaterais geralmente são graves.[93] [95] A pentamidina é o tratamento recomendado para leishmaniose cutânea localizada causada por *L. guyanensis* no Suriname e na Guiana Francesa.[100] [101]
- A miltefosina, também de segunda linha para leishmaniose cutânea localizada, é considerada por alguns como o medicamento oral de primeira escolha para leishmaniose cutânea localizada relacionada a *L. Viannia*, em virtude da sua eficácia, toxicidade sistêmica limitada e facilidade de administração.[102] Uma melhor observância aumenta a eficácia do tratamento e reduz as sequelas. Consequentemente, o paciente precisa de menos consultas médicas e menos tempo de hospitalização. A desvantagem é que o custo total do ciclo de tratamento de cada paciente é elevado.
- A termoterapia com ondas localizadas de radiofrequência, também considerada de segunda linha, mostrou resultados eficazes no tratamento da leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. tropica* ou *L. donovani*, com taxas de cura entre 70% e 96%.[103] [104] [105] [106] Assim como acontece com outras abordagens de tratamento tópico da leishmaniose cutânea, as principais vantagens são maiores taxas de adesão terapêutica dos pacientes, ausência de efeitos colaterais sistêmicos graves (exceto por possível superinfecção das lesões tratadas) e um curto esquema de administração.[103] A desvantagem é o alto custo do equipamento de termoterapia.

Pacientes gestantes:

- O tratamento da doença cutânea localizada e difusa em gestantes é altamente individualizado.
- Anfotericina B é considerada a terapia de primeira linha.
- Termoterapia é considerada terapia de segunda linha.
- Pacientes infectadas pela *L. guyanensis* na Guiana são tratadas com pentamidina como tratamento de primeira linha.
- Anfotericina B é usada para leishmaniose cutânea difusa e leishmaniose mucosa.

Leishmaniose mucosa

Os tratamentos disponíveis podem ter efeitos colaterais graves, embora reversíveis[93] [95] , e têm eficácia variável contra a leishmaniose mucosa.[93] [94]

Pacientes não gestantes:

- Compostos de antimônio pentavalente são a terapia de primeira linha.[107] [108]
- Se a terapia de primeira linha é ineficaz, experimenta-se anfotericina B.
- Se este tratamento também falhar, a miltefosina pode, finalmente, ser usada.[109]

Pacientes gestantes:

- A anfotericina B é o tratamento de primeira linha.

Leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes

O principal objetivo do tratamento é evitar a morte e alcançar a cura clínica em longo prazo. A cura parasitológica, avaliada pelo exame direto do aspirado tecidual, é um objetivo secundário. No entanto, a erradicação dos parasitas é improvável na maioria dos pacientes, como mostra a reativação da doença após anos da cura clínica inicial e a persistência de parasitas após o tratamento, em uma proporção significativa de pacientes, quando são utilizados métodos de detecção altamente sensíveis (como, por exemplo, reação em cadeia da polimerase).^{[57] [110]}

O tratamento de primeira linha depende da disponibilidade do medicamento, que difere muito entre os países.

Pacientes não gestantes:

- A anfotericina B lipossomal é o tratamento de primeira linha,^{[86] [87]} mas a dose total varia com a localização geográfica.
- A combinação de antimônios pentavalentes com paromomicina é uma alternativa de tratamento para a leishmaniose visceral causada pela *L. donovani* na África Oriental.^[111] Um estudo sugere que um ciclo de tratamento de 17 dias de duração combinando estibogluconato de sódio com paromomicina tem eficácia e segurança semelhantes a um tratamento de 30 dias com o estibogluconato de sódio isoladamente.^[112] Resultados publicados de um programa de farmacovigilância na África Oriental confirmaram altas taxas de cura inicial e baixas taxas de letalidade.^[113] Esta combinação de medicamento não é recomendada na maioria dos países, mas é comumente usada como tratamento de primeira linha em países da África Oriental.
- As combinações de anfotericina B lipossomal com ciclos curtos de miltefosina ou paromomicina, ou de miltefosina com paromomicina, são alternativas à monoterapia baseada em anfotericina B no calazar indiano.^[114]
- Composto de antimônio pentavalente, miltefosina ou paromomicina^[115] monoterapia são tratamentos alternativos.
- Pacientes que não respondem ou que apresentam recidiva depois da terapia inicial devem receber tratamento completo com um medicamento antileishmaniose, ou com uma combinação de medicamentos antileishmaniose, de uma classe diferente. Se a anfotericina B lipossomal foi o medicamento usado para a terapia inicial, pode-se considerar o uso de uma dose maior.^[55]
- A pentamidina não é mais recomendada como opção de tratamento da leishmaniose visceral. São necessárias doses altas para a cura, ocorrendo diabetes irreversível em alguns casos.

Pacientes gestantes:

- O tratamento é essencial, pois a leishmaniose visceral não tratada pode ser fatal tanto para a mãe quanto para o feto.
- Dados limitados sugerem que anfotericina B lipossomal é uma opção de tratamento segura e eficaz.^[92] As outras formas de anfotericina podem ser usadas, se a anfotericina lipossomal não estiver disponível.
- Paromomicina é uma escolha de segunda linha.

Leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos

O tratamento é associado a uma taxa menor de cura inicial e um índice mais alto de recidivas que em pacientes imunocompetentes, independentemente do medicamento antileishmaniose usado.^{[116] [117]} Se a cura não puder ser alcançada, é essencial aliviar os sintomas para garantir uma boa qualidade

de vida. A prevenção da recidiva, um objetivo crucial, é alcançada algumas vezes reduzindo-se a imunossupressão de base. Um exemplo é o tratamento de pacientes portadores de HIV com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), usada para fortalecer o sistema imunológico para ajudar a combater a coinfeção da leishmaniose.[116] [118] [119]

Pacientes não gestantes:

- Apesar da escassez de dados publicados, a anfotericina B lipossomal foi recomendada como terapia de primeira linha durante um encontro consultivo informal da OMS em Adis Abeba em 2007.[86] Recomenda-se uma dose total mais alta, em comparação com pacientes imunocompetentes. Dados publicados corroborando os esquemas aprovados limitam-se a 4 séries de casos e 2 estudos abertos, envolvendo um total de 35 pacientes.[120] [121] Uma das outras 2 formas de anfotericina B podem ser usadas se a anfotericina lipossomal não estiver disponível. Dados preliminares da Etiópia sugerem que a combinação de anfotericina B lipossomal e miltefosina pode ser mais eficaz que a monoterapia para pacientes com coinfeção pelo HIV.[55]
- Miltefosina ou compostos de antimônio pentavalente podem ser usados como medicamentos de segunda linha. Miltefosina pode ser mais segura, mas é menos efetiva que estibogluconato de sódio em pacientes etíopes coinfectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV).[122] Antimoniato de meglumina e anfotericina B desoxicolato apresentaram eficácia e perfis de segurança equivalentes. Efeitos adversos graves, como pancreatite aguda ou cardiotoxicidade (compostos de antimônio pentavalente) e nefrotoxicidade (anfotericina B desoxicolato) são observados mais frequentemente que em pacientes imunocompetentes.[123] [124]
- Profilaxia secundária com agentes antileishmaniose após um primeiro episódio clínico evita parcialmente ou retarda a ocorrência de recidiva. Apesar da ausência de consenso sobre qual medicamento e esquema usar, aconselham-se terapias de manutenção com anfotericina B lipossomal ou isetionato de pentamidina após o tratamento inicial. A terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 >200 mm³ por mais que 6 meses.

Pacientes gestantes:

- O tratamento é essencial, pois a leishmaniose visceral não tratada pode ser fatal tanto para a mãe quanto para o feto.
- Dados limitados sugerem que anfotericina B lipossomal é uma opção de tratamento segura e eficaz.[92] As outras formas de anfotericina podem ser usadas, se a anfotericina lipossomal não estiver disponível.

