

Anexo 6: Tabelas de evidências para recomendações

Questão 1

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

Avaliação

Problema O problema é prioritário?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input type="radio"/> Provavelmente sim <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O painel considera que a questão é prioritária tendo em vista a carga da doença nas Américas, especialmente para leishmaniose cutânea.
Efeitos desejáveis Qual a magnitude dos efeitos desejáveis esperados?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequena <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<ul style="list-style-type: none">• As evidências em geral mostram um efeito moderado das intervenções em pacientes adultos e pediátricos, considerando o desfecho de cura pelo menos 3 meses após o tratamento em comparação com o placebo ou outros tratamentos:• antimonial intralesional, RR 5,00; IC 95% (1,94, 12,89)• antimoniato de meglumina, RR 4,23; IC 95% (0,84, 21,38)• miltefosina, RR 2,18; IC 95% (1,28, 3,71)• termoterapia, RR 0,80; IC 95% (0,68, 0,95)• paromomicina, RR 2,38; IC 95% (1,50, 3,80)	

Efeitos indesejáveis

Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis esperados?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Pequena <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<ul style="list-style-type: none">• Efeitos colaterais graves no grupo de antimoniato de meglumina (RR 1,51; IC 95% [1,17, 1,96], 134 pacientes) em comparação com o placebo.• Miltefosina provavelmente causa mais efeitos adversos (RR 3,96; IC 95% [1,49, 10,48]) em comparação com o placebo.• Quatro participantes desenvolveram celulite local moderadamente grave com termoterapia em comparação com placebo.• 58% dos participantes que receberam paromomicina tópica tiveram efeitos adversos, que desapareceram 1 semana após o tratamento.	O painel reconhece a toxicidade de alguns medicamentos, bem como seus possíveis efeitos colaterais. No entanto, existem poucas opções para os pacientes; portanto, os médicos devem exercer cautela no tratamento.

Grau de certeza da evidência

Qual é o grau geral de certeza da evidência dos efeitos?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input checked="" type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	A certeza das evidências em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção), imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador) e inconsistência nas conclusões. Certeza moderada foi relatada somente para a comparação de antimoniato de meglumina contra placebo, e apenas para os desfechos de cura por pelo menos 3 meses e efeitos adversos.	

Valores

Existe incerteza ou variabilidade importante a respeito do quanto as pessoas valorizam os desfechos principais?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<p><input type="radio"/> Importante incerteza ou variabilidade</p> <p><input type="radio"/> Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</p> <p><input type="radio"/> Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante</p> <p><input type="radio"/> Não há incerteza ou variabilidade importante</p>	<p>Um estudo qualitativo realizado em três cidades colombianas próximas à Amazônia constatou que mais de 60% da população tinham cicatrizes sugestivas de leishmaniose cutânea e não haviam procurado tratamento médico por falta de conhecimento sobre a possibilidade de obter tratamento adequado nas unidades de saúde — recorriam a farmácias ou vizinhos em busca de cremes tópicos — ou pela crença, em zonas de conflito, de que a leishmaniose é “doença de guerrilheiro” e que, portanto, o tratamento é controlado pelo exército ou poderia lhes causar problemas com as autoridades (62). Outro estudo constatou que, como a leishmaniose cutânea não é uma doença incapacitante e a lesão geralmente não dói (a menos que esteja infeccionada), as pessoas afetadas não procuram atendimento médico (63). Vários estudos também relatam que muitos pacientes procuram curandeiros ou usam a medicina tradicional com plantas ou remédios cáusticos como primeira opção para o tratamento da leishmaniose cutânea, pois há uma percepção negativa do tratamento com antimoniais pentavalentes devido a dor, medo de injeções e efeitos colaterais. Eles também sofrem as consequências do estigma social devido à associação da leishmaniose com conflito armado e contextos de pobreza e vulnerabilidade social. Também foi constatado que os pacientes podem se automedicar quando têm acesso a medicamentos, o que pode levar ao uso de doses terapêuticas ineficazes e a uma maior ocorrência de efeitos adversos (63). Outro motivo para o não comparecimento aos serviços de saúde como primeira opção é a dificuldade de acesso (distância), custo e experiências ruins relatadas por familiares ou vizinhos (62).</p>	<p>O painel considerou que os pacientes iriam preferir medicamentos orais em dose mais baixa, especialmente para crianças.</p> <p>Os especialistas apontaram que crianças apresentam dor, medo de injeções e choro, por isso recomenda-se que a primeira opção para elas seja o tratamento por via oral e não o uso de tratamentos sistêmicos (62).</p>

