



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E SAÚDE**

**ANDRESSA BARROS IBIAPINA**

**MAPA DE EVIDÊNCIAS EM LEISHMANIOSE VISCERAL: DIAGNÓSTICO,  
TRATAMENTO, PROGNÓSTICO, PREVENÇÃO E CONTROLE**

Teresina  
2021

**ANDRESSA BARROS IBIAPINA**

**MAPA DE EVIDÊNCIAS EM LEISHMANIOSE VISCERAL: DIAGNÓSTICO,  
TRATAMENTO, PROGNÓSTICO, PREVENÇÃO E CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde (PPGCS) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), na área de concentração Métodos Diagnósticos e Análise das Condições de Saúde e linha de pesquisa Investigação para Diagnóstico em Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Nery  
Costa

Teresina

2021

Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Setorial do CCS  
Serviço de Processamento Técnico

I12m Ibiapina, Andressa Barros.  
Mapa de evidências em leishmaniose visceral : diagnóstico, tratamento, prognóstico, prevenção e controle / Andressa Barros Ibiapina. -- Teresina, 2021.  
87 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Carlos Henrique Nery Costa.

Bibliografia

1 Leishmaniose visceral. 2. Medicina baseada em evidências. 3. Mapa de evidências. 4. Política Informada por Evidências. I. Costa, Carlos Henrique Nery. II. Título.

CDD 616.9

Elaborada por Fabíola Nunes Brasilino CRB 3/ 1014

**ANDRESSA BARROS IBIAPINA**

**MAPA DE EVIDÊNCIAS EM LEISHMANIOSE VISCERAL: DIAGNÓSTICO,  
TRATAMENTO, PROGNÓSTICO, PREVENÇÃO E CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde (PPGCS), da Universidade Federal do Piauí (UFPI), para obtenção do título de Mestre em Ciências e Saúde.

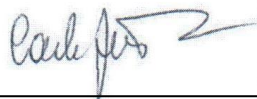
Área de Concentração: Métodos Diagnósticos e Análise das Condições de Saúde

Linha de Pesquisa: Investigação para Diagnóstico em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Nery Costa

Aprovado em: 01 de setembro de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dr. Carlos Henrique Nery Costa (UFPI)

Orientador



---

Prof. Dr. Dorcas Lamounier Costa (UFPI)

Examinador Interno



---

Prof. Dr. Kleber Giovanni Luz (UFRN)

Examinador Externo ao Programa

Dedico a Deus.  
Aos meus pais, Osires e Ana Maria.  
Aos pesquisadores brasileiros.

## AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por se fazer presente em minha vida e pelo privilégio de estar com saúde para vivenciar esse momento. Aliás, essa conquista só mostra o quanto o Senhor é misericordioso e tem planos maravilhosos.

Agradeço aos meus pais Osires e Ana Maria, que nunca mediram esforços para garantir a educação dos filhos. Obrigada pelo incentivo, pelas palavras de carinho e até mesmo pelas repreensões. Amo vocês!

Agradeço aos meus irmãos Thiago e Pollyana pelo exemplo de dedicação e pela nossa amizade.

Agradeço ao meu orientador Dr. Carlos Henrique Nery Costa por ser um pesquisador admirável e fonte de inspiração para os seus alunos. Sua dedicação e amor pela ciência são fascinantes.

Agradeço à professora Dra. Dorcas Lamounier Costa por todos os ensinamentos que pude extrair do nosso convívio. Serei sempre grata pela sua gentileza e atenção. Obrigada por me acolher e ajudar a solucionar as dúvidas que surgiram nessa caminhada.

Agradeço à professora Dra. Débora Cavalcante Braz por torcer pelo meu ingresso no mestrado quando tudo parecia apenas um sonho distante. Obrigada pela paciência e por transmitir seus conhecimentos.

Agradeço à equipe do Centro de Inteligência em Agravos Tropicais, Emergentes e Negligenciados (CIATEN), principalmente aos que contribuíram de forma direta ou indireta para a construção do mapa de evidências: Dra. Lis Cardoso Marinho Medeiros, Ma. Francisca Miriane de Araújo Batista, Dr. Bruno Guedes Alcoforado Aguiar e Dr. Vagner José Mendonça.

Agradeço ao Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências e Saúde (BIREME), especialmente à Carmen Verônica Mendes Abdala que deu todo o suporte necessário para que o mapa de evidências sobre leishmaniose visceral se tornasse realidade.

Agradeço aos meus amigos pelo apoio, pelas risadas e até pelas crises existenciais compartilhadas. Obrigada a vocês: Monalisa, Lucas Vaz, Camila, Marta, Kathiúcy, Alana e Leilane!

Agradeço aos pesquisadores, em especial àqueles que cederam dados para a caracterização dos estudos incluídos no mapa de evidências.

“No espírito de fraternidade humana, exorto a todos a não esquecerem as populações mais vulneráveis, com atenção especial às doenças tropicais negligenciadas que atingem as pessoas mais pobres. Promovamos os cuidados necessários para que ninguém fique para trás.”

(Papa Francisco)

## RESUMO

Leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada endêmica no Brasil causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Os sinais e sintomas incluem esplenomegalia, hepatomegalia, febre e perda de peso. Os mapas de evidências são ferramentas para identificação, organização e caracterização do conhecimento disponível. O objetivo deste estudo foi desenvolver um mapa de evidências sobre prevenção e controle, diagnóstico, tratamento e prognóstico sobre LV. Realizou-se uma busca por revisões sistemáticas sobre LV, utilizando PubMed e BVS. Após a seleção, cada revisão sistemática incluída foi avaliada, caracterizada e categorizada pelo tipo de intervenção e por desfechos, de acordo com a metodologia oferecida pela BIREME/OPAS/OMS. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR2, para determinar o nível de confiança das evidências obtidas. Duzentas e dezoito revisões sistemáticas foram analisadas, das quais 33 revisões sistemáticas foram incluídas. Entre as intervenções de prevenção e controle, aplicação de inseticidas, uso de mosquiteiros, coleira com inseticida e abate de cães foram as mais avaliadas, com destaque para a coleira que parece reduzir a incidência de LV em cães. O diagnóstico molecular e o sorodiagnóstico, principalmente o teste de aglutinação direta e o teste rápido imunocromatográfico rK39, tiveram excelente desempenho. Quanto ao tratamento, os antimoniais pentavalentes e a anfotericina B foram os medicamentos mais avaliados e demonstraram elevado sucesso terapêutico, contudo eventos adversos graves podem ocorrer devido ao uso. Os fatores prognósticos identificados foram anemia, edema, hemorragias, icterícia, idade e co-infecção com HIV. Entre as lacunas no mapa de evidências, incluem-se controle biológico de vetores, desenvolvimento de vacinas para cães e humanos, os efeitos do uso de suplementos nutricionais no tratamento, opções de diagnóstico e tratamento para outros grupos de pacientes imunossuprimidos e análises de custo-efetividade, destacando-se ainda a necessidade de realização de estudos com qualidade metodológica alta.

**Palavras-chave:** Leishmaniose visceral. Medicina baseada em evidências. Mapa de evidências. Política Informada por Evidências.



## ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected endemic disease in Brazil caused by a protozoan from the genus *Leishmania*. Signs and symptoms include splenomegaly, hepatomegaly, fever, and weight loss. Evidence maps are tools for identifying, organizing, and characterizing available knowledge. The purpose of this study was to develop an evidence map on VL prevention and control, diagnosis, treatment, and prognosis. A search for systematic reviews on VL was conducted using PubMed and VHL. After the selection, each included systematic review was assessed, characterized and categorized by intervention type and by outcomes, according to the methodology offered by BIREME (Regional Med Library)/PAHO/WHO. The methodological quality was assessed using the AMSTAR2 tool to determine the confidence level of the evidence obtained. Two hundred and eighteen systematic reviews were analyzed, which 33 systematic reviews were included. Among the prevention and control interventions, insecticide spraying, use of bednets, dog collar, and dog culling were the most assessed, with an emphasis on the dog collar that seems to reduce the incidence of VL in dogs. Molecular diagnosis and serodiagnosis, especially the direct agglutination test and the rK39 immunochromatographic rapid test performed very well. As for treatment, pentavalent antimonials and amphotericin B were the most analyzed drugs and showed high therapeutic success; however, serious adverse events can occur due to their use. The prognostic factors identified were anemia, edema, bleeding, jaundice, age, and HIV co-infection. Gaps in the evidence map include biological vector control, vaccine development for dogs and humans, the effects of nutritional supplement use on treatment, diagnostic and treatment options for other immunosuppressed patient groups, and cost-effectiveness analyses, also highlighting the need for studies with high methodological quality.

**Keywords:** Visceral leishmaniasis. Evidence-based medicine. Evidence Map. Evidence-Informed Policy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Representação gráfica dos efeitos das intervenções de prevenção e controle por desfechos 31
- Figura 2** - Representação gráfica dos efeitos das intervenções de diagnóstico por desfechos para humanos 35
- Figura 3** - Representação gráfica dos efeitos das intervenções de diagnóstico por desfechos para cães 36
- Figura 4** - Representação gráfica do efeito das intervenções de tratamento para humanos 38
- Figura 5** - Representação gráfica dos efeitos das intervenções de tratamento para cães 39
- Figura 6** - Representação gráfica dos eventos adversos decorrentes das intervenções de tratamento medicamentoso específico para LV em humanos 40
- Figura 7** - Representação gráfica dos fatores prognósticos associados ao desfecho morte em indivíduos com LV 41
- Figura 8** - Representação gráfica dos efeitos das intervenções combinadas por desfechos 42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Estratégia de busca utilizada para elaboração do mapa de evidências	<b>24</b>
<b>Tabela 2</b> - Estratégia de busca utilizada para identificação de publicações sobre controle de flebotomíneos	<b>25</b>
<b>Tabela 3</b> - Forças e fraquezas críticas e não críticas das revisões incluídas, de acordo com os itens do formulário AMSTAR2	<b>27</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BIREME</b>	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências e Saúde
<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual em Saúde
<b>CIATEN</b>	Centro de Inteligência em Agravos Tropicais, Emergentes e Negligenciados
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DTN</b>	Doenças Tropicais Negligenciadas
<b>ELISA</b>	Imunoensaio enzimático
<b>FML</b>	Ligante de fucose-manose
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>LAMP</b>	Amplificação isotérmica mediada por loop
<b>LV</b>	Leishmaniose visceral
<b>MAPA</b>	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
<b>NASBA</b>	Amplificação baseada em sequência de ácido nucleico
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>PKDL</b>	Leishmaniose dérmica pós-calazar
<b>rIFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama recombinante
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Primário.....	16
2.1 Secundários.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Leishmaniose visceral.....	17
3.2 Mapas de evidências.....	21
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	24
5 RESULTADOS.....	27
5.1 Prevenção e Controle.....	29
5.2 Diagnóstico.....	31
5.3 Tratamento medicamentoso específico.....	36
5.4 Prognóstico.....	41
5.5 Intervenções combinadas.....	42
6 DISCUSSÃO.....	43
7 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXO A – Formulário de aplicação da ferramenta AMSTAR2.....	68
APÊNDICE A – Fluxograma de estudos incluídos no mapa de evidências.....	75
APÊNDICE B – Lista de estudos excluídos análise de título e resumo.....	76
APÊNDICE C – Lista de estudos excluídos após leitura do texto completo.....	85

## 1 INTRODUÇÃO

Evidência pode ser definida como confirmação de convicções ou crenças (MISSOURI DEPARTMENT OF HEALTH AND SENIOR SERVICES, 2021). A evidência científica representa confirmação obtida por métodos científicos estabelecidos e aceitos (WHO, 2005). Uma vez produzidas com rigor, estas se aplicam na orientação de condutas no contexto da saúde. A ideia de medicina baseada em evidências existe desde o século XIX, entretanto o conceito foi estabelecido apenas em meados da década de 1990 como o uso consciente das melhores evidências na tomada de decisões sobre a saúde de indivíduos (SACKETT et al., 1996).

A medicina baseada em evidências baseia-se na integração entre a habilidade do profissional de saúde, o que depende das experiências adquiridas na prática clínica, e as evidências externas, além de representar uma referência para auxiliar as decisões clínicas e promover a redução da ocorrência de erros. Não se trata de uma ferramenta com objetivo único de diminuir custos, embora sua utilização tenha esse efeito por destinar recursos a intervenções mais efetivas (FREDDI; ROMÂN-PUMAR, 2011; SACKETT et al., 1996). A adoção da medicina baseada em evidências não está em desacordo com a ideia de liberdade clínica, pois a mesma deve ser exercida com responsabilidade pelos profissionais e, portanto, as decisões precisam ser amparadas pelas bases de conhecimento científico (PARKER, 2005).

As evidências externas são classificadas hierarquicamente, com o intuito de auxiliar na priorização de informações e interpretação de resultados. Por esse motivo, os níveis de evidências compõem a prática da medicina baseada em evidências (BURNS; ROHRICH; CHUNG, 2011). A qualidade da evidência refere-se à confiabilidade acerca do quão correta é a estimativa de efeito apresentada, à medida que a força de recomendação indica a aplicabilidade ou quanto a recomendação pode trazer mais benefícios em detrimento dos riscos (GRADE WORKING GROUP, 2004).

O grande volume de evidências disponíveis em algumas áreas dificulta o manejo das informações, o que demonstra a necessidade de realizar buscas eficientes. Os aspectos éticos devem ser notados, pois as pesquisas precisam ser isentas de conflitos de interesses, particularmente comerciais (GREENHALGH et al., 2014; WANNMACHER, 2006). A popularização das redes sociais tem contribuído ainda para a propagação de desinformação na área da saúde, compreendida como o compartilhamento de crenças desprovidas de qualquer evidência científica. Considerando que as informações falsas possuem maior engajamento em comparação a informações verdadeiras e a polarização constatada nessa conjuntura de

infodemia, profissionais e gestores necessitam de suporte para elaboração de políticas fundamentadas em evidências, bem como uso de ferramentas virtuais para divulgação de conhecimento em saúde (CHOU; OH; KLEIN, 2018; MASSARANI; WALTZ; LEAL, 2020).

Na prática clínica, a medicina baseada em evidências se concretiza quando o profissional de saúde elabora uma pergunta frente a determinado problema, realiza buscas eficientes na literatura e analisa os resultados divulgados e a metodologia empregada. Esse procedimento pode ser exaustivo, porém é recomendado (ABALOS; CARROLI; MACKEY, 2005). Nessas circunstâncias, os mapas de evidências, que consistem em uma representação visual das evidências disponíveis classificadas por nível de confiança, podem auxiliar na tomada de decisão em saúde (MIAKE-LYE et al., 2016).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

- Desenvolver um mapa de evidências sobre leishmaniose visceral.