Leishmaniose dérmica pós-calazar

Há poucos estudos controlados sobre o manejo de Leishmaniose dérmica pós-calazar. A leishmaniose dérmica pós-calazar leve a moderada cura-se por si mesma, na maioria dos pacientes descendentes de africanos orientais. O tratamento é indicado para pacientes da África Oriental com leishmaniose dérmica pós-calazar grave ou que não se cura por si mesma, para a leishmaniose dérmica pós-calazar em indianos e em pacientes imunocomprometidos.[6]

Pacientes não gestantes:

- Anfotericina B é utilizada como tratamento de primeira linha, com a ordem habitual de preferências de formulação.

- Miltefosina, assim como anfotericina B lipossomal, é bem tolerada e prática; ela é, provavelmente, mais efetiva que anfotericina B na Índia, onde cepas de *L. donovani* resistentes ao antimônio estão disseminadas.^{[125] [126]}
- Tratamento prolongado com compostos de antimônio pentavalente (segunda linha) é o mais amplamente usado, mas é pouco prático e mal tolerado.

Pacientes gestantes:

- Anfotericina B é o tratamento de primeira linha.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
cutânea, localizada		
■ não gestante	1a	composto de antimônio pentavalente
	2a	anfotericina B
	2a	pentamidina
	2a	miltefosina
	2a	ondas de radiofrequência
■ gestante	1a	anfotericina B
	2a	pentamidina
	2a	ondas de radiofrequência
cutânea, difusa (não gestantes e gestantes)		
	1a	anfotericina B
da mucosa		
■ não gestante	1a	composto de antimônio pentavalente
	2a	anfotericina B
	3a	miltefosina
■ gestante	1a	anfotericina B
visceral, imunocompetente		
■ não gestante	1a	anfotericina B
	2a	composto de antimônio pentavalente ± paromomicina

Agudo (resumo)		
■ gestante	2a	paromomicina
	2a	miltefosina
	1a	anfotericina B
	2a	paromomicina
visceral, imunocomprometido		
■ não gestante	1a	anfotericina B
	adjunto	miltefosina
	2a	composto de antimônio pentavalente
■ gestante	2a	miltefosina
	1a	anfotericina B

Em curso (resumo)		
leishmaniose dérmica pós-calazar		
■ não gestante	1a	anfotericina B
	2a	composto de antimônio pentavalente
	2a	miltefosina
■ gestante	1a	anfotericina B

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

cutânea, localizada

■ não gestante

1a composto de antimônio pentavalente

Opções primárias

» [estibogluconato de sódio](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» [antimoniato de meglumina](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em países desenvolvidos, esses compostos são administrados por via intravenosa. O tratamento é geralmente administrado em pacientes hospitalizados para monitoramento dos efeitos colaterais sistêmicos.

» Em países em desenvolvimento, esses compostos podem ser administrados por via intravenosa, intramuscular ou intralesional e, geralmente, o tratamento é feito em ambulatório. Quando o risco de doença grave (isto é, leishmaniose cutânea difusa ou mucosa) é pequeno, a administração intralesional é preferida, devido aos poucos efeitos colaterais sistêmicos, maior adesão terapêutica, menos consultas e maior custo-efetividade.^{[1] [21] [103]} A dose depende do tamanho, local e número de lesões. O volume injetado é proporcional ao tamanho da lesão. A frequência das doses é variável, mas deve ser de 3 a 7, com intervalos de 3 a 7 dias.^[111] A administração sistêmica (ou seja, intravenosa ou intramuscular) de compostos pentavalentes é feita se as lesões são extensas, numerosas ou em locais onde a administração intralesional seja difícil (por exemplo, articulações) ou se há suspeita de aumento do risco futuro de leishmaniose mucosa (por exemplo, devido a espécies de parasitas infectantes). A desvantagem é que o esquema de tratamento é mais longo (21-28 dias) e podem ocorrer efeitos colaterais.^[95]

Agudo

2a

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A anfotericina B é um tratamento de segunda linha em pacientes imunocompetentes. Com base em opiniões de especialistas, a anfotericina é recomendada como tratamento de primeira linha em pacientes imunocomprometidos com leishmaniose cutânea localizada.

» A anfotericina B é administrada uma vez ao dia para pacientes que não respondem ao antimônio. A dosagem em dias alternados é preferível se o monitoramento de creatinina e eletrólitos não for viável.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

2a

pentamidina

Opções primárias

» **pentamidina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A pentamidina é um tratamento de segunda linha que oferece vantagens significativas em termos de duração do tratamento (ou seja, <2 semanas) e custo, mas sua eficácia clínica não é clara[1] e os efeitos colaterais geralmente são graves.[93] [95]

» A pentamidina é o tratamento de primeira linha para *L. guyanensis* no Suriname e na

Agudo

Guiana Francesa.[100] [101] Quando esse organismo infecta pacientes no Peru, compostos de antimônio pentavalente são usados como primeira linha em pacientes não gestantes.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

2a

miltefosina

Opções primárias

» **miltefosina:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A eficácia da miltefosina varia de acordo com a espécie de *Leishmania*. Estudos iniciais mostraram que o tratamento pode levar a altos índices de cura, da ordem de 94%, em pacientes infectados com *L. panamensis* na Colômbia.[127] Um segundo estudo confirmou esses resultados, mas também mostrou que miltefosina tem eficácia reduzida em pacientes infectados com *L. braziliensis* na Guatemala.[128] Um terceiro estudo parece mostrar que a eficácia em pacientes infectados com *L. braziliensis* na Bolívia foi semelhante à mostrada contra *L. panamensis* na Colômbia.[102] Um quarto estudo na Colômbia mostrou eficácia reduzida de miltefosina para pacientes infectados com *L. braziliensis* e *L. panamensis*. [129]

» A miltefosina é altamente teratogênica. As mulheres não podem estar grávidas e devem fazer uso de contracepção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, nos 5 meses seguintes.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

2a

ondas de radiofrequência

» O tratamento com ondas de radiofrequência tópica (termoterapia) não tem efeitos colaterais sistêmicos e apresenta boa adesão terapêutica, mas seu uso depende da localização, do tamanho e do número de lesões.[103] [104] [105] [106] As lesões devem ser anestesiadas com anestésico local e tratadas com creme antibiótico para evitar possíveis superinfecções.

Agudo

■ gestante

1a

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento da doença cutânea localizada e difusa em gestantes é altamente individualizado, mas a anfotericina B é a terapia de primeira linha habitual.

» A dosagem em dias alternados é preferível se o monitoramento de creatinina e eletrólitos não for viável.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

2a

pentamidina

Opções primárias

» **pentamidina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento é altamente individualizado para pacientes gestantes.

» A pentamidina é um tratamento de segunda linha que oferece vantagens significativas em termos de duração do tratamento (ou seja, <2 semanas) e custo, mas sua eficácia clínica não é clara[1] e os efeitos colaterais geralmente são graves.[93] [95]

» A pentamidina é o tratamento de primeira linha para *L. guyanensis* no Suriname e na Guiana Francesa.

Agudo

2a

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

ondas de radiofrequência

» O tratamento é altamente individualizado para pacientes gestantes.

» Tratamento com ondas de radiofrequência tópica (termoterapia) não tem efeitos colaterais sistêmicos, e tem boa adesão terapêutica, mas seu uso depende do tamanho e número de lesões. As lesões devem ser anestesiadas com anestésico local e tratadas com creme antibiótico para evitar possíveis superinfecções.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

cutânea, difusa (não gestantes e gestantes)

1a

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento para leishmaniose cutânea difusa é desafiador e baseia-se em dados de relatos de casos escassos, mas a anfotericina B é a terapia de primeira linha habitual.

» A dosagem em dias alternados é preferível se o monitoramento de creatinina e eletrólitos não for viável.

Agudo

» O tratamento é altamente individualizado para pacientes gestantes.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

da mucosa

■ não gestante

1a composto de antimônio pentavalente

Opções primárias

» **estibogluconato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **antimoniato de meglumina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose mucosa são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.^{[107] [108]}

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês. A extensão do tratamento de 28 para 40 dias não aumenta os índices de cura clínica em pacientes com leishmaniose mucosa.^[130]

2a anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

» As opções de tratamento para leishmaniose mucosa são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.[107] [108]

» A dosagem em dias alternados é preferível se o monitoramento de creatinina e eletrólitos não for viável. Formulações lipossomais podem ser usadas.