Balanco dos efeitos

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<p><input type="radio"/> Favorece a comparação</p> <p><input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação</p> <p><input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação</p> <p><input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção</p> <p><input type="radio"/> Favorece a intervenção</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Não se sabe</p>		<p>O painel considera que os benefícios superam os riscos.</p>

Recursos necessários
Qual é a magnitude dos recursos (custos) necessários?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Alto custo <input checked="" type="radio"/> Custo moderado <input type="radio"/> Custo e economia insignificantes <input type="radio"/> Economia moderada <input type="radio"/> Grande economia <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<p>Um estudo de análise de custo de 2017 comparou o uso de antimoniais pentavalentes sistêmicos contra antimoniais intralésionais como primeira linha de tratamento da leishmaniose cutânea na Bolívia. Os antimoniais pentavalentes intralésionais representaram uma economia de US\$ 248 por paciente tratado, de acordo com a tabela de pagamento do Ministério da Saúde, e uma economia de US\$ 688 do ponto de vista da sociedade (59).</p>	<p>O painel constatou que o manejo da leishmaniose pode envolver custos significativos para os pacientes devido a viagens múltiplas e dispendiosas para a unidade de saúde para a administração de medicamentos, devido à longa duração do tratamento.</p> <p>As unidades de saúde rurais às vezes não oferecem tratamento sistêmico; nesses casos, os pacientes e seus acompanhantes podem incorrer em custos mais elevados, que podem levar a uma menor adesão ao tratamento. Para as instituições prestadoras de serviços de saúde, os custos surgem com o pagamento de honorários de pessoal treinado ou investimento em treinamento de pessoal já contratado, bem como compra de insumos (como seringas) para o atendimento adequado aos pacientes. Identificou-se uma grande rotatividade do pessoal de saúde, sendo necessária a formação de novos profissionais, aumentando os custos de prestação de serviços.</p>

Certeza da evidência quanto aos recursos necessários
Qual é o grau de certeza da evidência quanto às necessidades de recursos (custos)?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input checked="" type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	<p>A certeza da evidência é baixa.</p>	

Custo-efetividade
A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	<p>Outro estudo de custo-efetividade avaliou a terapia com antimoniato de meglumina intralésional em comparação à terapia intravenosa no Sistema Único de Saúde brasileiro. Os custos por paciente curado foram de US\$ 330,81 para terapia intralésional e US\$ 494,16 para terapia intravenosa em 2018. O cálculo da razão de custo-efetividade incremental demonstrou que o antimoniato de meglumina intralésional pode resultar em uma economia de US\$ 864,37 para cada paciente curado adicional (60). Um estudo avaliou a custo-efetividade da termoterapia em comparação ao antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea. Foi constatado que o custo do antimoniato de meglumina por paciente era de 66.807 pesos colombianos, contra 14.079 pesos colombianos da termoterapia (61).</p>	

Equidade
Qual seria o impacto referente à equidade em saúde?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Redução <input checked="" type="radio"/> Provável redução <input type="radio"/> Provável ausência de impacto <input type="radio"/> Provável aumento <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		Algumas intervenções, como a termoterapia, estariam disponíveis principalmente em cidades grandes e médias e o acesso por pessoas em áreas remotas seria mais limitado.

Aceitabilidade
A intervenção é aceitável para as principais partes interessadas?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções seria aceita pelos usuários das diretrizes.

Viabilidade
A intervenção é viável de implementar?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções poderia ser implementada.

Questão 2

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

Avaliação

Problema O problema é prioritário?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input type="radio"/> Provavelmente sim <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O painel considera que a questão é prioritária levando em conta a carga da doença nas Américas.
Efeitos desejáveis Qual a magnitude dos efeitos desejáveis esperados?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequena <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<p>As evidências em geral mostram um efeito moderado das intervenções em pacientes adultos e pediátricos.</p> <ul style="list-style-type: none">• Antimoniais pentavalentes: identificamos dois estudos com 89 participantes sem diferenças nas taxas de cura, dose ou efeito sobre qualquer forma de leishmaniose ($p > 0,05$).• A pentoxifilina oral apresentou um efeito sinérgico significativo com o estibogluconato de sódio intravenoso a 20 mg/kg/dia por 30 dias contra a <i>L. braziliensis</i> (RR 1,66; IC 95% [1,03, 2,69]; 23 pacientes).• A comparação miltefosina vs antimoniais pentavalentes em pacientes com leishmaniose mucosa não constatou diferenças nas taxas de cura em 3 meses (RR 1,04; IC 95% [0,81, 1,34]).	