### **2.1 Secundários**

- Identificar e caracterizar as evidências disponíveis relacionadas a diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção e controle na leishmaniose visceral;
- Classificar as evidências disponíveis sobre leishmaniose visceral quanto à qualidade metodológica;
- Identificar forças e fragilidades dos estudos avaliados que integram o mapa de evidências sobre leishmaniose visceral.



### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Leishmaniose visceral

As leishmanioses constituem um grupo de doenças causadas por espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. As principais formas das leishmanioses são cutânea, mucocutânea e visceral (WHO, 2021a). A transmissão dessas enfermidades ocorre devido ao repasto sanguíneo de fêmeas contaminadas de insetos da ordem Diptera. No Velho Mundo, insetos do gênero *Phlebotomus* são os vetores das leishmanioses. No continente americano, conhecido como Novo Mundo, os flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* destacam-se na transmissão dessas infecções (KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; MOKNI, 2019).

A leishmaniose cutânea ou tegumentar manifesta-se de forma localizada, na qual há lesões ulcerativas; de forma disseminada, com múltiplos nódulos espalhados pelo corpo; ou de forma difusa, que ocorre em pacientes anérgicos, os quais possuem deficiência nos mecanismos de resposta imune celular contra a infecção. Trata-se do tipo menos letal entre as leishmanioses, entretanto são incontestáveis os prejuízos à qualidade de vida dos indivíduos acometidos, com ênfase para a discriminação social (COSTA et al., 2009; DAVID; CRAFT, 2009; REITHINGER et al., 2007; SILVEIRA; LAINSON; CORBETT, 2004). A leishmaniose mucocutânea geralmente sucede a resolução de casos de leishmaniose cutânea, provocando danos nas cavidades nasal e oral (HANDLER et al., 2015; SÁNCHEZ-ROMERO et al., 2020).

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, consiste na mais grave entre as leishmanioses existentes (BHATTACHARYA; DASH, 2017; WHO, 2021a). Os agentes etiológicos são protozoários do complexo *Leishmania donovani*, com predomínio da espécie *Leishmania infantum* na América, na Europa (região do Mediterrâneo), Oeste da Ásia, Ásia Central e no Norte da África, enquanto a espécie *Leishmania donovani* é mais frequente no subcontinente indiano e no Leste da África (PRATLONG et al., 2013; WHO, 2010a). Nas áreas de transmissão de *L. donovani*, a LV atinge somente humanos e, portanto, trata-se de uma antroponose. Contudo, quando ocasionada por *L. infantum*, a LV pode ser uma zoonose, cujo principal reservatório parece ser o cão (ALVAR et al., 2004). Foram identificados casos de infecção por *L. infantum* em algumas espécies de canídeos silvestres, incluindo lobos (*Canis lupus*), cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) e cachorro-do-mato-vinagre (*Speothos venaticus*), os quais podem ser reservatórios em áreas endêmicas para LV (LIMA et al., 2009; SASTRE et al., 2008; TENÓRIO et al., 2011).

As espécies do gênero *Leishmania* apresentam duas formas de vida morfológicamente distintas. As promastigotas são células alongadas, com dimensões de 5-20 x 1-4 µm, as quais

se caracterizam pela motilidade devido à presença de flagelo anterior exteriorizado. As amastigotas, por sua vez, não são móveis e possuem formato redondo ou oblongo, com tamanho que varia de 1 a 4  $\mu\text{m}$  de diâmetro, além de exibirem núcleo redondo e cinetoplasto com aspecto de bastonete (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018; GLUENZ; GINGER; MCKEAN, 2010; VANNIER-SANTOS; MARTINY; SOUZA, 2005).

O ciclo de vida dos protozoários responsáveis pela LV inicia-se com a ingestão de formas amastigotas por fêmeas de flebotomíneos durante o repasto sanguíneo em um reservatório. As amastigotas são convertidas em promastigotas procíclicas e proliferam-se no intestino médio, então as últimas transformam-se nas formas infectantes promastigotas metacíclicas, as quais se situam na válvula estomodeal dos insetos. Consequentemente, o vetor transmite-as em um novo repasto sanguíneo, ao regurgitar as promastigotas metacíclicas junto com saliva e substâncias imunomoduladoras. As células do sistema imunológico do hospedeiro vertebrado, a exemplo de neutrófilos e macrófagos, fagocitam tais formas introduzidas no sangue. No vacúolo parasitóforo, ocorre a transformação para amastigotas, que se utilizam desse ambiente como nicho para o desenvolvimento intracelular e multiplicação no organismo, resultando em lise celular e invasão de outras células (BATISTA et al., 2020; KAYE; SCOTT, 2011).

A proliferação de amastigotas em macrófagos acontece principalmente no fígado, na medula óssea e no baço, sendo estes os órgãos mais afetados em indivíduos com LV (MCGWIRE; SATOSKAR, 2014). O espectro clínico da doença é amplo, de modo que existem casos com manifestações clínicas discretas, moderadas ou graves. A infecção assintomática tem sido definida como a ausência de sinais e sintomas clínicos da LV em indivíduos que apresentam pelo menos um marcador da infecção, como a presença de anticorpos, teste de Montenegro positivo ou teste molecular positivo, enquanto os pacientes oligossintomáticos têm sintomas moderados (BRASIL, 2014; CHAKRAVARTY et al., 2019). Os fatores determinantes para a progressão ou desenvolvimento da doença ainda não foram completamente elucidados (KUMAR; NYLÉN, 2012; PEARSON; SOUSA, 1996).

O período de incubação varia de três a oito meses (PISCOPO; AZZOPARDI, 2007), mas pode ser tão breve quanto 10 dias (MANSON-BAHR et al., 1982) apud (PEARSON et al., 1995), tão longo quanto 34 meses (STONE et al., 1952) ou até maior que quatro anos (NETO, 1978). As manifestações clínicas mais comuns da LV aguda ou clássica são febre, palidez, esplenomegalia, hepatomegalia e perda de peso (PEARSON; SOUSA, 1996). Nessas condições, há ainda aumento dos linfonodos e pancitopenia (EL-HASSAN; ZIJLSTRA, 2001; MCGWIRE; SATOSKAR, 2014). Podem ocorrer problemas respiratórios, cujo principal

sintoma relatado é a tosse, e distúrbios gastrintestinais, como diarreia e vômitos (BISPO et al., 2020; TAREKEGN; TAMENE, 2021). Desnutrição, edema nos membros inferiores ou generalizado e sangramentos também podem ocorrer. Os casos de morte em indivíduos com LV estão associados principalmente com o desencadeamento de hemorragias, infecções bacterianas e toxicidade durante o tratamento específico (COSTA et al., 2010; YESHAW; TSEGAYE; NIGATU, 2020).

A LV promove alterações hematológicas e bioquímicas. Além das anormalidades nas contagens de células sanguíneas, a anemia é marcante (CALDAS et al., 2006). Hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e elevações nos níveis de lactato desidrogenase (LDH) e de proteína C reativa são achados comuns em adultos e crianças infectados. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos alterados possuem tendência para retornar aos valores de referência após o tratamento (AL-GHAZALY; AL-DUBAI, 2016).

A resposta imune contra LV é mediada pela produção de citocinas inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias principalmente por macrófagos, células dendríticas, monócitos, células T, células B, células NK e células T reguladoras (DAYAKAR et al., 2019; KUMAR; NYLÉN, 2012). O interferon gama (IFN- $\gamma$ ) desempenha um papel importante na resposta contra as formas de *Leishmania* ao promover a ativação de macrófagos e a liberação de espécies reativas de oxigênio por essas células, responsáveis pelo efeito antileishmanicida (MURRAY; CARTELLI, 1983). A interleucina 12 (IL-12), por sua vez, parece induzir a produção de IFN- $\gamma$ , ao passo que a interleucina 10 (IL-10) inibe tal resposta e possibilita a progressão da doença (BACELLAR et al., 2000). Os níveis séricos dessas citocinas encontram-se aumentados em indivíduos com LV, assim como os de IFN- $\gamma$  e das interleucinas IL-8 e IL-6, sendo esta associada com a letalidade (COSTA et al., 2013; KURKJIAN et al., 2006). Os casos de LV caracterizam-se pelos níveis elevados de citocinas inflamatórias, em que o processo inflamatório parece desencadear as alterações hematológicas, visto que a medula óssea mostra-se hiper celular nessas condições (AL-JURAYYAN et al., 1995; COSTA et al., 2010).

Os relatos de casos de associação entre LV e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tiveram início na década de 1980, em países da região do Mediterrâneo, quando já se sugeria que o calazar seria uma doença oportunista para esses indivíduos imunocomprometidos (ALVAR; BLAZQUEZ; NAJERA, 1989). A apresentação clínica dos pacientes co-infectados usualmente inclui os sinais e sintomas clássicos de LV acompanhados de diarreia, vômitos, hemorragias e dispneia. Ademais, a ocorrência de recidivas é mais frequente em indivíduos com LV e HIV (DE LIMA et al., 2019; PINTADO et al., 2001). A

interação entre as respostas imunes induzidas por esses patógenos pode justificar a gravidade da condição. Enquanto as formas de *Leishmania* facilitam a replicação de HIV em células dendríticas e células T CD4<sup>+</sup>, o vírus pode contribuir para a progressão da LV em razão da redução e do aumento da produção de IFN- $\gamma$  e de IL-10, respectivamente, observada em células de pacientes co-infectados (GARG et al., 2009; WOLDAY et al., 2000).

A leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL) constitui importante sequela decorrente da LV. Trata-se de uma doença negligenciada de pele que ocasiona lesões maculares, papulares ou nodulares, nas quais os abundantes parasitas podem ser observados (KORDOFANI et al., 2001; WHO, 2021b). Essa complicação não é fatal, contudo os indivíduos com PKDL atuam como potenciais reservatórios para LV no Velho Mundo. No período de 2014 a 2018, todos os casos de PKDL foram notificados na região do Mediterrâneo, no Sudeste da Ásia e na África (RUIZ-POSTIGO; GROUT; JAIN, 2020). No Brasil, existem casos de PKDL associada a outras condições, como AIDS e hanseníase, registrados na região Nordeste e relatados na literatura, porém não há dados disponíveis nesse período sobre a incidência dessa complicação pela Organização Mundial de Saúde, o que pode indicar subnotificação (BITTENCOURT et al., 2003; GHOSH et al., 2021; TRINDADE et al., 2015; WHO, 2017). O diagnóstico clínico constitui um aspecto determinante para a falta de registros, devido à dificuldade de reconhecimento da lesão pelo clínico somada ao fato de que os pacientes comumente não relatam a alteração, reforçando a necessidade de acompanhamento destes (LINDOSO et al., 2018).

Os cães sintomáticos com LV apresentam dermatite, palidez nas mucosas, esplenomegalia, emagrecimento e aumento dos linfonodos. Outras manifestações clínicas recorrentes incluem febre, epistaxe, onicogribose e problemas oftálmicos, que podem ser conjuntivite, ceratoconjuntivite seca, uveíte anterior, blefarite ou a combinação destes (BANETH et al., 2008). Os aspectos laboratoriais da LV canina assemelham-se aos verificados em humanos, uma vez que anemia, trombocitopenia e elevação de marcadores inflamatórios de fase aguda são alterações usuais (PALTRINIERI et al., 2016).

A dinâmica de transmissão da LV é complexa e sofre influência de fatores socioeconômicos e ambientais (VALERO; URIARTE, 2020). No continente americano, o sexo masculino e a ocorrência de LV em parentes ou vizinhos, por exemplo, representam fatores de risco para humanos. Em contrapartida, a presença de abastecimento de água, coleta de lixo e esgotamento sanitário configura fator protetor, o que confirma a interação com fatores sociais. Por outro lado, a presença de animais ou cães soropositivos são elementos que

têm resultados inconclusivos sobre uma possível correlação com a incidência de LV em humanos (BELO et al., 2013).

Atualmente, existem 79 países onde a LV é endêmica. No Brasil, foram notificados 2.529 casos da enfermidade somente no ano de 2019 (WHO, 2019). Apesar da ampla distribuição e do entendimento sobre os desfechos desfavoráveis, sobretudo quando não tratada, a LV é considerada pela Organização Mundial da Saúde como integrante do grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTN). As DTN compartilham determinadas particularidades, entre as quais se destacam a associação com a pobreza, a população afetada marginalizada e os estigmas sociais causados. Trata-se de doenças relativamente negligenciadas pela pesquisa, necessária para elaboração de novas tecnologias úteis para diagnóstico e tratamento (WHO, 2010b). A aplicação do referido termo para a LV é questionável, uma vez que a incidência da enfermidade não se limita a regiões tropicais e atinge, por exemplo, países mediterrâneos (CAMARGO, 2008). Independente da denominação utilizada, a construção de sínteses do conhecimento disponível a respeito dessas doenças é imprescindível, com a finalidade de nortear pesquisadores e embasar decisões (BHAUMIK et al., 2015).

### **3.2 Mapas de evidências**

O conceito de “mapa de evidências” foi introduzido em 2000, quando o Centro de Pesquisa em Prevenção da Universidade de Yale iniciou o desenvolvimento de um compilado das evidências a respeito de medicina complementar e alternativa. Com essa finalidade, criou-se uma metodologia específica para identificar, organizar e caracterizar as evidências sobre a área. Por conseguinte, mapa de evidências consiste em uma forma de organização sistemática do conhecimento disponível sobre determinada temática no contexto da saúde, tornando-o acessível (KATZ et al., 2003).

A concepção de mapas de evidências se expandiu ao longo da década de 2000. A Iniciativa Global de Mapas de Evidências (*GEM Initiative*), por exemplo, foi criada em 2007 com o apoio da agência de fomento australiana Iniciativa Vitoriana de Neurotrauma, para fornecer um panorama sobre lesão cerebral traumática e lesão da medula espinhal (BRAGGE et al., 2011). Da mesma forma, o Departamento de Assuntos de Veteranos dos Estados Unidos fundou um programa de síntese de evidências sobre tópicos em saúde de interesse para os veteranos militares, ainda em 2007 (FREEMAN et al., 2019).

O empenho desses grupos de pesquisa fortaleceu a produção de mapas de evidências, os quais apresentam como principal objetivo viabilizar o planejamento de políticas em saúde

(DANAN et al., 2017). Além disso, essa abordagem permite a percepção de lacunas no conhecimento, conhecidas pelo termo em inglês “*evidence gap*”. Os *gaps* são ausência ou escassez de estudos acerca de alguma área. Por esse motivo, os mapas de evidências também são denominados como “*evidence gap map*” e auxiliam pesquisadores no direcionamento de pesquisas futuras (SNILSTVEIT et al., 2016).

A característica primordial dos mapas de evidências é a representação visual do conhecimento, através de figuras ou gráficos. A obtenção de produtos com formatos mais intuitivos facilita a compreensão por parte de profissionais de saúde, pesquisadores e gestores para a tomada de decisão. Essa ferramenta encontra-se disponível em publicações, a exemplo de artigos científicos e livros, ou em plataformas on-line interativas (MIAKE-LYE et al., 2016). Essas plataformas on-line permitem a atualização periódica das informações, o que se destaca como vantagem da sua utilização (DE SILVA et al., 2018).