» A consulta com especialistas experientes é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês. A extensão do tratamento de 28 para 40 dias não aumenta os índices de cura clínica em pacientes com leishmaniose mucosa.[130]

3a miltefosina

Opções primárias

» **miltefosina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose mucosa são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.[107] [108]

» A miltefosina é altamente teratogênica. As mulheres não podem estar grávidas e devem fazer uso de contracepção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, nos 5 meses seguintes.

» A consulta com especialistas experientes é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

gestante

1a anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

Agudo

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose mucosa são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.[107] [108]

» A dosagem em dias alternados é preferível se o monitoramento de creatinina e eletrólitos não for viável. Formulações lipossomais podem ser usadas.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês. A extensão do tratamento de 28 para 40 dias não aumenta os índices de cura clínica em pacientes com leishmaniose mucosa.[130]

visceral, imunocompetente

■ não gestante

1a

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A anfotericina lipossomal é o tratamento de escolha para a leishmaniose visceral em todos os pacientes, uma vez que ela apresenta alta eficácia e baixa toxicidade.

» Esquemas de tratamento simplificados podem ser mais práticos.[84] [86] [87] Esquemas mais simples, com doses totais mais baixas, podem ter a mesma eficácia na Índia.[88]

» A anfotericina B desoxicolato é tão eficaz quanto a anfotericina B lipossomal na Índia, mas apresenta um risco mais elevado de reações

Agudo

relacionadas à infusão e de nefrotoxicidade que a forma lipossomal.[88] [89]

» Os testes de função renal e os níveis de potássio devem ser monitorados.[131] Se não for possível fazer o monitoramento, o medicamento deve ser administrado em dias alternados ao invés de diariamente.[132] [133] Tempo longo de infusão e reidratação reduzem os eventos adversos.

» O alto preço nos países desenvolvidos é compensado pelo menor tempo de hospitalização.

» Se existir recidiva ou não houver resposta, os pacientes serão tratados com um medicamento de uma classe diferente. Se a anfotericina B lipossomal foi o medicamento usado para a terapia inicial, pode-se considerar o uso de uma dose maior.[55]

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

» As combinações de anfotericina B lipossomal com ciclos curtos de miltefosina ou paromomicina, ou de miltefosina com paromomicina, são alternativas à monoterapia baseada em anfotericina B no calazar indiano.[114]

2a composto de antimônio pentavalente ± paromomicina

Opções primárias

» **estibogluconato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **antimoniato de meglumina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **estibogluconato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
-ou-

Agudo

» **antimoniato de meglumina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **paromomicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Compostos de antimônio pentavalente foram o tratamento padrão da leishmaniose visceral por várias décadas. Este tratamento é inadequado, contudo, para pacientes da província indiana de Bihar ou do Nepal, em razão do alto risco de falha do tratamento.^{[131] [134] [135]}

» A combinação de antimônios pentavalentes com paromomicina pode ser usada para o tratamento da leishmaniose visceral causada pela *L. donovani* na África Oriental.^[111] Um estudo sugere que um ciclo de tratamento de 17 dias de duração combinando estibogluconato de sódio com paromomicina tem eficácia e segurança semelhantes a um tratamento de 30 dias com o estibogluconato de sódio isoladamente.^[112] Resultados publicados de um programa de farmacovigilância na África Oriental confirmaram altas taxas de cura inicial e baixas taxas de letalidade.^[113] Esta combinação de medicamento não é recomendada na maioria dos países, mas é comumente usada como tratamento de primeira linha em países da África Oriental.

» A detecção precoce de efeitos adversos potencialmente letais (pancreatite aguda, arritmias cardíacas) precisa ser implementada por meio de avaliações clínicas regulares e monitoramento por eletrocardiograma (ECG), se disponível. Efeitos adversos são frequentes, dependentes da dose e podem oferecer risco de vida.^{[86] [93] [107] [135]}

» Se existir recidiva ou não houver resposta, os pacientes serão tratados com um medicamento de uma classe diferente.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

2a

paromomicina

Opções primárias

» **paromomicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

- » A paromomicina mostrou-se eficaz e segura em pacientes com leishmaniose visceral indiana.[136] A eficácia foi menor e variável na África Oriental, onde doses mais altas podem ser necessárias.[137]
- » É necessário fazer o monitoramento dos TFHs durante o tratamento.[115] O medicamento é bem tolerado, sem nefrotoxicidade, ototoxicidade rara e reversível (2%) e aumento (>5 vezes) na aminotransferase hepática (2%) observado durante ensaio clínico de fase III na Índia.[136]
- » É recomendada a administração intramuscular para esta indicação.
- » Se existir recidiva ou não houver resposta, os pacientes serão tratados com um medicamento de uma classe diferente.
- » A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.
- » O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

2a

miltefosina

Opções primárias

» **miltefosina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

- » A miltefosina só é validada adequadamente em pacientes com leishmaniose visceral no subcontinente indiano onde ela pode ser considerada como possível alternativa à anfotericina B lipossomal.[88] [138] [139] Desenvolvida inicialmente como um medicamento anticancerígeno, ela é o primeiro medicamento oral eficaz contra leishmaniose visceral.[140]
- » A miltefosina é altamente teratogênica. As mulheres não podem estar grávidas e devem fazer uso de contracepção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, nos 5 meses seguintes.
- » Se existir recidiva ou não houver resposta, os pacientes serão tratados com um medicamento de uma classe diferente.
- » A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.
- » O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

Agudo

■ gestante

1a

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Como a leishmaniose visceral não tratada pode ser fatal tanto para a mãe quanto para o feto, as gestantes precisam ser tratadas.

» A anfotericina B lipossomal é o tratamento de escolha para a leishmaniose visceral em todos os pacientes, uma vez que ela apresenta alta eficácia e baixa toxicidade.

» Esquemas de tratamento diferentes dos aprovados podem ser mais práticos.[84] [86] [87] Esquemas mais simples, com doses totais mais baixas, podem ter a mesma eficácia na Índia.[88]

» A anfotericina B desoxicolato é tão eficaz quanto a anfotericina B lipossomal na Índia, mas apresenta um risco mais elevado de reações relacionadas à infusão e de nefrotoxicidade que a forma lipossomal.[88] [89]

» Os testes de função renal e os níveis de potássio devem ser monitorados. Se não for possível fazer o monitoramento, o medicamento deve ser administrado em dias alternados ao invés de diariamente.[132] [133] Tempo longo de infusão e reidratação reduzem os eventos adversos.

» O alto preço nos países desenvolvidos é compensado pelo menor tempo de hospitalização.

» Se existir recidiva ou não houver resposta, os pacientes serão tratados com um medicamento de uma classe diferente. Se a anfotericina B lipossomal foi o medicamento usado para a terapia inicial, pode-se considerar o uso de uma dose maior.[55]

Agudo

2a

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

paromomicina

Opções primárias

» **paromomicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Como a leishmaniose visceral não tratada pode ser fatal tanto para a mãe quanto para o feto, as gestantes precisam ser tratadas.

» A paromomicina mostrou-se eficaz e segura em pacientes com leishmaniose visceral indiana.[136] A eficácia foi menor e variável na África Oriental, onde doses mais altas podem ser necessárias.[137]

» É necessário fazer o monitoramento dos TFHs durante o tratamento.[115] O medicamento é bem tolerado, sem nefrotoxicidade, ototoxicidade rara e reversível (2%) e aumento (>5 vezes) na aminotransferase hepática (2%) observado durante ensaio clínico de fase III na Índia.[136]

» É recomendada a administração intramuscular para esta indicação.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

visceral, imunocomprometido

■ não gestante

1a

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

Agudo

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Apesar da escassez de dados publicados, recomendada como terapia de primeira linha durante um encontro consultivo informal da OMS em Adis Abeba em 2007.[86]

» Recomenda-se uma dose total mais alta, em comparação com pacientes imunocompetentes. Dados publicados que corroboram os esquemas aprovados são limitados.[120] [121] Se a adesão a este esquema não puder ser garantida, é aconselhável usar um esquema mais curto com a mesma dose total.