Efeitos indesejáveis
Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis esperados?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Pequena <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<ul style="list-style-type: none"> • Estibogluconato de sódio intravenoso por 28 dias contra 40 dias: não foi relatado nenhum caso de descontinuação do tratamento. Os efeitos adversos nos pacientes tratados por 40 dias foram artralgia, mialgia, prurido, erupção cutânea, náusea, inapetência, dor abdominal, tosse e cefaleia. • Efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor epigástrica) foram mais comuns nos pacientes que receberam miltefosina (RR 2,97; 95% CI [1,05, 8,38]) do que com o antimoniato de meglumina. • Efeitos adversos leves foram observados com mais frequência no grupo da pentoxifilina. 	<p>O painel reconhece a toxicidade de alguns medicamentos, bem como seus possíveis efeitos colaterais. No entanto, existem poucas opções para os pacientes; portanto, os médicos devem exercer cautela no tratamento.</p>

Grau de certeza da evidência
Qual é o grau geral de certeza da evidência dos efeitos?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input checked="" type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	<p>A certeza da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção) e imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador).</p>	

Valores
Existe incerteza ou variabilidade importante a respeito do quanto as pessoas valorizam os desfechos principais?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input checked="" type="radio"/> Importante incerteza ou variabilidade <input type="radio"/> Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Não há incerteza ou variabilidade importante	<p>Pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea relatam sensação de baixa autoestima, pois esta forma clínica pode causar deformidades ou mutilações. Assim, eles preferem tratamentos mais curtos. É importante considerar a aceitação do paciente para aumentar a adesão ao tratamento. Poucos estudos também relatam que muitos pacientes buscam curandeiros ou a medicina tradicional com plantas ou remédios cáusticos como primeira opção de tratamento da leishmaniose, pois há uma percepção negativa do tratamento com antimoniais pentavalentes devido a dor, medo de injeções e efeitos adversos (61, 68).</p>	<p>O painel considerou que os pacientes iriam preferir medicamentos orais em dose mais baixa, especialmente para crianças.</p>

Balanço dos efeitos**O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?**

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	Os especialistas consideram a associação de antimoniais pentavalentes com pentoxifilina uma boa alternativa para os pacientes. Além disso, os especialistas reconhecem que há muito poucas evidências no contexto da leishmaniose mucosa, mas as opções terapêuticas são aquelas já utilizadas atualmente na Região com melhores resultados.	O painel considera que os benefícios superam os riscos.

Recursos necessários**Qual é a magnitude dos recursos (custos) necessários?**

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Alto custo <input checked="" type="radio"/> Custo moderado <input type="radio"/> Custo e economia insignificantes <input type="radio"/> Economia moderada <input type="radio"/> Grande economia <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		Segundo os especialistas, a anfotericina B lipossomal é cara nos países da Região quando não adquirida a preços subsidiados pelo acordo com a Organização Mundial da Saúde. Portanto, considerando-se a disponibilidade de outras alternativas e o conjunto de evidências, atualmente ela não é recomendada para pacientes com leishmaniose mucosa. Os antimoniais pentavalentes e o isetionato de pentamidina estão incluídos nos componentes de assistência farmacêutica da maioria dos países. Os pacientes podem incorrer em custos, especialmente em áreas rurais, pois precisarão fazer várias viagens para receber o tratamento (que geralmente requer internação hospitalar).

Certeza da evidência quanto aos recursos necessários
Qual é o grau de certeza da evidência quanto às necessidades de recursos (custos)?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos		

Custo-efetividade
A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos		

Equidade
Qual seria o impacto referente à equidade em saúde?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Redução <input checked="" type="radio"/> Provável redução <input type="radio"/> Provável ausência de impacto <input type="radio"/> Provável aumento <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		<p>Algumas intervenções (tratamento sistêmico) estariam disponíveis principalmente em cidades grandes e médias e o acesso por pessoas em áreas remotas seria mais limitado.</p>

Aceitabilidade A intervenção é aceitável para as principais partes interessadas?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções seria aceita pelos usuários das diretrizes.
Viabilidade A intervenção é viável de implementar?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções poderia ser implementada.