Os mapas de evidências existentes não possuem padronização quanto à metodologia e aos produtos (MIAKE-LYE et al., 2016). Usualmente, são empregados gráficos de bolhas com matrizes de intervenções (linhas) e desfechos (colunas). O tamanho das bolhas é proporcional ao volume de estudos relacionando determinada intervenção com o respectivo desfecho. A cor das bolhas indica a qualidade dos estudos incluídos (SIMONOVICH; FLORCZAK, 2018).

A construção de um mapa de evidências é um processo complexo, que não necessita de demasiados recursos financeiros, mas pode consumir um período de tempo considerável, variando de 6 meses a 1 ano (BATES; CLAPTON; COREN, 2007; HIRT, 2017). De modo geral, a metodologia abrange definição do tema, busca e seleção de estudos, caracterização e avaliação da qualidade dos estudos (LUNNY et al., 2016). As buscas sistemáticas, nessas circunstâncias, não exigem a elaboração de uma estratégia altamente específica ou acurada, sem prejuízos relacionados ao alcance de publicações potencialmente relevantes (BUCHBERGER et al., 2016; PARKHILL et al., 2011).

A caracterização dos estudos envolve a extração ampla de dados das pesquisas incluídas e, por isso, depende do tema e do objetivo definidos previamente. Essa etapa fornece informações, a exemplo de disponibilidade, tipo e resultados de estudos, aos mapas de evidências (WOLFFE et al., 2019). Quanto à avaliação da qualidade dos estudos que integram os mapas de evidências, diferentes ferramentas que analisam o rigor metodológico podem ser aplicadas. A ferramenta AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) mostra-se particularmente útil para avaliar a qualidade de revisões sistemáticas em mapas de evidências (POLLOCK; FERNANDES; HARTLING, 2017).

As revisões sistemáticas consistem em sínteses do conhecimento com o objetivo de responder questões específicas. Na prática clínica, representam compilados atualizados de pesquisas primárias sobre diagnóstico, fatores de risco, prognóstico, intervenções e outros tópicos relevantes para a saúde. São consideradas sistemáticas devido à metodologia estruturada e reproduzível, com critérios explícitos para inclusão e exclusão de estudos. As revisões sistemáticas devem ser conduzidas por um grupo de trabalho composto por pelo menos uma pessoa com expertise no tema abordado e uma pessoa com experiência a respeito da organização desse tipo de revisão. A construção de uma revisão sistemática envolve a elaboração da pergunta; o desenvolvimento do protocolo, o qual necessita de registro; as buscas na literatura, seleção de publicações e extração de dados dos estudos elegíveis, conforme descrito no protocolo; avaliação do risco de viés e sínteses dos resultados (ALTHUIS; WEED; FRANKENFELD, 2014; LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2021; MURAD et al., 2015). A metanálise, por sua vez, é uma forma de sintetizar os resultados da revisão através da combinação estatística dos resultados, geralmente ilustrada como gráficos de floresta (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2021). Os mapas de evidências, em sua maioria, são produzidos através de revisões sistemáticas e se diferenciam das mesmas quanto à metodologia empregada. As revisões de escopo, por sua vez, são equivocadamente interpretadas como sinônimos de mapas de evidências, embora os últimos se diferenciem por incorporar uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos (SCHMUCKER et al., 2013).

Os assuntos mais abordados em mapas de evidências até o ano de 2015 eram saúde mental, medicina alternativa e complementar, nutrição e lesão cerebral traumática e lesão na medula espinhal (MIAKE-LYE et al., 2016). Nos últimos anos, observa-se diversificação dos tópicos estudados, com destaque para a criação de mapas de evidências sobre doenças emergentes, a exemplo da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19). Essa aplicação ressalta como a ferramenta pode apoiar os pesquisadores em diferentes situações, inclusive em um período de emergência sanitária (LI et al., 2021).

A construção de mapas de evidências orientados para as DTN, a exemplo da LV, pode ser uma estratégia importante para a organização do conhecimento e fundamentação teórica de políticas e desenvolvimento de novas pesquisas. Por isso, o presente trabalho tem o objetivo de desenvolver um mapa de evidências sobre pontos estratégicos para a LV, abrangendo diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção e controle.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Este mapa de evidências foi realizado de acordo com as orientações do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências e Saúde (BIREME). O grupo de trabalho foi constituído por sete integrantes, incluindo seis pesquisadores do Centro de Inteligência em Agravos Tropicais, Emergentes e Negligenciados (CIATEN) e uma representante da BIREME, que se organizaram para delimitação de tema e escopo do mapa de evidências. Foram estabelecidos previamente os critérios para inclusão e exclusão de estudos, assim como as informações a serem extraídas e a ferramenta de avaliação da qualidade dos estudos selecionados.

Realizaram-se duas buscas na base de dados PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), aplicando a mesma estratégia de busca (Tabela 1). A primeira pesquisa foi conduzida em agosto de 2020, enquanto a segunda foi feita em abril de 2021 com a finalidade de tornar o mapa de evidências mais atualizado. Uma busca adicional para identificação de revisões sistemáticas a respeito de controle de flebotomíneos foi realizada em agosto de 2021, utilizando a estratégia de busca apresentada na Tabela 2. Foram filtradas somente as revisões sistemáticas. Não houve restrições relacionadas a idioma, país ou período de publicação.

Tabela 1 – Estratégia de busca utilizada para elaboração do mapa de evidências

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	"Visceral Leishmaniasis" OR "Black Fever" OR "Fever, Black" OR "Kala-Azar" OR "Kala Azar" OR
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	"Kalazar" OR "Calazar"

A seleção dos estudos ocorreu por meio da análise independente de quatro revisores do grupo de trabalho, executada com o auxílio da ferramenta Rayyan. O título e o resumo de cada artigo foram escrutinados e, quando a leitura desses itens não foi suficiente para a tomada de decisão, examinou-se o texto completo. Nesse sentido, os revisores consideraram elegíveis as revisões sistemáticas que estavam em conformidade com os critérios de inclusão. Os conflitos foram resolvidos com discussões entre os revisores para obtenção de consenso sobre quais estudos deveriam ser incluídos.

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas sobre LV. Consideraram-se revisões sistemáticas aquelas que apresentaram métodos explícitos de identificação, seleção, avaliação



e síntese dos estudos individuais. Foram excluídos os estudos que não abordavam diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção e controle em LV humana ou canina.

Tabela 2 – Estratégia de busca utilizada para identificação de publicações sobre controle de flebotomíneos

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	("Visceral Leishmaniasis" OR "Black Fever" OR "Fever, Black" OR "Kala-Azar" OR "Kala Azar" OR
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	"Kalazar" OR "Calazar") AND ("Psychodidae" OR "Lutzomyia" OR "Lutzomyias" OR "Sandflies" OR "Sandfly" OR "Phlebotominae" OR "Sand Flies" OR "Flies, Sand" OR "Fly, Sand" OR "Sand Fly" OR "Sergentomyia" OR "Sergentomyias" OR "Moth Flies" OR "Flies, Moth" OR "Fly, Moth" OR "Moth Fly" OR "Psychodinae")

As informações extraídas de cada artigo foram: título, intervenção(ões), desfecho(s), efeito(s), população, país(es) de execução dos estudos primários, país de publicação, ano de publicação, tipo de revisão, desenho da revisão e desenho dos estudos primários. Além desses dados, foram coletados endereço eletrônico, base de dados, ID e citação referentes a cada estudo incluído. A partir das intervenções e dos desfechos obtidos por meio das revisões sistemáticas, criaram-se os grupos de intervenção (diagnóstico, prevenção e controle, prognóstico, tratamento e combinação de intervenções) e os grupos de desfecho (LV, LV humana, LV canina e outros desfechos adversos). Todas essas informações coletadas foram registradas com o auxílio de uma tabela de caracterização.

A confiabilidade foi determinada por meio da ferramenta AMSTAR2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) (Anexo A), que possibilita a avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas baseadas em estudos randomizados e não-randomizados (SHEA et al., 2017). O instrumento dispõe de 16 itens, dos quais 7 constituem questões críticas e 9 são questões não críticas (Anexo A). As opções “sim”, “parcialmente sim” e “não realizou metanálise” contidas em determinados itens não designam fraquezas na qualidade da revisão. A opção “não” atribuída a qualquer item corresponde a uma fraqueza. De acordo com a quantidade de fraquezas críticas ou não críticas verificadas, as revisões

sistemáticas são classificadas conforme a qualidade: alta, moderada, baixa e criticamente baixa.

O processamento dos dados foi realizado utilizando o software Tableau<sup>®</sup>. O mapa de evidências desenvolvido consiste em uma matriz interativa de intervenções e desfechos, no formato “*bubble plot*” ou gráfico de bolhas. As intervenções e os desfechos encontram-se nas linhas e nas colunas do gráfico, respectivamente. O tamanho da bolha indica a quantidade de revisões sistemáticas que relacionam determinada intervenção com seu respectivo desfecho. A cor da bolha representa o nível de confiança das revisões sistemáticas. Ao pressionar o botão do *mouse* sobre cada bolha, obtêm-se mais informações sobre o(s) estudo(s). A plataforma permite ainda filtrar os resultados do mapa de evidências por tipo de revisão, desenho e país dos estudos primários, população e efeitos.

Além do mapa de evidências, foram elaborados gráficos para cada grupo de intervenções, de acordo com a população estudada, com o auxílio do software Tableau<sup>®</sup>. Os gráficos de bolhas produzidos consistem em uma matriz de intervenções e desfechos, considerando somente o efeito e o volume de publicações. O tamanho da bolha representa a quantidade de revisões sistemáticas e a cor indica o efeito.

## 5 RESULTADOS

A primeira busca por revisões sistemáticas sobre LV resultou em 102 artigos, em que 54 foram incluídos e, posteriormente, 26 artigos foram excluídos. A busca de atualização resultou em 116 artigos, em que 12 foram incluídos e destes 7 foram excluídos. Somando-se as 28 revisões obtidas pela primeira busca e as 5 revisões obtidas pela busca de atualização, o total de artigos caracterizados para a construção do mapa de evidências foi de 33 revisões sistemáticas (Apêndice A). A busca adicional não resultou na inclusão de novas revisões sistemáticas, uma vez que os artigos relevantes encontrados já haviam sido identificados pelas buscas anteriores. As listas de publicações excluídas e as justificativas para exclusão encontram-se dispostas nos Apêndices B e C.

Verificou-se que os artigos incluídos e caracterizados para integrar o mapa de evidências foram publicados a partir de 2005. Do total de 33 revisões, 19 apresentam metanálise. Em relação ao desenho da revisão, 24 trabalhos tratavam sobre efetividade, três sobre segurança e seis sobre segurança e efetividade. Quanto ao nível de confiança, avaliado por meio da qualidade metodológica, uma revisão classificou-se como moderada, quatro revisões classificaram-se como baixa e as demais (28) obtiveram nível criticamente baixo de confiança. As forças e as fraquezas críticas e não críticas verificadas nas revisões incluídas no mapa de evidências, com o auxílio do formulário AMSTAR2, encontram-se na Tabela 3. As principais fraquezas críticas comuns à maioria das publicações foram a ausência de uma lista com os estudos excluídos com as respectivas justificativas, o uso de uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés e a ausência de discussão sobre os impactos do risco de viés em relação aos resultados obtidos. O mapa de evidências está disponível em plataforma on-line interativa, através do endereço eletrônico:

<<https://public.tableau.com/app/profile/bireme/viz/leishmaniose-visceral-pt/evidence-map>>

Tabela 3 – Forças e fraquezas críticas e não críticas das revisões incluídas, de acordo com os itens do formulário AMSTAR2

Itens críticos e não críticos	Respostas (%)			
	Sim	Parcialmente sim	Não	Não realizou metanálise
As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	84,8	-	15,2	-
O artigo da revisão continha uma declaração	3	57,6	39,4	-

explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo? (crítico)				
Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	15,2	-	84,8	-
Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura? (crítico)	6,1	45,5	48,8	-
Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	75,8	-	24,2	-
Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	57,6	-	42,4	-
Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? (crítico)	15,2	6,1	78,8	-
Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	27,3	21,2	51,5	-
Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	30,3	6,1	63,6	-
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	3	-	97	-
Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados? (crítico)	27,3	-	33,3	39,4
Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB (Risco de viés) em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	18,2	-	42,4	39,4
Os autores da revisão consideraram o RoB (risco de viés) em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	36,4	-	63,6	-
Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	45,5	-	54,5	-
Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	24,2	-	36,4	39,4
Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	90,9	-	9,1	-

## 5.1 Prevenção e Controle

As intervenções avaliadas nesse grupo incluem abate de cães, coleira com inseticida, nebulização térmica com inseticidas, pulverização com inseticidas, repelente com permetrina, uso de inseticida em paredes, mosquiteiros com e sem inseticidas, vacina e material educativo. O termo “abate de cães” corresponde à eliminação seletiva de cães sororreagentes ou com exame parasitológico positivo e ao controle de reservatório. Apesar de ser um termo comum para referir-se ao gado bovino, o descritor “abate de animais” pode ser aplicado para indicar a remoção de indivíduos de uma população com o intuito de controlar doenças. O termo “mosquiteiros com inseticidas” consiste no uso de mosquiteiro impregnado com deltametrina ou lambda-cialotrina. Os termos “nebulização térmica com inseticidas”, “pulverização com inseticidas” e “uso de inseticida em paredes” descrevem o uso de inseticidas piretroides.

As revisões sistemáticas que avaliaram o abate de cães expõem resultados conflitantes, principalmente a respeito do efeito da intervenção quanto à redução da incidência de LV em humanos e quanto à soroconversão em cães e humanos. Essas sínteses incluíram estudos que mostram redução significativa na soroconversão ou incidência de LV nas áreas onde o abate de cães foi executado em detrimento de outras investigações que não obtiveram diferenças significativas entre os grupos de intervenção e controle analisados (COSTA, 2011; ROMERO; BOELAERT, 2010). De modo semelhante, duas revisões sistemáticas divergem quanto ao efeito do abate de cães sobre a soroconversão em humanos; enquanto uma delas dispõe os resultados de um estudo em que o controle do reservatório parece ter propiciado a redução da soroconversão em humanos (efeito potencial positivo), o outro compilado concluiu que essa intervenção não confere proteção (sem efeito) (COSTA, 2011; GONZÁLEZ et al., 2015).