» Não se sabe se a frequência e gravidade dos efeitos adversos é maior que nos pacientes imunocompetentes.

» Apesar da ausência de consenso sobre qual medicamento e esquema usar, aconselham-se terapias de manutenção com anfotericina B lipossomal ou isetionato de pentamidina após o tratamento inicial. A terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 maior que 200/microlitro por mais de 6 meses.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

adjunto miltefosina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **miltefosina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Dados preliminares da Etiópia sugerem que a combinação de anfotericina B lipossomal e miltefosina pode ser mais eficaz que a monoterapia para pacientes com coinfeção pelo HIV.[55]

2a composto de antimônio pentavalente

Opções primárias

» **estibogluconato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Agudo

» **antimoniato de meglumina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Compostos de antimônio pentavalente e anfotericina B desoxicolato apresentaram eficácia e perfis de segurança equivalentes.[123]

» Efeitos adversos graves, como cardiotoxicidade, pancreatite aguda e vômitos intensos, causam uma taxa maior de mortalidade ou de interrupção do tratamento que em pacientes imunocompetentes.[122] [123] [124]

» Apesar da ausência de consenso sobre qual medicamento e esquema usar, aconselham-se terapias de manutenção com anfotericina B lipossomal ou isetionato de pentamidina após o tratamento inicial. A terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 maior que 200/microlitro por mais de 6 meses.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

2a

miltefosina

Opções primárias

» **miltefosina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A miltefosina pode ser mais segura, mas é menos eficaz que o estibogluconato de sódio em pacientes etíopes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[122]

» Vômitos parecem ser mais frequentes e ter duração mais longa em pacientes portadores de HIV que nos demais pacientes, mas raramente causam a interrupção do tratamento.

» A miltefosina é altamente teratogênica. As mulheres não podem estar grávidas e devem fazer uso de contracepção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, nos 5 meses seguintes.

» Apesar da ausência de consenso sobre qual medicamento e esquema usar, aconselham-se terapias de manutenção com anfotericina B lipossomal ou isetionato de pentamidina após o tratamento inicial. A terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 maior que 200/microlitro por mais de 6 meses.

Agudo

■ gestante

1a

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Como a leishmaniose visceral não tratada pode ser fatal tanto para a mãe quanto para o feto, as gestantes precisam ser tratadas.

» Apesar da escassez de dados publicados, recomendada como terapia de primeira linha durante um encontro consultivo informal da OMS em Adis Abeba em 2007.^[86]

» Recomenda-se uma dose total mais alta, em comparação com pacientes imunocompetentes. Dados publicados que corroboram os esquemas aprovados são limitados.^{[120] [121]} Se a adesão a este esquema não puder ser garantida, é aconselhável usar um esquema mais curto com a mesma dose total.

» Não se sabe se a frequência e gravidade dos efeitos adversos é maior que nos pacientes imunocompetentes.

» Apesar da ausência de consenso sobre qual medicamento e esquema usar, aconselham-se terapias de manutenção com anfotericina B lipossomal após o tratamento inicial. A terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 maior que 200/microlitro por mais de 6 meses.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

Em curso

leishmaniose dérmica pós-calazar

..... ■ não gestante

1a

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose dérmica pós-calazar são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.

» A leishmaniose dérmica pós-calazar leve a moderada cura-se espontaneamente na maioria dos pacientes africanos orientais portadores da mesma.

» O tratamento é indicado para pacientes africanos orientais com leishmaniose dérmica pós-calazar grave ou que não se cura por si mesma, para a leishmaniose dérmica pós-calazar em indianos e em pacientes imunocomprometidos.[6]

» A anfotericina B lipossomal é mais tolerada e mais prática que os compostos de antimônio pentavalente, mas há menos experiência com ela.

» Maior probabilidade de ser eficaz na Índia e no Nepal, onde cepas de *L. donovani* resistentes ao antimônio são disseminadas.[131] [134] [135]

» Há muito poucos dados publicados sobre o uso da anfotericina B desoxicolato para Leishmaniose dérmica pós-calazar. Ela demonstrou ser mais eficaz que o estibogluconato de sódio na Índia.[135]

» Não se conhece o esquema ideal de administração.

Em curso

2a

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês, embora um especialista possa recomendar a extensão do ciclo de tratamento após 28 dias.

composto de antimônio pentavalente**Opções primárias**

» **estibogluconato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **antimoniato de meglumina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose dérmica pós-calazar são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.

» A leishmaniose dérmica pós-calazar leve a moderada cura-se espontaneamente na maioria dos pacientes africanos orientais portadores da mesma.

» O tratamento é indicado para pacientes africanos orientais com leishmaniose dérmica pós-calazar grave ou que não se cura por si mesma, para a leishmaniose dérmica pós-calazar em indianos e em pacientes imunocomprometidos.[6]

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» Geralmente é administrado tratamento prolongado com compostos de antimônio pentavalente (2 a 4 meses).[6] [141] Injeções diárias são incômodas e dolorosas se administradas por via intramuscular.

2a

miltefosina**Opções primárias**

» **miltefosina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose dérmica pós-calazar são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.

» A leishmaniose dérmica pós-calazar leve a moderada cura-se espontaneamente na maioria

Em curso

..... ■ **gestante**

1a

dos pacientes africanos orientais portadores da mesma.

» O tratamento é indicado para pacientes africanos orientais com leishmaniose dérmica pós-calazar grave ou que não se cura por si mesma, para a leishmaniose dérmica pós-calazar em indianos e em pacientes imunocomprometidos.[6]

» Miltefosina é mais bem tolerada e mais prática que compostos de antimônio pentavalente.

» Maior probabilidade de ser eficaz na Índia e no Nepal, onde cepas de *L. donovani* resistentes ao antimônio são disseminadas.[131] [134] [135] [139]

» A miltefosina é altamente teratogênica. As mulheres não podem estar grávidas e devem fazer uso de contracepção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, nos 5 meses seguintes.

» A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.

» O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês.

anfotericina B

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **complexo lipídico de anfotericina B**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **anfotericina B desoxicolato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As opções de tratamento para leishmaniose dérmica pós-calazar são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos e têm eficácia menor que a ideal.

» A leishmaniose dérmica pós-calazar leve a moderada cura-se espontaneamente na maioria dos pacientes africanos orientais portadores da mesma.

Em curso

- » O tratamento é indicado para pacientes africanos orientais com leishmaniose dérmica pós-calazar grave ou que não se cura por si mesma, para a leishmaniose dérmica pós-calazar em indianos e em pacientes imunocomprometidos.[6]
- » Há muito poucos dados publicados sobre o uso da anfotericina B desoxicolato para Leishmaniose dérmica pós-calazar. Ela demonstrou ser mais eficaz que o estibogluconato de sódio na Índia.[135] Não se conhece o esquema ideal de administração.
- » A consulta com especialistas é recomendada para o tratamento de todas as síndromes da leishmaniose.
- » O ciclo de tratamento dura aproximadamente 1 mês, embora um especialista possa recomendar a extensão do ciclo de tratamento após 28 dias.

Novidades

Paromomicina tópica

A única preparação tópica com boas evidências de suporte para uso na leishmaniose cutânea. Em um estudo de fase III randomizado e controlado por veículo, a aplicação tópica de creme de paromomicina uma vez ao dia, por 20 dias (com ou sem gentamicina), tratou de forma eficaz a leishmaniose cutânea em pacientes infectados por *L. major*.^[142] Uma aplicação tópica de creme de paromomicina com gentamicina uma vez ao dia por 20 dias demonstrou ser mais eficaz que um creme sem gentamicina para o tratamento de pacientes infectados com *L. panamensis*.^[143] As reações no local da aplicação foram leves a moderadas,^[142] ^[143] ocorrendo mais frequentemente com a paromomicina que com o veículo de controle.^[142] A paromomicina tópica pode ser composta usando cápsulas orais, se necessário.