Questão 3

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

Avaliação

Problema		
O problema é prioritário?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input type="radio"/> Provavelmente sim <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O painel considera que a questão é prioritária levando em conta a carga da doença nas Américas.
Efeitos desejáveis		
Qual a magnitude dos efeitos desejáveis esperados?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequena <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<p>Nenhuma diferença foi relatada entre os grupos em comparação com antimoniato de meglumina em relação às diferenças na taxa de cura: anfotericina B lipossomal (9,7%; IC 95% [-0,28, 19,68]; p = 0,06); anfotericina B lipossomal + antimoniato de meglumina (6,4%; IC 95% [-3,93, 16,73]; p = 0,222).</p> <p>Um ensaio controlado randomizado aberto avaliou a eficácia e segurança do antimoniato de N-metil-glucamina (20 mg/kg/dia por 20 dias) e do desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/ dia por 14 dias) em 101 pacientes pediátricos (6 meses a 12 anos de idade) e adultos recentemente diagnosticados com leishmaniose visceral sem sinais de doença grave. Não foi encontrada diferença na taxa de cura completa entre os grupos (RR 1,00; IC 95% [0,91, 1,10]), nem recidiva em 180 dias (RR 7,54; IC 95% [0,15, 378]).</p>	

Efeitos indesejáveis
Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis esperados?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Pequena <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<p>Foi relatada toxicidade elevada no grupo que recebeu desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia por 14 dias), que levou à interrupção do estudo para este grupo de pacientes.</p> <p>A anfotericina B lipossomal como monoterapia teve uma frequência menor de efeitos colaterais.</p>	<p>O painel reconhece a toxicidade de alguns medicamentos, bem como seus possíveis efeitos colaterais. No entanto, existem poucas opções para os pacientes; portanto, os médicos devem exercer cautela no tratamento.</p>

Grau de certeza da evidência
Qual é o grau geral de certeza da evidência dos efeitos?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	<p>A certeza da evidência em geral é baixa e muito baixa devido ao risco de viés dos estudos (viés de seleção, falta de cegamento, viés de detecção) e imprecisão muito séria (amostras pequenas e intervalos de confiança que excedem 25% do estimador).</p>	

Valores
Existe incerteza ou variabilidade importante a respeito do quanto as pessoas valorizam os desfechos principais?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input checked="" type="radio"/> Importante incerteza ou variabilidade <input type="radio"/> Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Não há incerteza ou variabilidade importante	<p>Não encontramos evidências sobre preferências dos pacientes não imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas.</p>	<p>O painel do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que os pacientes iriam preferir a alternativa terapêutica mais eficaz, com menos efeitos colaterais e com o tratamento mais curto.</p>

Balanco dos efeitos

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	As evidências corroboram o uso da anfotericina B lipossomal por ser mais segura, o que também ajuda a diminuir o número de interrupções no tratamento. É importante notar que, uma vez superada a toxicidade, os pacientes estão completamente curados.	O painel considera que os benefícios superam os riscos.

Recursos necessários

Qual é a magnitude dos recursos (custos) necessários?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Alto custo <input checked="" type="radio"/> Custo moderado <input type="radio"/> Custo e economia insignificantes <input type="radio"/> Economia moderada <input type="radio"/> Grande economia <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que a anfotericina B lipossomal é cara e ainda de difícil acesso nos países da Região quando adquirida em âmbito nacional, mas é a melhor estratégia terapêutica para pacientes adultos e pediátricos nas Américas.

Certeza da evidência quanto aos recursos necessários

Qual é o grau de certeza da evidência quanto às necessidades de recursos (custos)?

Julgamento	Evidência	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muito baixo <input type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos		

Custo-efetividade

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	Um estudo de custo-efetividade realizado no Brasil avaliou o antimoniato de meglumina, a anfotericina B lipossomal e a associação dos dois para o tratamento da leishmaniose visceral. A anfotericina B lipossomal foi a mais econômica, seguida pela associação antimoniato de meglumina + anfotericina B lipossomal. Ao comparar anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina, foi constatada uma economia de US\$ 278,56 com anfotericina B lipossomal para cada falha terapêutica evitada, US\$ 26,88 para cada dia de hospitalização a menos e US\$ 89,88 para cada caso de leishmaniose visceral curado (72).	