A intervenção “coleira com inseticida”, que descreve o uso de coleiras impregnadas com deltametrina em cães, foi analisada por três revisões sistemáticas. Uma das revisões apontou a ausência de diferença significativa entre as taxas de incidência obtidas nos estudos de intervenção (sem efeito) e as demais, inclusive uma revisão com metanálise, ressaltam a redução estatisticamente significativa da incidência em LV em cães promovida pelo emprego de coleiras com deltametrina (efeitos positivo e potencial positivo) (NOLI; AUXILIA, 2005; ROMERO; BOELAERT, 2010; YIMAM; MOHEBALI, 2020). Por outro lado, essa intervenção apresentou resultados conflitantes acerca da soroconversão em humanos (COSTA, 2011).

Observou-se que a nebulização térmica com inseticidas e o uso de inseticidas em paredes parecem reduzir a densidade de flebotomíneos e ocasionar a morte de flebotomíneos, respectivamente, porém o impacto resultante depende das características das casas onde houve a aplicação (efeito potencial positivo) (CALDERON-ANYOSA et al., 2018). A pulverização com inseticidas nas casas promove a redução da densidade de flebotomíneos, contudo não teve efeito significativo para a soroconversão em humanos (GONZÁLEZ et al., 2015; ROMERO; BOELAERT, 2010).

O uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas parece reduzir a densidade e o pouso de flebotomíneos em humanos (efeito potencial positivo), além de provocar a morte dos insetos vetores, no entanto não produzem redução significativa da soroconversão e da incidência de LV humana (sem efeito) (GONZÁLEZ et al., 2015; ROMERO; BOELAERT, 2010; WILSON et al., 2014). Não foi possível obter conclusões categóricas em relação ao uso de mosquiteiros sem inseticidas, já que os resultados compilados divergem sobre a existência de efeito protetor dessa intervenção (BERN; COURTENAY; ALVAR, 2010).

O repelente com permetrina e a vacina com antígeno ligante de fucose-manose (FML) mostraram-se úteis ao diminuir a soroconversão e a incidência de LV em cães (efeito potencial positivo) (NOLI; AUXILIA, 2005; ROMERO; BOELAERT, 2010). Ações de educação em saúde utilizando material educativo aprimoraram os conhecimentos de profissionais de saúde e crianças em idade escolar sobre LV (efeito positivo) (SOUSA et al., 2015). Os efeitos das intervenções do grupo prevenção e controle em relação aos respectivos desfechos encontram-se representados na Figura 1.

## Prevenção e Controle



A intervenção "Mosquiteiros com inseticidas" inclui a utilização de mosquiteiros impregnados com deltametrina ou lambda-cialotrina.

A intervenção "Nebulização térmica com inseticidas" inclui a utilização de deltametrina.

A intervenção "Pulverização com inseticidas" inclui a utilização de cipermetrina, deltametrina, alfacipermetrina, lambda-cialotrina ou fenitrotiona.

A intervenção "Uso de inseticidas em paredes" inclui a utilização de lambda-cialotrina em casas.

A intervenção "Vacina" corresponde à vacina com antígeno fucose manose ligante (FML) contra LV canina.

O desfecho "Redução da incidência" no grupo Leishmaniose Visceral refere-se à redução da incidência de LV para cães e humanos.

## Efeitos

- Positivo
- Potencial positivo
- Sem efeito
- Inconclusivo

Figura 1 – Representação gráfica dos efeitos das intervenções de prevenção e controle por desfechos

## 5.2 Diagnóstico

No grupo Diagnóstico, foram avaliados antígenos com interesse diagnóstico, aplicação de amostras de urina, aplicação de amostras biológicas, reação em cadeia da polimerase (PCR), testes moleculares, imunoenensaio enzimático (ELISA), imunoblot, teste de imunofluorescência indireta, testes de aglutinação, teste imunocromatográfico rápido DPP, teste rápido com antígeno rK39 e teste rápido com outros antígenos. O termo "testes moleculares" inclui a amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) e a amplificação baseada em sequência de ácido nucleico (NASBA). O termo "testes de aglutinação", por sua vez, abrange os testes de aglutinação direta e de aglutinação em látex.

No âmbito do diagnóstico da LV em humanos, uma revisão sistemática analisou diversos antígenos quanto à aplicabilidade na elaboração de testes diagnósticos com enfoque na região Leste da África (KÜHNE et al., 2019). O antígeno rK28 foi considerado promissor,

considerando que os testes em desenvolvimento baseados nesse antígeno obtiveram sensibilidade e especificidade acima de 94% e de 97%, respectivamente (efeito potencial positivo). O uso de amostras de urina em testes moleculares e sorológicos foi avaliado; a positividade nos testes moleculares foi inferior a 60%, ao contrário dos testes sorológicos que obtiveram positividade superior a 90% (SERENO et al., 2020). Uma revisão sistemática com metanálise concluiu que as amostras de urina aplicadas ao teste rápido rK39 e ELISA apresentaram, respectivamente, sensibilidade de 97% e 91% e especificidade de 98% e 99% (ASFARAM et al., 2018). O desempenho das demais amostras biológicas em testes diagnósticos não pôde ser determinado, devido à ausência de dados suficientes ou heterogeneidade dos estudos (SERENO et al., 2020).

A PCR mostrou excelente desempenho no diagnóstico de LV em humanos, com sensibilidade de 93,1% e de 95,3% e especificidade de 95,6% e de 92,6% em amostras de sangue e medula óssea, respectivamente (DE RUITER et al., 2014). Entre indivíduos com HIV, uma revisão sistemática com metanálise revelou que a sensibilidade e a especificidade da PCR em amostras de sangue foram de 92% e 96% (COTA et al., 2012). Entre indivíduos assintomáticos, a sensibilidade varia de 92,1% a 96% e a especificidade, de 99,64 a 100%, sendo uma ferramenta com potencial para detecção de casos assintomáticos (VIEIRA et al., 2021). Outros testes moleculares, como LAMP e NASBA, também demonstraram potencial para que sejam utilizados no diagnóstico de LV. LAMP obteve sensibilidade entre 80 a 100% e especificidade entre 95,8 a 100%, enquanto NASBA em amostras de sangue apresentou sensibilidade entre 80% a 93% e especificidade entre 57% a 100% (BEZERRA et al., 2020; DE RUITER et al., 2014).

O teste diagnóstico imunoblot foi avaliado por apenas uma revisão sistemática, que o indica como opção de teste sorológico aplicável à detecção de LV entre indivíduos com HIV, devido à sensibilidade e à especificidade de 84% e 82%, respectivamente. Para esse mesmo grupo populacional, ELISA apresentou baixa sensibilidade e elevada especificidade, sendo estas 66% e 90% (COTA et al., 2012). Considerando a população geral, ELISA com antígeno rK39 apresentou melhor desempenho, mediante sensibilidade de 92% e especificidade de 81%. Quanto ao ELISA com antígenos preparados a partir de promastigotas, os parâmetros foram mais baixos, com sensibilidade de 87% e especificidade de 77% (MAIA et al., 2012). De modo semelhante, o teste de imunofluorescência indireta apresentou desempenho relativamente superior na população geral em detrimento do observado em pessoas com HIV, cujas respectivas sensibilidades foram 88% e 51% e especificidades foram 90% e 93% (COTA et al., 2012; MAIA et al., 2012).



Os testes de aglutinação constituem os testes diagnósticos mais avaliados pelas revisões sistemáticas que compõem o mapa de evidências sobre LV. Todas as publicações que analisaram o desempenho do teste de aglutinação direta recomendam-no como ferramenta importante de diagnóstico entre os testes sorológicos. As sensibilidades globais do teste observadas na população geral variam entre 94% e 100%, enquanto as especificidades variam de 85,9% a 100% (CHAPPUIS et al., 2006; MAIA et al., 2012; MOHEBALI et al., 2020; ROMERO; BOELAERT, 2010). Entre indivíduos com HIV, a sensibilidade corresponde a 81% e a especificidade é de 90%, de modo que o teste de aglutinação mostrou-se eficiente na detecção de LV, com performance superior do que o teste de imunofluorescência indireta e ELISA, por exemplo (COTA et al., 2012). O teste de aglutinação em látex, por sua vez, apresentou um desempenho inferior ao teste de aglutinação direta; cujas sensibilidades verificadas foram de 63,6% e 77% e especificidades foram de 90% e 97% (BOELAERT et al., 2014; FARAROU EI et al., 2018).

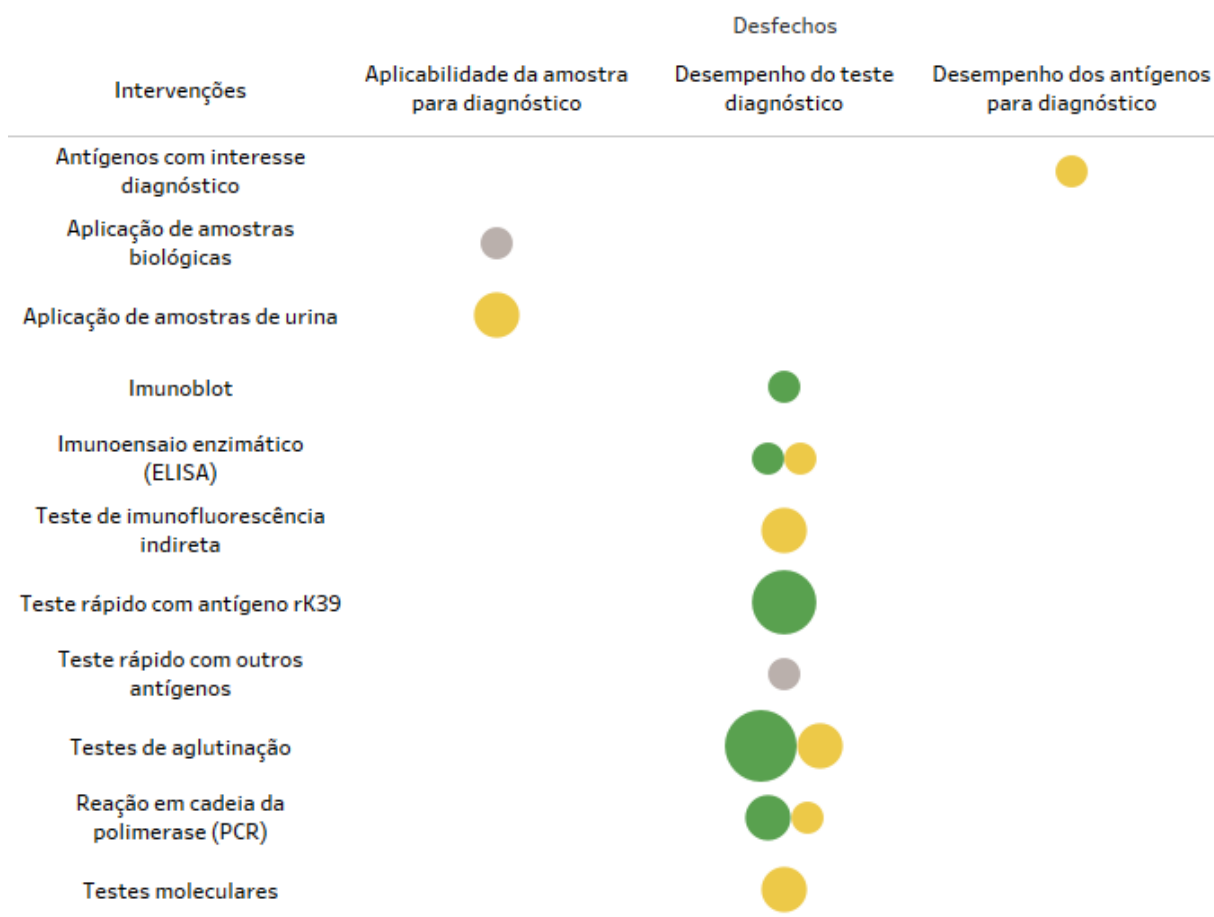
O teste rápido com antígeno rK39 foi a segunda intervenção mais avaliada no grupo diagnóstico, em que todas as quatro revisões sistemáticas que analisaram-no concluíram pelo excelente desempenho, devido à sensibilidade (85,7% a 93,9%) e especificidade (80,9% a 100%) elevadas (BOELAERT et al., 2014; CHAPPUIS et al., 2006; MAIA et al., 2012; ROMERO; BOELAERT, 2010). O desempenho de outros testes rápidos, como rK26 e rKE16, permanece inconclusivo (BOELAERT et al., 2014). Os efeitos das intervenções de diagnóstico em relação aos respectivos desfechos de aplicabilidade e desempenho na detecção de LV em humanos encontram-se na Figura 2.

No que concerne ao diagnóstico de LV em cães, a aplicação de amostras de urina em testes moleculares e em testes sorológicos resultou em 51% e 62% de positividade, respectivamente. As demais amostras biológicas não apresentaram dados conclusivos, assemelhando-se ao que observado para humanos (SERENO et al., 2020). O desempenho do ELISA caracteriza-se pela acurácia moderada, com sensibilidade e especificidade globais de 89% e 87%, superior ao verificado para o teste de imunofluorescência indireta, com os respectivos valores de 88% e 63%. Por outro lado, o desempenho do teste imunocromatográfico rápido DPP aproxima-se do apresentado para ELISA, devido à sensibilidade de 83% e à especificidade de 73% (PEIXOTO; DE OLIVEIRA; ROMERO, 2015).

O teste com antígeno rK39 foi avaliado como uma ferramenta útil na confirmação do diagnóstico clínico, em razão das diferentes sensibilidades verificadas para detecção de cães com sinais clínicos e cães assintomáticos, que foram 86,7% e 59,3%, respectivamente. A

especificidade combinada desse teste foi igual a 98,7% (QUINNELL et al., 2013). Os testes de aglutinação parecem ter bom desempenho na detecção de LV na população canina, mediante os parâmetros de sensibilidade e especificidade que variam, respectivamente, entre 85% e 100% e 89% e 100% (ROMERO; BOELAERT, 2010). Os efeitos das intervenções de diagnóstico em relação aos respectivos desfechos de aplicabilidade e desempenho na detecção de LV em cães encontram-se na Figura 3.

## Diagnóstico (humanos)



Antígenos com interesse diagnóstico avaliados (Leste da África): rK28, rK26, rK39, rKE16, rK39sub, rK9, rKMP11, rKO8, rKRP42, C9, CPB e CPA, dp 72, ESAs, LBPs, LicTXNPx, Lmjsp, mimotopes, rA2, rH2A, A2-MBP, BHUP1, BHUP2, BHUP3, CLH, gp70-2, K9-K26-K39, LPG, MAPK3, MAPK4, P20, P32, r(g)p63, rBHUP1, rLdRab6, rLiHsp70, rLmSODB1, rORFF, rSGT, rCatL, rCatL epitope peptide 1, rDD8, rGBP, rH2B, rHSP83, rHSP83.1, rLACK, rLiHyS, rPeroxidoxin, rPHB, rTR18, FML, rK39 + rK28, antígeno solúvel 70 kDa, antígeno antileishmanial 66 kDa, PIP2, proteína 62-63 kDa, antígeno 70-P2; peptídeos B10, C01, A2+NH+LACK+K39, gp63; promastigota intacta, antígenos de membrana de promastigota de Leishmania (LAg); B-ME ELISA, c-ELISA D2, p-ELISA, c-ELISA D2+D13+D14.