Antifúngicos orais

Alguns médicos tratam a leishmaniose cutânea localizada com um antifúngico azólico por via oral, em vez de outros medicamentos, mas somente em pacientes infectados por espécies específicas de *Leishmania*. Esse tratamento é recomendado apenas para *L. mexicana*, *L. panamensis*, e *L. major*, mas não para *L. braziliensis* ou *L. tropica*.^[144] ^[145] ^[146] Os dados que o corroboram são mínimos. Como se sabe que *L. mexicana* e *L. major* têm altos índices de cura espontânea sem tratamento, estudos futuros de comparação com placebo são necessários.

Fexinidazol

Um nitroimidazol usado para tratar tripanossomíase africana que demonstrou atividade potente contra *L. donovani*. Ensaios clínicos de fase I foram concluídos, e um ensaio de fase II está atualmente em andamento no Sudão.^[50]

Recomendações

Monitoramento

Durante o tratamento:

- Compostos de antimônio pentavalente – avaliação clínica diária; eletrocardiograma (ECG) semanal ou a cada 2 a 3 dias se houver aumento do risco de cardiotoxicidade; hemograma completo, TFHs, testes de função renal e exame de amilase/lipase semanalmente ou mediante pedido.
- Anfotericina B - testes de função renal e níveis séricos de potássio testados duas vezes por semana.
- Miltefosina e paromomicina - testes da função renal e aminotransferases hepáticas testados semanalmente. Com miltefosina, as mulheres devem apresentar teste de gravidez negativo e fazer uso de contracepção efetiva durante o tratamento e, pelo menos, nos 5 meses seguintes.

Após o tratamento:

- Controles de acompanhamento (avaliação clínica, hemograma completo, proteína C-reativa) nos meses 0, 1, 3 e 6 após o tratamento.
- Controles de acompanhamento contínuo a cada 6 meses em pacientes imunossuprimidos.
- Exame microscópico de amostras de aspirado ou esfregaços de tecidos apenas nos casos de suspeita de não haver resposta ou de recidiva.
- Em pacientes imunossuprimidos com leishmaniose visceral, a terapia de manutenção pode ser suspensa quando as afecções clínicas estiverem estáveis, com celularidade CD4 >200 /microlitro por mais de 6 meses.

Instruções ao paciente

Durante o tratamento, os pacientes devem ser aconselhados a notificar os seguintes sintomas ao médico:

- Palpitações
- Dispneia
- Dor abdominal
- Vômitos
- Qualquer novo sintoma.

Após o tratamento, o médico deve ser contatado em caso de:

- Recorrência de úlceras
- Febre
- Outro(s) sintoma(s) semelhante(s) ao episódio inicial
- Aparecimento de erupção cutânea.

[WHO: fact sheet - leishmaniasis]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pancreatite aguda induzida por antimônio pentavalente	curto prazo	alta
<p>Elevação do nível de amilase e lipase ocorre em quase todos os pacientes, mas não exige interrupção do tratamento na maioria dos pacientes assintomáticos.</p> <p>Por outro lado, pancreatite clínica aguda pode ser potencialmente letal e necessita de interrupção temporária ou definitiva do tratamento.</p> <p>Pacientes coinfectados com HIV-leishmaniose visceral (LV) correm mais riscos.</p>		
superinfecção bacteriana relacionada à leishmaniose cutânea	curto prazo	alta
<p>É possível haver superinfecção bacteriana na leishmaniose cutânea, especialmente se as lesões estiverem expostas ao ar (por exemplo, pés e mãos) e em ambientes com higiene precária.</p> <p>Também pode ocorrer quando as lesões são tratadas com termoterapia.</p> <p>A superinfecção pode atrasar a resposta ao tratamento.</p> <p>Deve-se aplicar antibioticoterapia tópica ou sistêmica.</p>		
superinfecção bacteriana relacionada à leishmaniose visceral	curto prazo	alta
<p>A imunossupressão induzida pela leishmaniose visceral favorece infecções bacterianas potencialmente letais, como disenteria, pneumonia e sepse.</p> <p>Os pacientes têm que ser submetidos a um exame físico criterioso antes e durante o tratamento.</p> <p>Infecções bacterianas suspeitas ou comprovadas precisam ser tratadas precocemente, com antibióticos adequados.</p>		
cardiotoxicidade induzida por antimônio pentavalente	curto prazo	média
<p>Relatado com mais frequência durante o tratamento da leishmaniose visceral que da leishmaniose cutânea. Pode ser fatal.</p> <p>Pacientes com coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com cardiopatia ou distúrbios eletrolíticos adjacentes correm mais riscos.</p> <p>O monitoramento por eletrocardiograma (ECG) é recomendado durante o tratamento. O tratamento deverá ser interrompido, temporária ou definitivamente, se forem desenvolvidos sinais preocupantes (por exemplo, alteração marcante da onda ST-T ou intervalo QT corrigido prolongado >0.5 segundo).</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
nefrotoxicidade induzida por anfotericina B	curto prazo	média
<p>Efeito adverso frequente e potencialmente letal da anfotericina B desoxicolato.</p> <p>Os níveis de potássio sérico e a creatinina devem ser monitorados.</p> <p>Se o monitoramento não for possível, é preferível o tratamento em dias alternados.</p> <p>Risco reduzido pela administração de suplemento de cloreto de sódio e eletrólitos, e evitando-se a desidratação.</p> <p>A nefrotoxicidade com anfotericina B lipossomal é raramente relatada.</p>		
sangramento	curto prazo	média
<p>Epistaxe ocorre normalmente na leishmaniose visceral e é, em geral, benigna. Ocasionalmente, na leishmaniose visceral pode ocorrer intenso sangramento intestinal, levando a choque ou agravamento da anemia preexistente.</p> <p>Trombopenia relacionada à doença é, provavelmente, a principal causa de tendência a sangramento.</p> <p>Os sinais vitais devem ser monitorados de perto durante o tratamento, e deve ser feita transfusão sanguínea em caso de sangramento intenso ou anemia grave.</p>		

Prognóstico

Os objetivos primários da terapia para leishmaniose cutânea localizada e leishmaniose visceral são prevenir morbidade e mortalidade, respectivamente. O prognóstico dos pacientes tratados para leishmaniose visceral é variável. Se não for tratada, o risco de fatalidade poderá exceder 90%. O óbito pode ocorrer durante o tratamento da doença cutânea e visceral, em decorrência de complicações da doença (por exemplo, superinfecção bacteriana, sangramento), ou pode estar relacionado ao medicamento (por exemplo, parada cardíaca com compostos de antimônio). A mortalidade tende a ser mínima com anfotericina B lipossomal, miltefosina ou paromomicina, mas não há uma série extensa de pacientes não selecionados tratados com esses medicamentos.^{[86] [133] [147]} A mortalidade com compostos de antimônio pentavalente é maior em pacientes acima de 45 anos, nos seriamente desnutridos e naqueles com sinais de doença antiga ou que estão coinfetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).^{[122] [148]} A mortalidade com anfotericina B desoxicolato parece ser similar à de compostos de antimônio pentavalente, tanto em pacientes imunocompetentes quanto nos coinfetados pelo HIV.^{[123] [147]} Um ciclo curto combinando estibogluconato de sódio combinado e paromomicina foi associado a risco mais baixo de óbitos no Sudão.^[149]

Cura

A cura inicial no final do tratamento é avaliada clinicamente (desaparecimento da febre, melhora das afecções gerais, redução do tamanho do baço) e por meio de exames laboratoriais (melhora da anemia, normalização dos marcadores de inflamação). Exame microscópico de aspirado tecidual, também chamado teste de cura, é indicado para pacientes que apresentam um ou mais sinais de falta de resposta. Pacientes

imunossuprimidos têm maior risco de não obter resposta que os imunocompetentes, independentemente do medicamento antileishmaniose administrado. Uma vez curada, a imunidade contra espécies infecciosas de *Leishmania* é, em geral, permanente.