Equidade

Qual seria o impacto referente à equidade em saúde?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Redução <input checked="" type="radio"/> Provável redução <input type="radio"/> Provável ausência de impacto <input type="radio"/> Provável aumento <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		Algumas intervenções (tratamento sistêmico) estariam disponíveis principalmente em cidades grandes e médias e o acesso por pessoas em áreas remotas seria mais limitado.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para as principais partes interessadas?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções seria aceita pelos usuários das diretrizes.

Viabilidade

A intervenção é viável de implementar?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções poderia ser implementada.

Questão 4

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

Avaliação

Problema O problema é prioritário?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O painel considera que a questão é prioritária levando em conta a carga da doença nas Américas.
Efeitos desejáveis Qual a magnitude dos efeitos desejáveis esperados?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequena <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	Dois ensaios clínicos avaliaram doses elevadas de anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em comparação com doses padrão de antimoniais pentavalentes em pacientes com leishmaniose visceral coinfectados com HIV. Nenhuma diferença foi relatada na taxa de cura completa (RR 0,96; IC 95% [0,72, 1,29]).	

Efeitos indesejáveis

Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis esperados?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Pequena <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	Dois ensaios clínicos avaliaram doses elevadas de anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em comparação com doses padrão de antimoniais pentavalentes em pacientes com leishmaniose visceral coinfectados com HIV. Nenhuma diferença foi relatada em abandono do tratamento (RR 1,28; IC 95% [0,02, 69,15]), morte (RR 0,57; IC 95% [0,10, 3,36]) ou efeitos adversos (RR 0,60; IC 95% [0,11, 3,39]).	O painel reconhece a toxicidade de alguns medicamentos, bem como seus possíveis efeitos colaterais. No entanto, existem poucas opções para os pacientes; portanto, os médicos devem exercer cautela no tratamento.

Grau de certeza da evidência

Qual é o grau geral de certeza da evidência dos efeitos?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input checked="" type="radio"/> Muito baixo <input type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	A certeza da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés, evidência indireta, heterogeneidade e imprecisão.	

Valores

Existe incerteza ou variabilidade importante a respeito do quanto as pessoas valorizam os desfechos principais?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input checked="" type="radio"/> Importante incerteza ou variabilidade <input type="radio"/> Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Não há incerteza ou variabilidade importante	Não encontramos evidências sobre preferências dos pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas.	O painel do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que os pacientes iriam preferir a alternativa terapêutica mais eficaz, com menos efeitos colaterais e com o tratamento mais curto.

Balanço dos efeitos**O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?**

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O painel considera que a anfotericina B tem menos toxicidade do que os antimoniais pentavalentes, portanto deve ser usada em pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral.

Recursos necessários**Qual é a magnitude dos recursos (custos) necessários?**

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Alto custo <input checked="" type="radio"/> Custo moderado <input type="radio"/> Custo e economia insignificantes <input type="radio"/> Economia moderada <input type="radio"/> Grande economia <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que a anfotericina B lipossomal é cara e ainda de difícil acesso nos países da Região quando adquirida em âmbito nacional, mas é a melhor estratégia terapêutica para pacientes adultos e pediátricos nas Américas.

Certeza da evidência quanto aos recursos necessários
Qual é o grau de certeza da evidência quanto às necessidades de recursos (custos)?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input checked="" type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos		

Custo-efetividade
A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos		

Equidade
Qual seria o impacto referente à equidade em saúde?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Redução <input checked="" type="radio"/> Provável redução <input type="radio"/> Provável ausência de impacto <input type="radio"/> Provável aumento <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		<p>Algumas intervenções estariam disponíveis principalmente em cidades grandes e médias e o acesso por pessoas em áreas remotas seria mais limitado.</p>

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para as principais partes interessadas?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções seria aceita pelos usuários das diretrizes.

Viabilidade

A intervenção é viável de implementar?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções poderia ser implementada. Há dificuldades no acesso à anfotericina B lipossomal, mas espera-se que o acesso possa ser obtido por meio do fortalecimento das políticas de produção e distribuição de medicamentos.