Amostras biológicas avaliadas: fezes; saliva, swab oral e escarro; sêmen e secreção vaginal; leite e secreção nasal.

O desfecho "Desempenho do teste diagnóstico" indica a performance do teste para detecção de LV. Nessas condições, o efeito "potencial positivo" representa a necessidade de mais estudos para confirmar os resultados positivos ou a necessidade melhorar parâmetros do teste, como sensibilidade e especificidade.

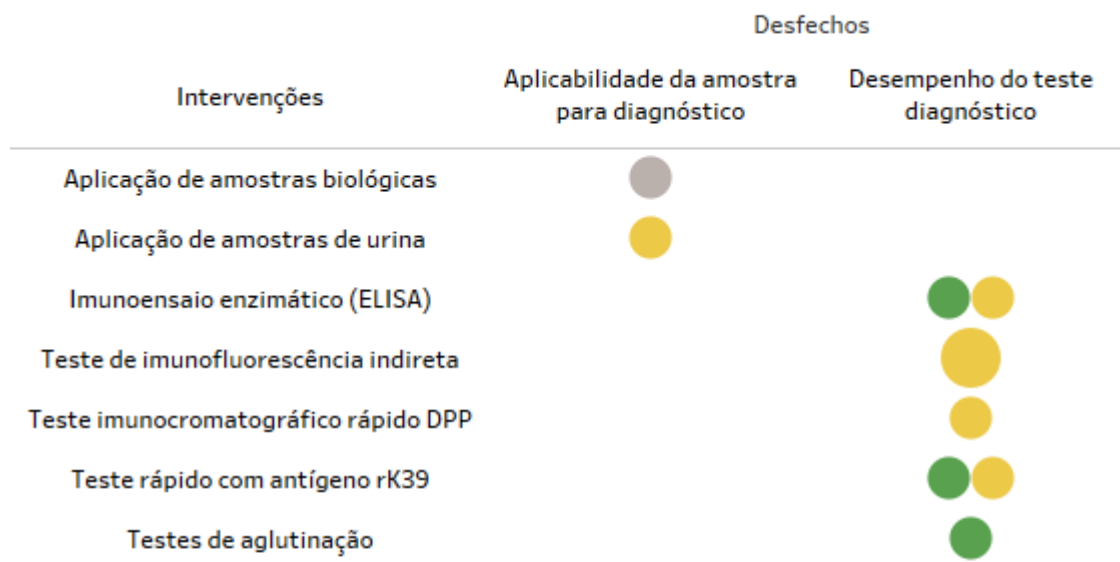
Imunoblot, testes de aglutinação e reação em cadeia da polimerase (PCR) foram consideradas as melhores opções para indivíduos com HIV.

### Efeitos

- Positivo
- Potencial positivo
- Inconclusivo

Figura 2 – Representação gráfica dos efeitos das intervenções de diagnóstico por desfechos para humanos

## Diagnóstico (cães)



Amostras biológicas avaliadas: fezes; saliva, swab oral e escarro; swab conjuntival e fluido lacrimal; sêmen e secreção vaginal; leite; secreção nasal; pelos; swab de ouvido e cerúmen.

O desfecho "Desempenho do teste diagnóstico" indica a performance do teste para detecção de LV. Nessas condições, o efeito "potencial positivo" representa a necessidade de mais estudos para confirmar os resultados positivos ou a necessidade melhorar parâmetros do teste, como sensibilidade e especificidade.

### Efeitos

- Positivo
- Potencial positivo
- Inconclusivo

Figura 3 – Representação gráfica dos efeitos das intervenções de diagnóstico por desfechos para cães

### 5.3 Tratamento medicamentoso específico

Os efeitos de medicamentos específicos para o tratamento de LV, administrados isoladamente ou em associações, foram avaliados em relação à cura ou sucesso terapêutico. Nessas circunstâncias, o termo "antimonial pentavalente" foi empregado para agrupar os medicamentos antimoniato de N-metil-glucamina e estibogluconato de sódio. As intervenções avaliadas para o tratamento de LV humana foram anfotericina B (formas desoxicolato, em dispersão e lipossomal), antimonial pentavalente, miltefosina, paromomicina, pentamidina e sitamaquina. Além disso, foram avaliadas as associações entre antimonial pentavalente com paromomicina e com interferon gama recombinante (rIFN- $\gamma$ ) e o uso de suplemento nutricional.

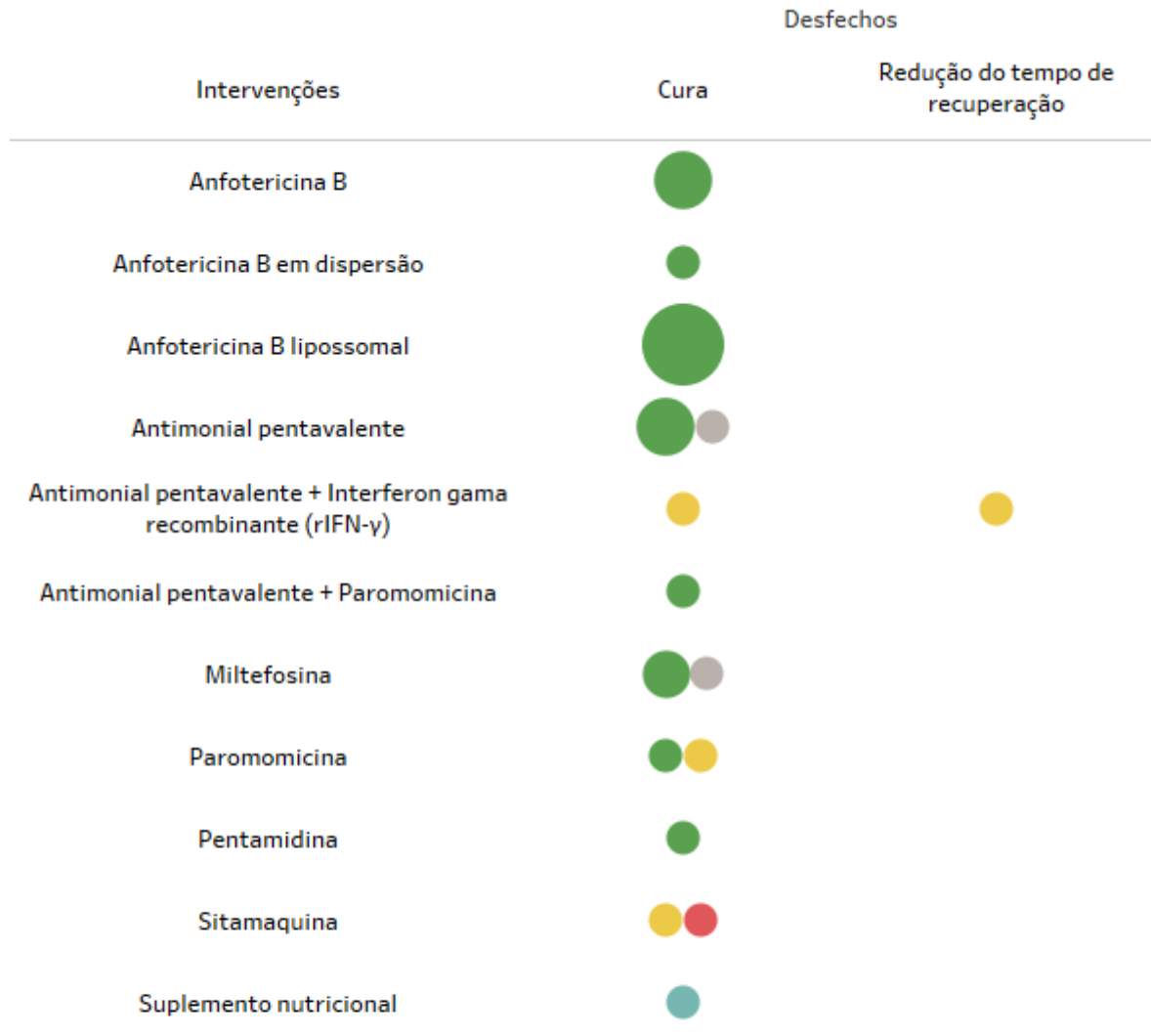
A anfotericina B na forma desoxicolato demonstrou eficácia mediante os altos percentuais de cura, que podem variar com a dose administrada. A dose de 1 mg/kg pelo período de 15 a 20 dias parece ser superior aos demais regimes de doses, devido à taxa de cura que atingiu 99% (RODRIGO et al., 2018). O medicamento possui eficácia para indivíduos co-infectados com LV e HIV, além de se mostrar eficiente para o tratamento em diferentes regiões geográficas, inclusive na Índia (COTA et al., 2013; OLLIARO et al., 2005). A anfotericina B em dispersão coloidal obteve percentuais elevados de cura na América Latina (ROMERO; BOELAERT, 2010). A anfotericina B lipossomal consistiu na intervenção mais avaliada pelas revisões sistemáticas em relação ao grupo de tratamento, reforçando o elevado percentual de cura, variável conforme o esquema de doses, e com destaque para a taxa de resposta clínica de 91% obtida para pessoas co-infectadas. Esse medicamento também parece ser útil em diferentes áreas de transmissão da LV, abrangendo o subcontinente indiano e a América Latina (COTA et al., 2013; GEBREYOHANNES et al., 2018; HODIAMONT et al., 2014; OLLIARO et al., 2005; RODRIGO et al., 2018; ROMERO; BOELAERT, 2010).

Os medicamentos que compõem os antimoniais pentavalentes possibilitam sucesso terapêutico de aproximadamente 80% dos casos da população geral (GEBREYOHANNES et al., 2018). No entanto, os eventos adversos clinicamente relevantes e a resistência em algumas regiões na Índia suscitam a descontinuidade ou limitam o uso dos antimoniais pentavalentes (HODIAMONT et al., 2014; OLLIARO et al., 2005). A toxicidade e a mortalidade provocada por esses medicamentos são os motivos pelos quais se aconselha a administração de anfotericina B lipossomal em detrimento de antimoniais pentavalentes no tratamento para indivíduos com LV e HIV (COTA et al., 2013). A associação de antimônio pentavalente com rIFN- $\gamma$  apresentou percentuais de cura que vão de 69% a 100%, além de promover a redução do tempo de internação em hospitais (MOTA et al., 2021). Por outro lado, a associação de antimônio pentavalente com paromomicina avaliada na Etiópia produziu sucesso terapêutico de 90,1% (GEBREYOHANNES et al., 2018).

A miltefosina exibe elevadas taxas de cura, que variam de 83 a 94% em crianças e adultos na Índia (OLLIARO et al., 2005). Verificou-se ainda que esse medicamento tem promovido 94,1% de cura ao final do tratamento e 60% de cura após 6 meses de acompanhamento na Etiópia (GEBREYOHANNES et al., 2018). O uso da miltefosina é promissor em áreas de transmissão de *L. donovani*, porém ainda não há evidências a mesma eficácia nas áreas de *L. infantum* (HODIAMONT et al., 2014). De modo semelhante, paromomicina, pentamidina e sitamaquina consistem opções terapêuticas com potencial para tratamento na Índia e na Etiópia (GEBREYOHANNES et al., 2018; OLLIARO et al.,

2005). Uma revisão sistemática avaliou a sitamaquina na América Latina e não foi observado efeito (ROMERO; BOELAERT, 2010). A ingestão de suplementos nutricionais consta como não informado, uma vez que a publicação que abordou o tema foi uma revisão sistemática vazia. A Figura 4 exibe os efeitos das intervenções avaliadas para o tratamento medicamentoso em humanos.

## Tratamento (humanos)



As intervenções de tratamento com efeito "potencial positivo" necessitam de novos estudos para confirmar os resultados positivos.

Anfotericina B e Anfotericina B lipossomal foram consideradas as melhores opções para tratamento de indivíduos com LV-HIV.

### Efeitos

- Positivo
- Potencial positivo
- Sem efeito
- Inconclusivo
- Não informado

Figura 4 – Representação gráfica dos efeitos das intervenções de tratamento para humanos

As intervenções de tratamento analisadas para LV canina incluem alopurinol, antimonial pentavalente, anfotericina B, buparvaquona, cetoconazol, paromomicina, pentamidina; as associações entre alopurinol e antimonial pentavalente, metronidazol e enrofloxacina e metronidazol e espiramicina. A anfotericina B parece ser um medicamento promissor, com índices de remissão superiores a 80%, no entanto não há dados suficientes para indicação, devido aos eventos adversos graves em cães. Os antimoniais pentavalentes promovem remissão clínica entre aproximadamente 65% a 100%, porém apresentam eventos adversos moderados. A associação de antimonial pentavalente com alopurinol tem sido vantajosa por reduzir as recidivas, com recorrência de 4 a 11%. As demais opções terapêuticas não obtiveram efeitos conclusivos principalmente em razão da heterogeneidade dos estudos primários sobre essas intervenções (NOLI; AUXILIA, 2005). A Figura 5 exibe os efeitos das intervenções avaliadas para o tratamento medicamentoso em cães.