Recidiva

A cura definitiva em pacientes imunocompetentes é declarada 6 meses após a cura inicial, se o exame clínico e os exames laboratoriais estiverem normais. Recidivas são raras, exceto quando são usados compostos de antimônio pentavalente na província indiana de Bihar ou no sudeste do Nepal.^{[131] [134] [135]} Por outro lado, a recidiva dentro de 3 a 6 meses após a terapia inicial ocorre na maior parte dos pacientes coinfectados por HIV que, em geral, apresentam múltiplas recidivas subsequentes. Os fatores de risco para recidiva em pacientes coinfectados com HIV-leishmaniose visceral são: ausência de aumento das células CD4+ no acompanhamento; ausência de profilaxia secundária; história pregressa de recidiva de leishmaniose visceral; e contagem de células CD4+ <100 células/mL no momento do diagnóstico de leishmaniose visceral primária.^[150] A leishmaniose dérmica pós-calazar pode se manifestar meses ou anos após o tratamento da leishmaniose visceral. Esta afecção apresenta erupção cutânea macular, maculopapular ou nodular, e é encontrada principalmente em pacientes sudaneses.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Manual on case management and surveillance of the leishmaniases in the WHO European Region

Publicado por: World Health Organization, Regional Office for Europe

Última publicação em: 2017

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em: 2017

CDC Health Information for International Travel (Yellow Book): cutaneous leishmaniasis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2017

CDC Health Information for International Travel (Yellow Book): visceral leishmaniasis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2017

Diagnosis and treatment of leishmaniasis

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Última publicação em: 2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Manual on case management and surveillance of the leishmaniases in the WHO European Region

Publicado por: World Health Organization, Regional Office for Europe

Última publicação em: 2017

Therapy of leishmaniasis in France: consensus on proposed guidelines

Publicado por: Société de Pathologie Exotique

Última publicação em: 2011

Europa

Clinical guidelines for the management of cutaneous leishmaniasis in British military personnel

Publicado por: Royal Army Medical Corps

Última publicação em:
2005

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2017

CDC Health Information for International Travel (Yellow Book): cutaneous leishmaniasis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

CDC Health Information for International Travel (Yellow Book): visceral leishmaniasis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Diagnosis and treatment of leishmaniasis

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [WHO: leishmaniasis](#) (*external link*)
2. [CDC: parasites - leishmaniasis](#) (*external link*)
3. [WHO: leishmaniasis - country profiles](#) (*external link*)
4. [CDC: practical guide for leishmaniasis](#) (*external link*)
5. [WHO: fact sheet - leishmaniasis](#) (*external link*)

Artigos principais

- Antinori S, Cascio A, Parravicini C, et al. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:191-199. [Resumo](#)
- Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, et al. Mucosal leishmaniasis: current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.* 2008;105:1-9. [Resumo](#)
- Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3:98-109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2016;63:1539-1557. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Musa A, Khalil E, Hailu A, et al. Sodium stibogluconate (SSG) & paromomycin combination compared to SSG for visceral leishmaniasis in East Africa: a randomised controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1674. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, et al. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:581-596. [Resumo](#)
2. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:873-882, S7-S16. [Resumo](#)
3. Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol.* 1999;17:279-289. [Resumo](#)
4. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:659-688. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, et al. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:191-199. [Resumo](#)
6. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:87-98. [Resumo](#)
7. Cabello I, Caraballo A, Millan Y. Leishmaniasis in the genital area. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002;44:105-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Martinez-Garcia F, Regadera J, Mayer R, et al. Protozoan infections in the male genital tract. *J Urol.* 1996;156:340-349. [Resumo](#)

9. Wortmann GW, Aronson NE, Miller RS, et al. Cutaneous leishmaniasis following local trauma: a clinical pearl. *Clin Infect Dis*. 2000;31:199-201. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Puig L, Pradinaud R. Leishmania and HIV co-infection: dermatological manifestations. *Ann Trop Med Parasitol*. 2002;97(suppl 1):107-114. [Resumo](#)
11. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80:859-876. [Resumo](#)
12. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, et al. Mucosal leishmaniasis: current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop*. 2008;105:1-9. [Resumo](#)
13. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603-1658. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. World Health Organization. Fact sheet: leishmaniasis. April 2017. <http://www.who.int/> (last accessed 23 August 2017). [Texto completo](#)
15. World Health Organization. Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91:287-296. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al; WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7:e35671. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Pan American Health Organization. Epidemiological report of the Americas: leishmaniasis. July 2017. <http://iris.paho.org/> (last accessed 23 August 2017). [Texto completo](#)
18. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:334-359. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:111-126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Wright NA, Davis LE, Aftergut KS, et al. Cutaneous leishmaniasis in Texas: a northern spread of endemic areas. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:650-652. [Resumo](#)
21. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:158-166. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Lawn SD, Whetham J, Chiodini PL, et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. *QJM*. 2004;97:781-788. [Resumo](#)
23. Weina PJ, Neafie RC, Wortmann G, et al. Old world leishmaniasis: an emerging infection among deployed US military and civilian workers. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1674-1680. [Texto completo](#) [Resumo](#)

24. World Health Organization. WHO responds to visceral leishmaniasis outbreak in Kenya. June 2017. <http://www.who.int/> (last accessed 23 August 2017). [Texto completo](#)
25. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 2006;22:552-557. [Resumo](#)
26. Myles O, Wortmann GW, Cummings JF, et al. Visceral leishmaniasis: clinical observations in 4 US army soldiers deployed to Afghanistan or Iraq, 2002-2004. *Arch Intern Med.* 2007;167:1899-1901. [Resumo](#)
27. Wortmann G, Miller RS, Oster C, et al. A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Infect Dis.* 2002;35:261-267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Duprey ZH, Steurer FJ, Rooney JA, et al. Canine visceral leishmaniasis, United States and Canada, 2000-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:440-446. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Handman E, Elso C, Foote S. Genes and susceptibility to leishmaniasis. *Adv Parasitol.* 2005;59:1-75. [Resumo](#)
30. Karplus TM, Jeronimo SM, Chang H, et al. Association between the tumor necrosis factor locus and the clinical outcome of *Leishmania chagasi* infection. *Infect Immun.* 2002;70:6919-6925. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Rogers ME, Ilg T, Nikolaev AV, et al. Transmission of cutaneous leishmaniasis by sand flies is enhanced by regurgitation of fPPG. *Nature.* 2004;430:463-467. [Resumo](#)
32. Vannier-Santos MA, Martiny A, de Souza W. Cell biology of *Leishmania* spp.: invading and evading. *Curr Pharm Des.* 2002;8:297-318. [Resumo](#)
33. Kamhawi S. The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in the establishment of *Leishmania* infections. *Microbes Infect.* 2000;2:1765-1773. [Resumo](#)
34. Belkaid Y, Valenzuela JG, Kamhawi S, et al. Delayed-type hypersensitivity to *Phlebotomus papatasi* sand fly bite: an adaptive response induced by the fly? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:6704-6709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Warburg A, Saraiva E, Lanzaro GC, et al. Saliva of *Lutzomyia longipalpis* sibling species differs in its composition and capacity to enhance leishmaniasis. *Philos Trans R Soc Lond B.* 1994;345:223-230. [Resumo](#)
36. Basu MK, Ray M. Macrophage and *Leishmania*: an unacceptable coexistence. *Crit Rev Microbiol.* 2005;31:145-154. [Resumo](#)
37. Cerf BJ, Jones TC, Badaro R, et al. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1987;156:1030-1033. [Resumo](#)
38. Murray HW. Kala-azar as an AIDS-related opportunistic infection. *AIDS Patient Care STDS.* 1999;13:459-465. [Resumo](#)