Questão 5

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

Avaliação

Problema		
O problema é prioritário?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		O painel considera que a questão é prioritária levando em conta a carga da doença nas Américas.
Efeitos desejáveis		
Qual a magnitude dos efeitos desejáveis esperados?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequena <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	Selecionamos um ensaio clínico que avaliou a eficácia da anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em comparação com a não realização de profilaxia secundária em 17 pacientes espanhóis com coinfeção por leishmaniose visceral e HIV. 50% dos participantes permaneceram livres de eventos de leishmaniose visceral após 1 ano de acompanhamento (IC 95% [15,7, 84,3]) no grupo anfotericina B, contra 22,2% no grupo não tratado (IC 95% [2.8, 60]) (p = 0,141) (75).	

Efeitos indesejáveis		
Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis esperados?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Pequena <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe	<p>O grupo anfotericina B teve mais efeitos colaterais leves (88%), que foram tolerados pelos participantes, em comparação com o grupo controle (33%) (p = 0,0032). A certeza da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés e imprecisão (75).</p>	<p>O painel reconhece a toxicidade de alguns medicamentos, bem como seus possíveis efeitos colaterais. No entanto, existem poucas opções para os pacientes; portanto, os médicos devem exercer cautela no tratamento.</p>
Grau de certeza da evidência		
Qual é o grau geral de certeza da evidência dos efeitos?		
Julgamento	Evidência	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muito baixo <input type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos	<p>A certeza da evidência é muito baixa, devido ao risco de viés, evidência indireta, heterogeneidade e imprecisão.</p>	
Valores		
Existe incerteza ou variabilidade importante a respeito do quanto as pessoas valorizam os desfechos principais?		
Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input checked="" type="radio"/> Importante incerteza ou variabilidade <input type="radio"/> Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante <input type="radio"/> Não há incerteza ou variabilidade importante	<p>Não encontramos evidências sobre preferências dos pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral nas Américas.</p>	<p>O painel do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que os pacientes iriam preferir a alternativa terapêutica mais eficaz, com menos efeitos colaterais e com o tratamento mais curto.</p>

Balanco dos efeitos**O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?**

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<p><input type="radio"/> Favorece a comparação</p> <p><input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação</p> <p><input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação</p> <p><input type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção</p> <p><input type="radio"/> Favorece a intervenção</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Não se sabe</p>		<p>O Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que o benefício da intervenção é maior do que o risco, portanto, uma recomendação forte foi formulada. Não foram encontradas evidências para pacientes imunocomprometidos devido ao HIV; assim, o painel de especialistas atualizou as declarações da versão anterior da diretriz.</p>

Recursos necessários**Qual é a magnitude dos recursos (custos) necessários?**

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<p><input type="radio"/> Alto custo</p> <p><input checked="" type="radio"/> Custo moderado</p> <p><input type="radio"/> Custo e economia insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Economia moderada</p> <p><input type="radio"/> Grande economia</p> <p><input type="radio"/> Varia</p> <p><input type="radio"/> Não se sabe</p>		<p>O Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes considera que a anfotericina B lipossomal é cara e ainda de difícil acesso nos países da Região quando adquirida em âmbito nacional, mas é a melhor estratégia terapêutica para pacientes adultos e pediátricos nas Américas.</p>

Certeza da evidência quanto aos recursos necessários
Qual é o grau de certeza da evidência quanto às necessidades de recursos (custos)?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Muito baixo <input type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não foram incluídos estudos		

Custo-efetividade
A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		

Equidade
Qual seria o impacto referente à equidade em saúde?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Redução <input type="radio"/> Provável redução <input type="radio"/> Provável ausência de impacto <input type="radio"/> Provável aumento <input type="radio"/> Aumento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		Algumas intervenções estariam disponíveis principalmente em cidades grandes e médias e o acesso por pessoas em áreas remotas seria mais limitado.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para as principais partes interessadas?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções seria aceita pelos usuários das diretrizes.

Viabilidade

A intervenção é viável de implementar?

Julgamento	Evidência	Considerações adicionais
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não se sabe		A maioria das intervenções poderia ser implementada. Há dificuldades no acesso à anfotericina B lipossomal, mas espera-se que o acesso possa ser obtido por meio do fortalecimento das políticas de produção e distribuição de medicamentos.