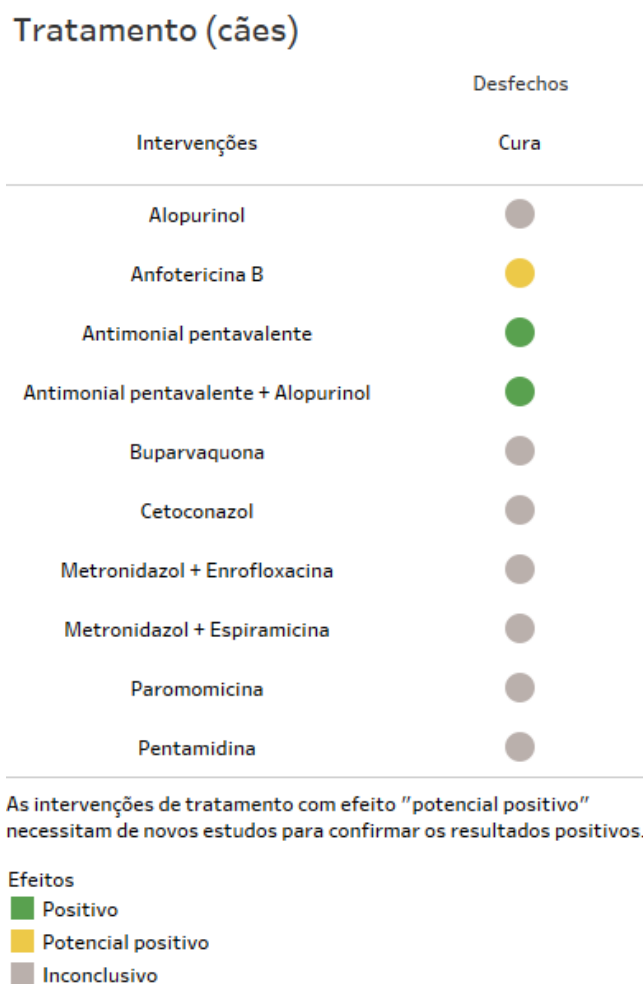


Figura 5 – Representação gráfica do efeito das intervenções de tratamento para cães

Em relação aos eventos adversos reportados em humanos, os antimoniais pentavalentes destacaram-se por ocasionar nefrotoxicidade, hemorragia, diarreia, vômito, pneumonia, pancreatite, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, mialgia, dor de cabeça, febre, cólica, parestesia e morte. A anfotericina B na forma clássica (desoxicolato) pode levar à nefrotoxicidade, diarreia, cardiotoxicidade, febre e morte, enquanto a anfotericina B lipossomal obteve os mesmos desfechos adversos, com exceção de cardiotoxicidade e vômito. Miltefosina, sitamaquina, paromomicina e pentamidina assemelham-se, podendo causar hepatotoxicidade e morte. Além disso, a miltefosina pode levar à nefrotoxicidade, diarreia, vômito e pancreatite. A pentamidina apresenta ainda como evento adverso diabetes insulino-dependente. A associação entre antimonial pentavalente e paromomicina possui como desfechos adversos anemia, nefrotoxicidade e morte (SINGH-PHULGENDA et al., 2021). Mialgia, dor de cabeça e febre correspondem eventos adversos desencadeados pelo uso de rIFN- $\gamma$  (MOTA et al., 2021). Os eventos adversos identificados para as opções terapêuticas em humanos estão apresentados na Figura 6.

#### Eventos Adversos

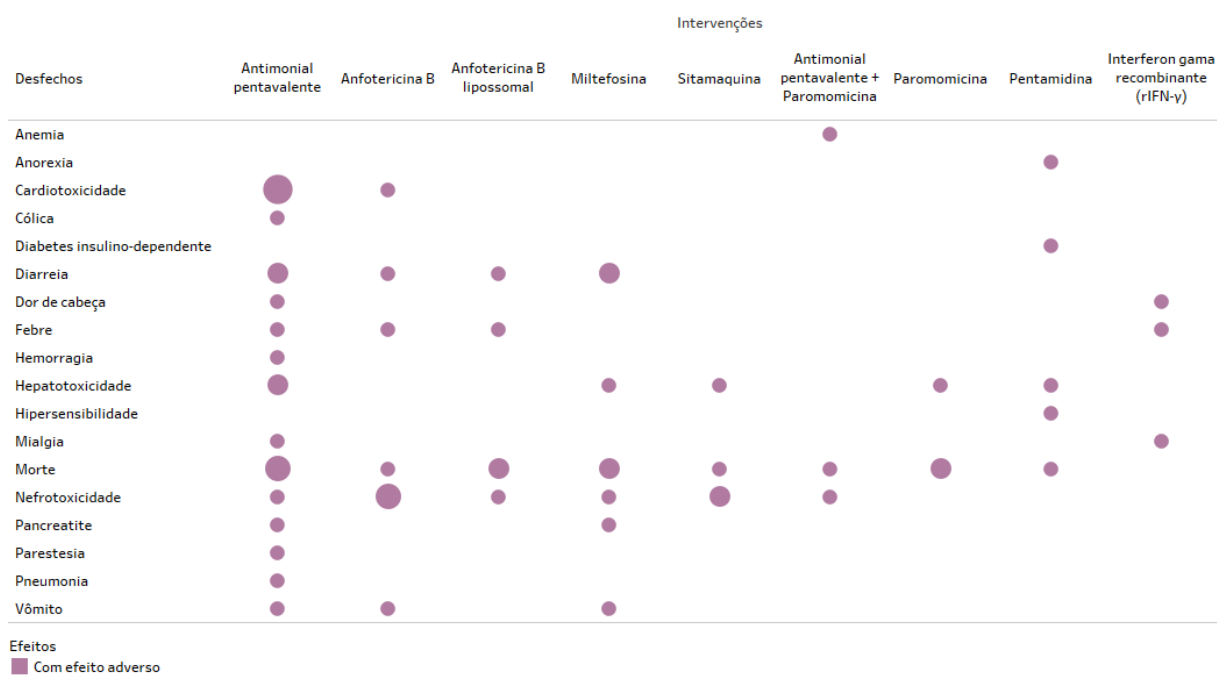


Figura 6 – Representação gráfica dos eventos adversos decorrentes das intervenções de tratamento medicamentoso específico para LV em humanos



## 5.4 Prognóstico

Os fatores prognósticos associados com desfecho clínico desfavorável e à morte em indivíduos com LV foram avaliados por duas revisões sistemáticas. Entre as variáveis analisadas, anemia, edema, hemorragias, icterícia, idade e co-infecção com HIV foram fatores prognósticos comuns a ambas as revisões. Esplenomegalia, sexo, duração da doença, desnutrição e co-infecção TB-LV foram considerados fatores prognósticos importantes no Leste da África; trombocitopenia, neutropenia, vômitos, diarreia, dispneia e co-infecções foram relevantes na América (ABONGOMERA et al., 2020; BELO et al., 2014). Os fatores prognósticos estão dispostos na Figura 7.

Prognóstico	
Intervenções	Desfechos
	Morte
Anemia	●
Coinfecção com HIV	●
Edema	●
Grupos etários	●
Hemorragias	●
Icterícia	●
Coinfecção com tuberculose	●
Desnutrição	●
Diarreia	●
Dispneia	●
Duração da doença	●
Esplenomegalia	●
Gênero	●
Neutropenia	●
Outras coinfeções	●
Trombocitopenia	●
Vômitos	●

Efeitos  
■ Negativo

Figura 7 – Representação gráfica dos fatores prognósticos associados ao desfecho morte em indivíduos com LV

### 5.5 Intervenções combinadas

A combinação entre intervenções de prevenção, controle e tratamento foram avaliadas. O abate de cães associado à pulverização com inseticidas piretroides nas residências não proporcionou redução estatisticamente significativa da soroconversão em humanos em comparação aos grupos controle em duas das revisões sistemáticas incluídas (GONZÁLEZ et al., 2015; ROMERO; BOELAERT, 2010). Uma revisão sistemática apresentou resultados inconclusivos, citando um estudo primário em que houve proteção, porém com fraquezas metodológicas que incluem a ausência de um grupo controle e perdas de seguimento (COSTA, 2011). O efeito inconclusivo para a redução da incidência de LV humana em relação ao abate de cães mais pulverização ocorreu pelas mesmas fraquezas metodológicas. A combinação das intervenções abate de cães, tratamento dos casos humanos e pulverização com DDT nas residências não promoveu efeito significativo na redução da incidência de LV em cães e humanos (ROMERO; BOELAERT, 2010). Os efeitos das intervenções combinadas em relação aos respectivos desfechos estão dispostos na Figura 8.

### Intervenções Combinadas

Intervenções	Grupos de Desfechos / Desfechos		
	Leishmaniose Visceral	Leishmaniose Visceral Humana	
	Redução da incidência	Redução da incidência	Soroconversão
Abate de cães + Pulverização		●	●●
Abate de cães + Tratamento + Pulverização	●		

A intervenção combinada "Abate de cães + Pulverização" corresponde ao abate de cães infectados e pulverização de inseticidas piretroides em casas.

A intervenção combinada "Abate de cães + Tratamento + Pulverização" corresponde ao abate de cães soropositivos, tratamento de casos humanos e pulverização com DDT.

O desfecho "Redução da incidência" no grupo Leishmaniose Visceral refere-se à redução da incidência de LV para cães e humanos.

Efeitos

- Sem efeito
- Inconclusivo

Figura 8 – Representação gráfica dos efeitos das intervenções combinadas por desfechos

## 6 DISCUSSÃO

A construção do mapa de evidências sobre LV possibilitou a identificação de 33 revisões sistemáticas que abordavam diferentes intervenções em tópicos relevantes para a prática, incluindo prevenção e controle, diagnóstico, prognóstico e tratamento. A caracterização das evidências disponíveis permitiu ainda constatar que a maioria dos trabalhos possui nível criticamente baixo de qualidade metodológica, o que revela que as revisões produzidas acerca do tema podem ter precisão e abrangência desfavorecidas (SHEA et al., 2017). Quanto ao desenho dos estudos incluídos, cabe ressaltar que efetividade e segurança foram mais investigadas em detrimento do custo-benefício, cujas avaliações versam sobre a viabilidade econômica de intervenções (PIOLA; VIANNA, 1995).

As medidas de prevenção da LV restringem-se às recomendações de redução do contato com flebotomíneos e ao controle do vetor e dos reservatórios, em razão da inexistência de vacinas para as populações humanas (PAHO, 2021). Uma das recomendações do Ministério da Saúde do Brasil consiste na eliminação de cães sororreagentes ou com exame parasitológico positivo (BRASIL, 2014). As evidências encontradas a respeito da efetividade dessa intervenção permanecem indeterminadas. Os resultados inconclusivos sobre o abate de cães devem-se às limitações oriundas dos estudos primários, as quais abrangem tamanho amostral insuficiente, perdas de acompanhamento e alocação não randômica dos cães nos grupos controle e de intervenção (COSTA, 2011; ROMERO; BOELAERT, 2010). A revisão sistemática, com nível de qualidade baixo, que aponta efeito potencial positivo do abate de cães baseia-se em um ensaio clínico randomizado, contudo há risco alto de viés por seleção de resultados (GONZÁLEZ et al., 2015).

O controle químico integra as ações destinadas ao controle do vetor da LV (BRASIL, 2014). Os piretroides são análogos sintéticos das piretrinas, substâncias pertencentes ao grupo químico éster extraídas a partir das flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Os piretroides do tipo I não possuem o grupamento ciano, ao contrário das moléculas do tipo II que dispõem da ligação tripla entre um átomo de carbono e um de nitrogênio. A permetrina e a deltametrina são exemplares de piretroides do tipo I e do tipo II, respectivamente, utilizados em produtos voltados para o controle de LV (FERROGLIO; POGGI; TRISCIUOGLIO, 2008; VALENTINE, 1990). De modo geral, esses inseticidas agem sobre os canais de sódio, resultando em sucessivas despolarizações e paralisia (WISMER; MEANS, 2018).

A aplicação de coleiras impregnadas com deltametrina demonstrou potencial para a redução da incidência de LV em cães, inclusive por meio de estudos com boas evidências

para recomendação (NOLI; AUXILIA, 2005). Uma revisão mostrou a ausência de efeito estatisticamente significativo para o desfecho avaliado, porém enfatiza as restrições do estudo no qual se baseou e sugere que a intervenção pode ser mais eficiente do que o abate de cães (ROMERO; BOELAERT, 2010). A revisão sistemática mais recente sobre o tema indicou efeito positivo da coleira com deltametrina e também da coleira contendo imidacloprida e flumetrina, que atuam sinergicamente para produzir a abertura de canais de sódio, embora as investigações sobre a última sejam escassas (STANNECK et al., 2012; YIMAM; MOHEBALI, 2020).

O uso de coleiras com inseticidas tem efetividade promissora, porém a implementação da medida de prevenção envolve dificuldade de acesso aos domicílios, perda e necessidade de substituição periódica das coleiras (ALVES et al., 2018). Além disso, não está elucidado o efeito da intervenção a respeito da soroconversão em humanos (COSTA, 2011). Isso reforça a necessidade de estudos que comprovem o efeito da aplicação de coleiras com inseticidas sobre a incidência de LV humana, dada a dinâmica de transmissão complexa que a doença possui.

Os inseticidas também têm sido utilizados para a borrifação de ambientes com o intuito de reduzir o contato do vetor com a população humana (BRASIL, 2014). As formas de aplicação de inseticidas pulverização e nebulização térmica apresentam efeito potencialmente positivo para a diminuição da densidade de flebotomíneos, assim como a pulverização de inseticidas nas paredes das casas em relação à mortalidade desses insetos (CALDERON-ANYOSA et al., 2018; ROMERO; BOELAERT, 2010). No entanto, os desfechos favoráveis não se repetem para a população humana, de modo que não há efeito significativo sobre a soroconversão (COSTA, 2011; GONZÁLEZ et al., 2015).

Os estudos compilados pelas revisões sistemáticas que discutem a borrifação de inseticidas no tocante à soroconversão em humanos analisaram as consequências das intervenções introduzidas pelo Centro de Controle de Zoonoses local. Nesse sentido, os resultados podem ter sido influenciados por desvios de qualidade do produto ou da técnica adotados (COSTA; TAPETY; WERNECK, 2007; WERNECK et al., 2014). O impacto da pulverização de inseticidas depende ainda das características das casas, posto que o material utilizado na construção das paredes influencia na duração do efeito residual da substância. Verificou-se, por exemplo, que a mortalidade de flebotomíneos decai mais rapidamente em residências construídas com barro, quando comparadas com casas de alvenaria e madeira (CALDERON-ANYOSA et al., 2018).

Os mosquiteiros são utilizados como medida de proteção individual para LV e podem ser impregnados ou não com inseticidas. Os mosquiteiros com inseticidas unem a barreira física estabelecida pelo cortinado com a barreira química criada pela substância contida (BARBOSA, 2016). Essa combinação é responsável pelo efeito potencialmente positivo para a mortalidade e redução da densidade e pouso de flebotomíneos em humanos. Entretanto, a eficiência dessa intervenção depende do comportamento do hospedeiro e fatores intrínsecos ao vetor, o que pode justificar a ausência de efeito para os desfechos soroconversão e redução de incidência de LV humana. Ademais, as condições dos mosquiteiros utilizados, o tamanho dos orifícios que compõem a malha (*mesh*) e a duração da efetividade dos inseticidas contidos na rede ou cortinado devem ser averiguados (BERN; COURTENAY; ALVAR, 2010; DAS et al., 2014).

A aplicação de repelentes formulados com permetrina a 65% em cães demonstrou redução da incidência e soroconversão de LV nessa população, apesar do baixo nível de recomendação. A perda de acompanhamento e a alocação não randômica dos participantes representam os principais vieses introduzidos nas metodologias das investigações existentes (NOLI; AUXILIA, 2005; ROMERO; BOELAERT, 2010). Outro aspecto a ser considerado consiste na definição da dose e frequência de administração do repelente em cães.