39. Bern C, Hightower AW, Chowdhury R, et al. Risk factors for kala-azar in Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:655-662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Brooker S, Mohammed N, Adil K, et al. Leishmaniasis in refugee and local Pakistani populations. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1681-1684. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Kolaczinski JH, Reithinger R, Worku DT, et al. Risk factors of visceral leishmaniasis in East Africa: a case-control study in Pokot territory of Kenya and Uganda. *Int J Epidemiol.* 2008;37:344-352. [Resumo](#)
42. Bern C, Joshi AB, Jha SN, et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;63:184-188. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Kopterides P, Mourtoukou EG, Skopelitis E, et al. Aspects of the association between leishmaniasis and malignant disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101:1181-1189. [Resumo](#)
44. Matlashewski G, Arana B, Kroeger A, et al. Visceral leishmaniasis: elimination with existing interventions. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:322-325. [Resumo](#)
45. Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e584. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. González U, Pinart M, Sinclair D, et al. Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD008736. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Picado A, Singh SP, Rijal S, et al. Longlasting insecticidal nets for prevention of *Leishmania donovani* infection in India and Nepal: paired cluster randomised trial. *BMJ.* 2010;341:c6760. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Chowdhury R, Dotson E, Blackstock AJ, et al. Comparison of insecticide-treated nets and indoor residual spraying to control the vector of visceral leishmaniasis in Mymensingh District, Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84:662-667. [Resumo](#)
49. Costa CH. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44:232-242. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3:98-109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Osman M, Mistry A, Keding A, et al. A third generation vaccine for human visceral leishmaniasis and post kala azar dermal leishmaniasis: first-in-human trial of ChAd63-KH. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005527. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Boelaert M, Bhattacharya S, Chappuis F, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests: visceral leishmaniasis. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(suppl):S30-S39.
53. Escobar MA, Martinez F, Scott Smith D, et al. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis (tegumentary): a diagnostic challenge. *Trop Doct.* 1992;22(suppl 1):69-78;63-64. [Resumo](#)

54. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol.* 2007;45:21-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2016;63:1539-1557. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, et al. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1665. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2343-2347. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Hailu A. Pre- and post-treatment antibody levels in visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84:673-675. [Resumo](#)
59. De Almeida Silva L, Romero HD, Prata A, et al. Immunologic tests in patients after clinical cure of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:739-743. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Boelaert M, Rijal S, Regmi S, et al. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:72-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, et al. HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1093-1095. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, et al. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;36:489-496. [Resumo](#)
63. Kager PA, Rees PH. Splenic aspiration. Review of the literature. *Trop Geogr Med.* 1983;35:111-124. [Resumo](#)
64. Zijlstra EE, Ali MS, el-Hassan AM, et al. Kala-azar: a comparative study of parasitological methods and the direct agglutination test in diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86:505-507. [Resumo](#)
65. da Silva MR, Stewart JM, Costa CH. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:811-814. [Resumo](#)
66. Schuster FL, Sullivan JJ. Cultivation of clinically significant hemoflagellates. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:374-389. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:951-958. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Maurya R, Singh RK, Kumar B, et al. Evaluation of PCR for diagnosis of Indian kala-azar and assessment of cure. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3038-3041. [Texto completo](#) [Resumo](#)

69. Chappuis F, Rijal S, Soto A, et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ*. 2006;333:723. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
70. Boelaert M, Verdonck K, Menten J, et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD009135. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
71. Boelaert M, El-Safi S, Hailu A, et al. Diagnostic tests for kala-azar: a multi-centre study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:32-40. [Resumo](#)
72. de Assis TS, Braga AS, Pedras MJ, et al. Multi-centric prospective evaluation of rk39 rapid test and direct agglutination test for the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105:81-85. [Resumo](#)
73. Harith AE, Kolk AH, Kager PA, et al. Evaluation of a newly developed direct agglutination test (DAT) for serodiagnosis and sero-epidemiological studies of visceral leishmaniasis: comparison with IFAT and ELISA. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:603-606. [Resumo](#)
74. Iqbal J, Hira PR, Saroj G, et al. Imported visceral leishmaniasis: diagnostic dilemmas and comparative analysis of three assays. *J Clin Microbiol*. 2002;40:475-479. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Marty P, Lelièvre A, Quaranta JF, et al. Detection by Western blot of four antigens characterizing acute clinical leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:690-691. [Resumo](#)
76. Singh RK. Hyperreactive malarial splenomegaly in expatriates. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5:24-29. [Resumo](#)
77. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
78. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, et al. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2006;368:1106-1118. [Resumo](#)
79. Schaefer KU, Kurtzhals JA, Gachihi GS, et al. A prospective sero-epidemiological study of visceral leishmaniasis in Baringo District, Rift Valley Province, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:471-475. [Resumo](#)
80. Davies CR, Llanos-Cuentas EA, Pyke SD, et al. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: an epidemiological study of infection and immunity. *Epidemiol Infect*. 1995;114:297-318. [Resumo](#)
81. Cardo LJ. Leishmania: risk to the blood supply. *Transfusion*. 2006;46:1641-1645. [Resumo](#)
82. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK, et al. Do the diminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first-line drug? An observational study of 80 cases. *Ann Trop Med Parasitol*. 1998;92:561-569. [Resumo](#)

83. Sundar S, Murray HW. Availability of miltefosine for the treatment of kala-azar in India. Bull World Health Organ. 2005;83:394-395. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Berman JD. U.S Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 1999;28:49-51. [Resumo](#)
85. Berman JD, Badaro R, Thakur CP, et al. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. Bull World Health Organ. 1998;76:25-32. [Resumo](#)
86. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2006;43:917-924. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med. 2010;362:504-512. [Resumo](#)
88. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, et al. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. Lancet Infect Dis. 2005;5:763-774. [Resumo](#)
89. Sundar S, Mehta H, Suresh AV, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. Clin Infect Dis. 2004;38:377-383. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Sundar S, Mehta H, Chhabra A, et al. Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2006;42:608-613. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, et al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. J Antimicrob Chemother. 2006;58:811-815. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. J Antimicrob Chemother. 2005;55:229-233. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. Curr Pharm Des. 2002;8:319-342. [Resumo](#)
94. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, et al. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. Am J Trop Med Hyg. 2007;77:266-274. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. Acta Tropica. 2011;118:87-96. [Resumo](#)
96. Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 17;11:CD005067. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD004834. [Texto completo](#) [Resumo](#)

98. Nonata R, Sampaio R, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91:77. [Resumo](#)
99. Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Trop.* 2004;92:127-132. [Resumo](#)
100. Roussel M, Nacher M, Fremont G, et al. Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:307-314. [Resumo](#)
101. Lai A Fat EJ, Vrede MA, Soetosenojo RM, et al. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol.* 2002;41:796-800. [Resumo](#)
102. Soto J, Rea J, Balderrama M, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:210-211. [Resumo](#)
103. Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1148-1155. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:43-50. [Resumo](#)
105. Velasco-Castrejon O, Walton BC, Rivas-Sanchez B, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:309-312. [Resumo](#)
106. Bumb RA, Prasad N, Khandelwal K, et al. Long-term efficacy of single-dose radiofrequency-induced heat therapy vs. intralesional antimonials for cutaneous leishmaniasis in India. *Br J Dermatol.* 2013;168:1114-1119. [Resumo](#)
107. Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, et al. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:264-269. [Resumo](#)
108. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1457-1764. [Resumo](#)
109. Soto J, Toledo J, Valda L, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis.* 2007;44:350-356. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Osman OF, Oskam L, Zijlstra EE, et al. Use of the polymerase chain reaction to assess the success of visceral leishmaniasis treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:397-400. [Resumo](#)

111. World Health Organization. WHO Technical Report Series: control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 22-26 March 2010. [Texto completo](#)
112. Musa A, Khalil E, Hailu A, et al. Sodium stibogluconate (SSG) & paromomycin combination compared to SSG for visceral leishmaniasis in East Africa: a randomised controlled trial. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1674. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Kimutai R, Musa AM, Njoroge S, et al. Safety and effectiveness of sodium stibogluconate and paromomycin combination for the treatment of visceral leishmaniasis in Eastern Africa: results from a pharmacovigilance programme. Clin Drug Investig. 2017;37:259-272. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:477-486. [Resumo](#)
115. Sundar S, Chakravarty J. Paromomycin in the treatment of leishmaniasis. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17:787-794. [Resumo](#)
116. Lyons S, Veeken H, Long J. Visceral leishmaniasis and HIV in Tigray, Ethiopia. Trop Med Int Health. 2003;8:733-739. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. Ann Trop Med Parasitol. 2003;97(suppl 1):135-142. [Resumo](#)
118. Lopez-Velez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. Ann Trop Med Parasitol. 2003;97(suppl 1):143-147. [Resumo](#)
119. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:411-418. [Resumo](#)
120. Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al. Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). J Infect. 1996;32:133-137. [Resumo](#)
121. Laguna F, Torre-Cisneros J, Moreno V, et al. Efficacy of intermittent liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1995;21:711-712. [Resumo](#)
122. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. Clin Infect Dis. 2006;43:357-364. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. AIDS. 1999;13:1063-1069. [Resumo](#)
124. Delgado J, Macías J, Pineda JA, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human

immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:766-769. [Texto completo](#) [Resumo](#)

125. Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health.* 2001;6:849-854. [Texto completo](#) [Resumo](#)

126. Musa AM, Khalil EA, Mahgoub FA, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of persistent post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Ann Trop Med Parasitol.* 2005;99:563-569. [Resumo](#)

127. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001;33:e57-e61. [Texto completo](#) [Resumo](#)

128. Soto J, Arana BA, Toledo J, et al. Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1266-1272. [Texto completo](#) [Resumo](#)

129. Vélez I, López L, Sánchez X, et al. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83:351-356. [Texto completo](#) [Resumo](#)

130. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, 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;51:77-82. [Resumo](#)

131. Sundar S, More DK, Singh MK, et al. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1104-1107. [Texto completo](#) [Resumo](#)

132. Thakur CP, Singh RK, Hassan SM, et al. Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:319-323. [Resumo](#)

133. Sundar S, Chakravarty J, Rai VK, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: response to 15 daily versus alternate-day infusions. *Clin Infect Dis.* 2007;45:556-561. [Texto completo](#) [Resumo](#)

134. Rijal S, Chappuis F, Singh R, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in south-eastern Nepal: decreasing efficacy of sodium stibogluconate and need for a policy to limit further decline. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:350-354. [Resumo](#)

135. Thakur CP, Narain S, Kumar N, et al. Amphotericin B is superior to sodium antimony gluconate in the treatment of Indian post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1997;91:611-616. [Resumo](#)

136. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2007;356:2571-2581. [Texto completo](#) [Resumo](#)

137. Hailu A, Musa A, Wasunna M, et al. Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: a multicentre, open-label, randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e709. [Texto completo](#) [Resumo](#)

138. Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S, et al. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 2007;196:591-598. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Sundar S, Kumar K, Chakravarty J, et al. Cure of antimony-unresponsive Indian post-kala-azar dermal leishmaniasis with oral miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:698-700. [Resumo](#)
140. Herwaldt BL. Miltefosine - the long-awaited therapy for visceral leishmaniasis? *N Engl J Med.* 1999;341:1840-1842. [Resumo](#)
141. Ramesh V, Singh R, Salotra P. Short communication: post-kala-azar dermal leishmaniasis - an appraisal. *Trop Med Int Health.* 2007;12:848-851. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2013;368:524-532. [Resumo](#)
143. Sosa N, Capitán Z, Nieto J, 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;89:557-563. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Saenz RE, Paz H, Berman JD. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *Am J Med.* 1990;89:147-155. [Resumo](#)
145. Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pensostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis.* 1992;165:528-534. [Resumo](#)
146. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med.* 2002;346:891-895. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Mueller Y, Nguimfack A, Cavailler P, et al. Safety and effectiveness of amphotericin B deoxycholate for the treatment of visceral leishmaniasis in Uganda. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008;102:11-19. [Resumo](#)
148. Collin S, Davidson R, Ritmeijer K, et al. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. *Clin Infect Dis.* 2004;38:612-619. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Melaku Y, Collin SM, Keus K, et al. Treatment of kala-azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:89-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1153. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Inseto Phlebotomus papatasi

Imagem cedida pelo CDC; F. Collins



Figura 2: Preparação de toque de pele mostrando Leishmania tropica amastigotas. Macrófago intacto praticamente preenchido com amastigotas, várias das quais têm um núcleo perfeitamente visível e cinetoplasto (seta)

Imagem cedida pelo CDC; NCID; DPDx

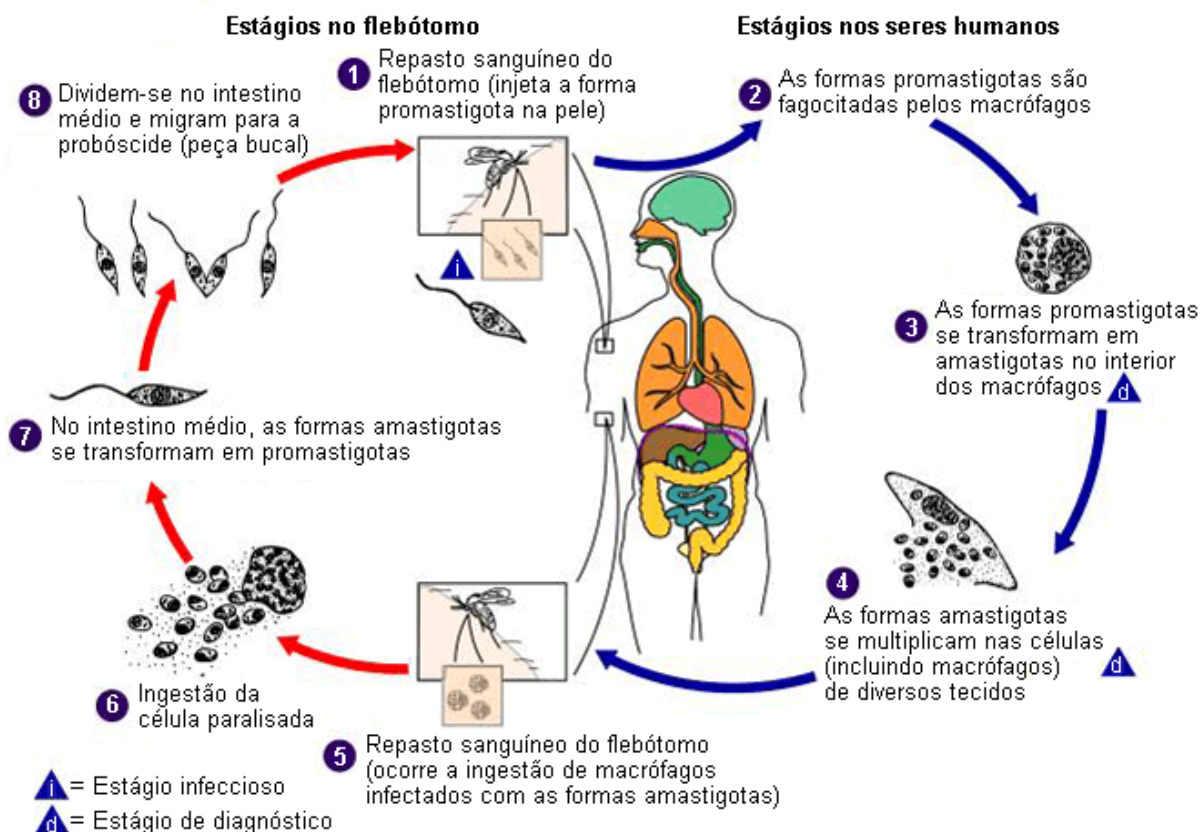


Figura 3: Ciclo de vida das espécies de *Leishmania*, os agentes causadores da leishmaniose

Imagem cedida pelo CDC; A.J. da Silva, PhD; M. Moser



Figura 4: Úlcera cutânea devido à leishmaniose, mão de adulto da América Central

Imagem cedida pelo CDC; Dr. D. S. Martin



Figura 5: Cicatriz na pele da parte superior da perna proveniente de uma lesão cicatrizada de leishmaniose

Imagem cedida pelo CDC

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Richard Reithinger, PhD

Vice President

Global Health, Research Triangle Institute (RTI) International, Washington, DC

DIVULGAÇÕES: RR is an author of several articles cited in this monograph.

François Chappuis, MD, PhD

Professor

Head of Division, Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Geneva, Switzerland

DIVULGAÇÕES: FC is an author of several articles cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Caryn Bern, MD

Medical Epidemiologist

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: CB is an author of several articles cited in this monograph.