A fração do complexo glicoproteico FML obtido a partir de promastigotas de *L. donovani* é constituído principalmente por fucose, manose, galactose e glicose. Na década de 1980, verificou-se que esse antígeno possui atividade inibidora da internalização de promastigotas em macrófagos de camundongos (PALATNIK et al., 1989). A partir desse achado, foi desenvolvida uma vacina com FML para prevenção da LV canina, que demonstrou resultados positivos na fase III dos estudos quanto à redução da incidência e soroconversão em cães (DA SILVA et al., 2000). A vacina foi patenteada e recebeu o nome comercial Leishmune<sup>®</sup>, porém teve licença de fabricação e comercialização suspensa pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) em 2014 (AGUIAR-SOARES et al., 2020). Atualmente, existem outras três vacinas disponíveis para LV canina, as quais não dispõem de registros em revisões sistemáticas, assinalando assim a lacuna de evidências sobre essas tecnologias (AIDA et al., 2021).

A educação em saúde não se resume à disseminação de informações, mas abrange ainda o empoderamento da população para a construção de habilidades e hábitos que promovam melhorias na qualidade de vida (WHO, 2012). O uso de materiais educativos teve efeito positivo para aprimorar os conhecimentos de crianças em idade escolar e profissionais de saúde sobre LV (DE SOUZA et al., 2015). Nessa perspectiva, a elaboração dos materiais

educativos para as intervenções deve ser realizada com base em evidências sólidas, contribuindo para a adoção de medidas individuais e coletivas que apresentem efetividade no controle da doença.

O diagnóstico da LV é permeado por dificuldades. A avaliação clínica integra a detecção da doença, contudo sua realização isoladamente pode ser imprecisa, devido às manifestações comuns a outras condições (ASSIS et al., 2012). A análise microscópica do aspirado da medula óssea consiste em um método simples que permite a visualização das formas amastigotas, com sensibilidade e especificidade altas, quando realizado escrutínio em pelo menos 1200 campos ou durante 20 minutos (SILVA et al., 2005). O procedimento de coleta das amostras é invasivo e requer expertise do profissional responsável (SRIVASTAVA et al., 2011). Por esse motivo, há interesse no desenvolvimento de novos testes diagnósticos e na aplicação de outras amostras biológicas para a identificação da LV.

O antígeno rK28 é uma poliproteína resultante da fusão entre os antígenos K9, K26 e K39 de *L. infantum* (PATTABHI et al., 2010). Destaca-se como uma ferramenta promissora para criação de testes diagnósticos em razão da elevada acurácia obtida pelos estudos em fase III que o aplicaram. A revisão sistemática que reforça a implementação de novos estudos e testes com esse antígeno, no entanto, se restringe ao Leste da África, o que pode dificultar a generalização das informações (KÜHNE et al., 2019).

A aplicação de amostras de urina em testes moleculares e testes para detecção de anticorpos em humanos e cães mostrou resultados satisfatórios, porém houve alta heterogeneidade entre os estudos avaliados (SERENO et al., 2020). Os métodos com parâmetros de sensibilidade e especificidade mais assertivos no que concerne à utilização de amostras de urina foram teste rápido com rK39 e ELISA, os quais podem ser alternativas em regiões endêmicas sem recursos para realização de análise microscópica do aspirado da medula óssea (ASFARAM et al., 2018). A aplicação de outras amostras biológicas para diagnóstico de LV humana e canina apresentou resultados inconclusivos. Testes moleculares usando amostras de saliva, swab oral, escarro e secreção nasal obtiveram efeito potencialmente positivo em humanos; enquanto tal efeito foi obtido por amostras de swab conjuntival e fluido lacrimal, secreção nasal, pelos, swab de ouvido e cerúmen em cães. Não há dados disponíveis para aplicação de amostras de fezes, leite, sêmen e secreção vaginal (SERENO et al., 2020). Os resultados são insuficientes e necessitam de estudos adicionais para averiguar a serventia na prática clínica.

A PCR é uma técnica de biologia molecular que envolve a amplificação e a detecção de ácidos nucleicos (ZHAO et al., 2015). No contexto da LV, a PCR convencional ou

qualitativa indica somente a presença ou ausência do agente etiológico, de modo que a carga parasitária pode ser estimada pela técnica de PCR quantitativo (qPCR) (SUNDAR; SINGH, 2018). O alvo molecular mais sensível para diagnóstico de rotina de LV é a região do ácido desoxirribonucleico do cinetoplasto (kDNA) (KOLTAS et al., 2016). A técnica realizada com amostras de sangue total ou de medula óssea possui desempenho positivo, com sensibilidade e especificidade altas (DE RUITER et al., 2014). A PCR mostra-se superior aos testes sorológicos no diagnóstico de LV entre indivíduos com HIV (COTA et al., 2012). Em indivíduos infectados assintomáticos, sugere-se a utilização de qPCR com alvos em RNA, que requer mais estudos para confirmação da performance positiva (VIEIRA et al., 2021).

A principal desvantagem da PCR é o alto custo, parcialmente em razão da necessidade de aparelhos termocicladores. As técnicas de amplificação isotérmica de ácidos nucleicos surgiram como opção que não requer esse equipamento, visto que a amplificação é realizada a temperatura constante (ZHAO et al., 2015). A NASBA promove a amplificação de ácido ribonucleico (RNA) por meio das enzimas transcriptase reversa e RNA polimerase em uma reação a aproximadamente 41 °C durante 2 horas (COMPTON, 1991). A LAMP possibilita a amplificação de DNA por meio da enzima DNA polimerase em temperatura entre 60 a 65 °C em período menor que 1 hora (NOTOMI et al., 2000). As duas técnicas de amplificação isotérmica demonstraram potencial para o diagnóstico de LV em humanos, sendo necessárias investigações em áreas endêmicas para confirmar se a sensibilidade e especificidade altas se mantêm. Além disso, os estudos compilados são heterogêneos quanto ao teste comparativo (BEZERRA et al., 2020; DE RUITER et al., 2014).

Os testes sorológicos fundamentam-se na identificação de anticorpos presentes no soro de indivíduos infectados. São exemplos de testes sorológicos ELISA, imunoblot, imunofluorescência indireta, testes de aglutinação e testes imunocromatográficos rápidos (SRIVIDYA et al., 2012). O desempenho de ELISA no diagnóstico foi avaliado por duas revisões sistemáticas, tanto para a população canina quanto para a população humana. A aplicação do teste com antígenos solúveis em cães se sobressaiu pela sensibilidade elevada, sendo superior à imunofluorescência indireta nesse parâmetro (ROMERO; BOELAERT, 2010). Por outro lado, a heterogeneidade dos estudos e o risco de viés de seleção indicam a imprescindibilidade de rigor metodológico na validação desse teste diagnóstico (PEIXOTO; DE OLIVEIRA; ROMERO, 2015). Em humanos, verificou-se que a performance de ELISA com antígeno rK39 teve acurácia elevada, porém não teve desempenho positivo na detecção de LV em indivíduos com HIV (COTA et al., 2012; MAIA et al., 2012). Destaca-se esse resultado possui limitações quanto à generalização, afinal baseia-se em estudos realizados

somente na Europa, e devido à combinação dos dados de ELISA desenvolvidos com diferentes antígenos.

O imunoblot apresentou desempenho positivo para a detecção de LV em indivíduos com HIV, notabilizado entre os testes sorológicos pela acurácia (COTA et al., 2012). Apesar da menor intensidade da resposta humoral em humanos co-infectados, o imunoblot permitiu o reconhecimento de anticorpos que se ligam principalmente a proteínas de massa molecular de 63 a 66 kDa (SANTOS-GOMES et al., 2000). Um ponto crítico para a aplicabilidade é a dependência da habilidade de visualização do profissional responsável pelo exame, tornando-o suscetível a riscos de vício de observação.

O teste de imunofluorescência indireta é uma ferramenta diagnóstica amplamente utilizada no Brasil (BRASIL, 2014). As evidências avaliadas apontam que o teste possui potencial positivo, embora tenha sido identificada baixa especificidade na população canina e baixa sensibilidade de pacientes co-infectados com LV e HIV (COTA et al., 2012; PEIXOTO; DE OLIVEIRA; ROMERO, 2015). A etapa de preparação dos antígenos e a necessidade de microscópio de fluorescência, assim como o risco de viés de observação restringem a performance da técnica (MAIA et al., 2012).

Os testes de aglutinação compreendem o teste de aglutinação direta, que permite a detecção de anticorpos em indivíduos com LV por um método relativamente simples e de baixo custo, e o teste de aglutinação em látex (KAtex), que se baseia na identificação de antígenos do patógeno na urina dos pacientes (ATTAR et al., 2001; GARCEZ; SHAW; SILVEIRA, 1996). Todas as revisões que abordam o teste de aglutinação direta ressaltam a elevada acurácia de que a técnica dispõe, tanto em humanos imunocompetentes ou imunossuprimidos como em cães (CHAPPUIS et al., 2006; COTA et al., 2012; MAIA et al., 2012; MOHEBALI et al., 2020; ROMERO; BOELAERT, 2010). O teste de aglutinação em látex possui potencial positivo devido à boa especificidade, porém a baixa sensibilidade reforça a importância de realizar aprimoramentos nesse teste diagnóstico (BOELAERT et al., 2014; FARAROU EI et al., 2018).

O teste imunocromatográfico rápido DPP<sup>®</sup> foi analisado por uma revisão sistemática, a qual revelou o desempenho potencial positivo para diagnóstico de LV em cães (PEIXOTO; DE OLIVEIRA; ROMERO, 2015). O teste detecta a presença de anticorpos em cães por meio do dispositivo contendo antígeno rK28. Apesar de apresentar resultados favoráveis, a sensibilidade reduzida em cães assintomáticos indica a necessidade de aprimoramentos no teste (FIGUEIREDO et al., 2018).



O rK39 consiste em um antígeno obtido através da clonagem da sequência de 39 aminoácidos no gene cinesina, região do material genético que codifica proteínas importantes para a divisão celular e o transporte intracelular em *L. donovani* (DEY et al., 2008; ZIJLSTRA et al., 1998). O desempenho do teste rápido com antígeno rK39 em cães foi avaliado por duas revisões sistemáticas como positivo e potencial positivo. Isso se deve ao uso mais intuitivo, quando comparado com outros testes diagnósticos, além de ter sensibilidade e especificidade elevadas (ROMERO; BOELAERT, 2010). Todavia, a sensibilidade para identificação de cães assintomáticos é baixa, o que representa um obstáculo para o uso na prática clínica (QUINNELL et al., 2013). O teste rápido com rK39 apresenta excelente acurácia em humanos, o que justifica o efeito positivo quanto ao desempenho no diagnóstico de LV (BOELAERT et al., 2014; CHAPPUIS et al., 2006; MAIA et al., 2012). Os testes rápidos com outros antígenos, como rK28 e rKE16, combinam alta especificidade com sensibilidade relativamente baixa, porém são necessárias mais averiguações sobre esses testes (BOELAERT et al., 2014). As revisões que avaliaram os testes rápidos não encontraram evidências de viés de publicação.

O tratamento da LV canina foi avaliada por somente uma revisão sistemática, que enfatizou o efeito positivo da administração de antimoniais pentavalentes e da associação desse medicamento com alopurinol, a qual contribui na prevenção de recidivas (NOLI; AUXILIA, 2005). Os compostos pentavalentes possuem antimoniato de N-metil-glucamina e estibogluconato de sódio como principais representantes. O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes não está completamente esclarecido, porém acredita-se que atuem como pró-fármacos, sendo então convertidos a um metabólito mais potente e tóxico para as formas de *Leishmania* (RATH et al., 2003; SERENO; LEMESRE, 1997). O uso do alopurinol no tratamento da LV deve-se à incorporação do metabólito desse fármaco ao RNA do protozoário, inibindo o crescimento celular (NELSON et al., 1979). A anfotericina B apresentou resultados positivos quanto ao percentual de cura, porém as evidências ainda são consideradas insuficientes. Além disso, tal opção terapêutica parece estar mais relacionada a eventos adversos na população de cães. O uso de alopurinol em monoterapia, assim como os demais medicamentos estudados para LV canina não possui resultados conclusivos. (NOLI; AUXILIA, 2005).

Os antimoniais pentavalentes e a anfotericina B nas diferentes formulações estudadas destacaram-se pelo volume de artigos que avaliam essas intervenções e pelo efeito positivo obtido para a cura da LV em humanos (GEBREYOHANNES et al., 2018; OLLIARO et al., 2005; RODRIGO et al., 2018; ROMERO; BOELAERT, 2010). O mecanismo de ação da

anfotericina B contra as formas de *Leishmania* baseia-se na ligação do fármaco com ergosterol, que ocasiona a abertura de poros na membrana e consequente morte do parasita (HAMILL, 2013). Uma revisão sistemática apresentou resultados conflitantes sobre a eficácia dos antimoniais pentavalentes em razão da discrepância entre as regiões geográficas. Em determinadas regiões da Índia, onde a LV é causada por *L. donovani*, há resistência para esses compostos, que são eficazes no tratamento da doença em outros territórios (HODIAMONT et al., 2014). Entre os indivíduos co-infectados com LV e HIV, a anfotericina B deve ser a primeira opção de tratamento, uma vez que o uso dos antimoniais pentavalentes provoca inúmeros eventos adversos e maior taxa de mortalidade (COTA et al., 2013).

A miltefosina consiste em um fármaco administrado pela via oral que interfere nas vias de sinalização e causa morte celular (DORLO et al., 2012). Foi avaliada por duas revisões sistemáticas que atribuem ao medicamento efeito positivo para a cura de indivíduos com LV, contudo essas publicações têm foco nos países Índia e Etiópia (GEBREYOHANNES et al., 2018; OLLIARO et al., 2005). O efeito inconclusivo da administração de miltefosina está relacionado com a ausência de estudos em regiões onde há predomínio da espécie *L. infantum* compilados por revisões (HODIAMONT et al., 2014). A paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo com espectro de atividade contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, a qual também atua inibindo a síntese proteica de protozoários, como as espécies de *Leishmania* (DAVIDSON; DEN BOER; RITMEIJER, 2009; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2008). Da mesma forma, esse medicamento teve sucesso terapêutico analisado por revisões que se restringem à Índia e Etiópia; a mais antiga demonstra o potencial positivo, quando o fármaco ainda estava em ensaio clínico, e a mais atual já indica o efeito positivo (GEBREYOHANNES et al., 2018; OLLIARO et al., 2005).

A ação da pentamidina no tratamento da LV está relacionada com a ligação da molécula com ácidos nucleicos ou outras proteínas alvo, mas o mecanismo não está elucidado (PORCHEDDU; GIACOMELLI; DE LUCA, 2012). A sitamaquina é um fármaco de uso interno que interage com os fosfolipídios de membrana e se acumula na célula de *L. donovani* (COIMBRA et al., 2010). Ambas parecem ser tecnologias promissoras que necessitam de novos estudos para confirmar o efeito positivo da cura de pacientes com calazar. A sitamaquina apresenta diferentes resultados dependendo da região geográfica onde foi administrado. Uma revisão voltada para os aspectos da doença na América Latina mostra que o fármaco não possui qualquer efeito, enquanto uma revisão acerca do tratamento farmacológico na Índia demonstra potencial positivo (OLLIARO et al., 2005; ROMERO; BOELAERT, 2010).

A associação entre antimonial pentavalente e paromomicina teve efeito positivo para a cura da LV registrada por uma revisão sistemática devido à taxa de sucesso do tratamento (GEBREYOHANNES et al., 2018). A associação entre antimonial pentavalente e rIFN- $\gamma$  demonstrou potencial positivo devido para cura e redução do tempo de internação, sendo o último um adjuvante terapêutico (MOTA et al., 2021). A aplicação de suplementos nutricionais na LV permanece como uma lacuna importante no conhecimento sobre o tema (CUSTODIO et al., 2018).

Os eventos adversos decorrentes da administração de medicamentos para o tratamento da LV abrangem distúrbios gastrintestinais e toxicidade em órgãos importantes, como coração, fígado e rins. Os antimoniais pentavalentes e a anfotericina B foram as intervenções com maior número de desfechos adversos identificados, possivelmente por serem também os medicamentos mais avaliadas pelas revisões sistemáticas. Os antimoniais pentavalentes exibem eventos severos, incluindo a cardiotoxicidade. A anfotericina B lipossomal desencadeou febre e nefrotoxicidade, embora essa formulação da anfotericina B seja a mais bem tolerada em comparação com as demais (HERBRECHT et al., 2003; SINGH-PHULGENDA et al., 2021). Diante das evidências encontradas, percebe-se a ausência de uma alternativa terapêutica que associe eficácia comprovada, baixa toxicidade, facilidade de administração e baixo custo. Por conseguinte, o desenvolvimento de fármacos com essas características deve ser priorizado (JHA et al., 2013).

Fator prognóstico pode ser definido como uma variável independente do tratamento cujo nível ou resultado está relacionado com o desfecho clínico do paciente (SIMMS; BARRACLOUGH; GOVINDAN, 2013). Duas revisões sistemáticas sobre fatores prognósticos associados à mortalidade de indivíduos com LV foram incluídas, sendo uma delas direcionada para a América Latina enquanto a outra, para o Leste da África. Verificou-se que há conformidade a respeito das principais variáveis fortemente associadas ao óbito, incluindo anemia severa, edema, hemorragias, icterícia, co-infecção com HIV e idade inferior a 5 anos e superior a 40-50 anos, apesar das características clínicas e epidemiológicas distintas da LV nessas regiões (ABONGOMERA et al., 2020). Portanto, esses fatores prognósticos em comum podem ser considerados na prática clínica para o acompanhamento de pacientes com LV, assim como na elaboração de políticas para prevenção e controle da doença (BELO et al., 2014).

As intervenções combinadas mostraram resultados pouco esclarecedores. A combinação entre abate de cães, tratamento da LV em humanos e pulverização com inseticida não produziu efeito sobre a incidência de LV canina e humana. Os dados foram obtidos por

meio de um estudo com limitações consideráveis, a exemplo da falta de um grupo controle para comparação e da frequência de realização das intervenções (ROMERO; BOELAERT, 2010). A combinação entre abate de cães e pulverização com inseticidas exibiu resultados inconclusivos para redução da incidência e soroconversão em humanos. A revisão com melhor qualidade metodológica entre as que avaliaram essa associação de intervenções apontou que não há efeito significativo na soroconversão, o que enfatiza a carência de fundamentação em evidências nas medidas de prevenção e controle adotadas (COSTA, 2011; GONZÁLEZ et al., 2015).

A Organização Mundial da Saúde organizou o “Manual de Controle para Leishmaniose Visceral” como produto de uma oficina internacional realizada em 1995. O documento divide-se em seções com perguntas específicas estabelecidas e discutidas por grupos que participaram do evento. Quanto às intervenções em saúde pública, o controle do vetor por meio do uso de inseticidas, o uso de mosquiteiros como medida de proteção individual e o controle dos reservatórios são enfatizados (WHO, 1996). Entretanto, a partir da década seguinte, as revisões sistemáticas sobre LV que foram incorporadas neste mapa de evidências expõem as fraquezas das intervenções adotadas em diversos países para prevenção e controle. O abate de cães, por exemplo, possui controvérsias acerca da efetividade e de questões éticas, o que tem motivado países da América do Sul a suspender a recomendação dessa prática (DANTAS-TORRES et al., 2019). O uso de inseticidas ou de mosquiteiros, por sua vez, reduz a população de flebotomíneos, porém não tem resultados que apontem a redução da incidência de LV em humanos. Tais inconsistências revelam o pouco conhecimento sobre os impactos das medidas de prevenção e controle implementadas por meio de políticas de saúde e reforçam a necessidade impreterível de desenvolvimento de estudos com elevado rigor metodológico para elucidar estas questões.

O tratamento e o diagnóstico precoce de casos humanos foram designados pela Organização Mundial da Saúde como prioridades para o controle da LV (WHO, 1996). Os conhecimentos disponíveis em relação a esses grupos de intervenções, também incorporados ao mapa de evidências, são mais plausíveis, com destaque para o desempenho positivo das técnicas diagnósticas PCR, teste de aglutinação direta e teste rápido com antígeno rK39, assim como à eficácia de antimoniais pentavalentes e anfotericina B no tratamento. Cabe ressaltar que o diagnóstico e o tratamento dos indivíduos acometidos pela LV constituem medidas individuais, em razão da recuperação desses pacientes, mas também coletivas, sendo assim essenciais para a comunidade (CHAPPUIS et al., 2007). No Brasil, a atenção primária à saúde compreende uma das portas de entrada para o usuário do Sistema Único de Saúde (SUS), a

qual pode ser organizada com o intuito de executar o diagnóstico precoce e orientar quanto ao tratamento em serviços de referência (GIOVANELLA, 2018). A experiência de adoção de estratégias de organização da atenção primária no município de Ribeirão das Neves desencadeou aumento do número de casos de LV, devido à realização de diagnóstico e notificação, e redução da letalidade, contribuindo para a prevenção e controle da doença (BARBOSA; GUIMARÃES; LUZ, 2016).

As diferenças geográficas também podem ser analisadas por meio do mapa de evidências, principalmente quanto ao tratamento. A LV existente nas regiões do Velho Mundo e do Novo Mundo distingue-se não somente pela espécie do agente etiológico, mas em relação ao vetor, à presença de reservatórios animais e às características da população afetada (HARHAY et al., 2011; SHARMA; SINGH, 2008). O uso de antimoniais pentavalentes passa a ser desaconselhado em algumas regiões nas áreas de transmissão de *L. donovani* devido à resistência, ao passo que novas opções terapêuticas, a exemplo de miltefosina, paromomicina e pentamidina, tornam-se alternativas promissoras (VANLERBERGHE et al., 2007). Por outro lado, os antimoniais pentavalentes seguem como primeira linha de tratamento e esses novos fármacos não apresentaram resultados favoráveis nas áreas de transmissão de *L. infantum*. É interessante notar que o contraste não se mantém a respeito dos fatores prognósticos, de modo que as variáveis que sinalizam desfechos adversos para pacientes com LV são semelhantes em ambas as regiões.

Tópicos importantes para o conhecimento da LV permanecem sem esclarecimentos. Os efeitos de medidas de prevenção e controle em relação à incidência da enfermidade em humanos, a aplicabilidade de controle biológico de vetores, os avanços na pesquisa para o desenvolvimento de vacinas para cães e humanos, os impactos da triagem de LV para realização de transfusão sanguínea e transplante de órgãos, os efeitos do uso de suplementos nutricionais no tratamento, as melhores ferramentas de diagnóstico e tratamento para outros grupos de pacientes imunossuprimidos, além de co-infectados com HIV, a análise custo-efetividade para as intervenções consistem nas principais lacunas observadas, as quais merecem atenção dos pesquisadores. As principais forças da elaboração do mapa de evidências de LV são o compilado de informações provenientes de revisões sistemáticas sobre o tema e a avaliação da qualidade metodológica das mesmas, contudo o escrutínio somente de revisões sistemáticas pode constituir uma fraqueza do estudo, visto que algumas das lacunas apontadas podem ter sido elucidadas por estudos individuais ainda não integrados nesse tipo de publicação.

## 7 CONCLUSÃO

Os mapas de evidências reúnem o conhecimento sobre determinada temática na saúde por meio de uma ferramenta intuitiva que possibilita a visualização gráfica e a percepção de lacunas. Dessa forma, profissionais de saúde, gestores e pesquisadores podem se utilizar de mapas de evidências para auxiliar na tomada de decisão. Nesse contexto, o mapa de evidências sobre LV foi desenvolvido por intermédio de uma matriz de intervenções e desfechos que envolvem prevenção e controle, diagnóstico, tratamento, prognóstico e intervenções combinadas.

A metodologia empregada para a construção do mapa de evidências sobre LV permitiu a identificação de revisões sistemáticas que avaliam as intervenções de prevenção e controle, diagnóstico, tratamento e prognóstico na área, sendo estas não apenas sintetizadas em seus respectivos resultados, mas também caracterizadas. Quanto à qualidade metodológica, observou-se que a maioria das revisões sistemáticas sobre LV possuem nível de confiança criticamente baixo. Entre as forças e fragilidades das publicações incluem-se, respectivamente, os resultados promissores para técnicas de diagnóstico e tratamento e os vieses observados, especialmente no que diz respeito às medidas de prevenção e controle.

## REFERÊNCIAS

- ABALOS, E.; CARROLI, G.; MACKEY, M. E. The tools and techniques of evidence-based medicine. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 19, n. 1 SPEC. ISS., p. 15–26, 2005.
- ABONGOMERA, C. et al. Prognostic factors for mortality among patients with visceral leishmaniasis in East Africa: Systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 5, p. e0008319, 2020.
- AGUIAR-SOARES, R. D. DE O. et al. Phase i and ii clinical trial comparing the lbsap, leishmune®, and leish-tec® vaccines against canine visceral leishmaniasis. **Vaccines**, v. 8, n. 4, p. 1–17, 2020.
- AIDA, V. et al. Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine Vaccines. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, n. April, p. 1–20, 2021.
- AL-GHAZALY, J.; AL-DUBAI, W. The clinical and biochemical characteristics of Yemeni adults and children with visceral leishmaniasis and the differences between them: a prospective cross-sectional study before and after treatment. **Tropical Doctor**, v. 46, n. 4, p. 224–231, 2016.
- AL-JURAYYAN, N. A. M. et al. The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 41, n. 3, p. 143–148, 1995.
- ALTHUIS, M. D.; WEED, D. L.; FRANKENFELD, C. L. Evidence-based mapping of design heterogeneity prior to meta-analysis: A systematic review and evidence synthesis. **Systematic Reviews**, v. 3, n. 1, p. 1–16, 2014.
- ALVAR, J. et al. Canine leishmaniasis. **Advances in Parasitology**, v. 57, n. 04, p. 1–88, 2004.
- ALVAR, J.; BLAZQUEZ, J.; NAJERA, R. Association of Visceral Leishmaniasis and Human. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 160, n. 3, p. 560–561, 1989.
- ALVES, E. B. et al. Dificuldades operacionais no uso de coleiras caninas impregnadas com inseticida para o controle da leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2012. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 27, n. 4, p. e2017469, 2018.
- ASFARAM, S. et al. Is urine a reliable clinical sample for the diagnosis of human visceral leishmaniasis? A systematic review and meta-analysis. **Parasitology international**, v. 67, n. 5, p. 575–583, out. 2018.
- ATTAR, Z. J. et al. Latex agglutination test for the detection of urinary antigens in visceral leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 78, n. 1, p. 11–16, 2001.
- BACELLAR, O. et al. IL-10 and IL-12 are the main regulatory cytokines in visceral leishmaniasis. **Cytokine**, v. 12, n. 8, p. 1228–1231, 2000.

BANETH, G. et al. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in Parasitology**, v. 24, n. 7, p. 324–330, 2008.

BARBOSA, V. A. **Avaliação de uma nova estratégia de controle de *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae), vetor da *Leishmania (leishmania) infantum***. 2016. 60 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

BARBOSA, M. N.; GUIMARÃES, E. A. DE A.; LUZ, Z. M. P. D. A. Avaliação de estratégia de organização de serviços de saúde para prevenção e controle da leishmaniose visceral. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 25, n. 3, p. 563–574, 2016.

BATES, S.; CLAPTON, J.; COREN, E. Systematic maps to support the evidence base in social care. **Evidence and Policy**, v. 3, n. 4, p. 539–551, 2007.

BATISTA, M. F. et al. The Parasitic Intracellular Lifestyle of Trypanosomatids: Parasitophorous Vacuole Development and Survival. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, n. June, p. 1–10, 2020.

BELO, V. S. et al. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 4, p. e2182, 2013.

BELO, V. S. et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, 2014.

BERN, C.; COURTENAY, O.; ALVAR, J. Of cattle, sand flies and men: a systematic review of risk factor analyses for South Asian visceral leishmaniasis and implications for elimination. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 2, p. e599, fev. 2010.

BEZERRA, G. S. N. et al. Loop-mediated isothermal amplification methods for diagnosis of visceral leishmaniasis (kala-azar)—a systematic review. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 20, n. 5, p. 455–465, 2020.

BHATTACHARYA, S. K.; DASH, A. P. Elimination of kala-azar from the Southeast Asia Region. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 4, p. 802–804, 2017.

BHAUMIK, S. et al. Identifying gaps in research prioritization: The global burden of neglected tropical diseases as reflected in the Cochrane database of systematic reviews. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 4, n. 4, p. 507, 2015.

BITTENCOURT, A. et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis associated with AIDS. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 7, n. 3, p. 229–233, 2003.

BOELAERT, M. et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2014, n. 6, p. CD009135, jun. 2014.

BRAGGE, P. et al. The global evidence mapping initiative: Scoping research in broad topic areas. **BMC Medical Research Methodology**, v. 11, n. 1, p. 92, 2011.



BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BUCHBERGER, B. et al. Evidence mapping for decision making : feasibility versus accuracy – when to abandon high sensitivity in electronic searches Evidence Mapping zur Entscheidungsfindung : Machbarkeit versus. **GMS German Medical Science**, v. 14, p. 1–6, 2016.

BURNS, P.; ROHRICH, R.; CHUNG, K. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. **Plastic and reconstructive Surgery**, v. 128, n. 1, p. 305–310, 2011.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 2018.

CALDAS, A. J. M. et al. Are there differences in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral leishmaniasis? **Acta Tropica**, v. 97, n. 3, p. 252–258, 2006.

CALDERON-ANYOSA, R. et al. Housing Characteristics and Leishmaniasis: A Systematic Review. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 99, n. 6, p. 1547–1554, dez. 2018.

CAMARGO, E. P. Doenças tropicais. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 95–110, 2008.

CHAKRAVARTY, J. et al. Determinants for progression from asymptomatic infection to symptomatic visceral leishmaniasis: A cohort study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007216, 2019.

CHAPPUIS, F. et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. **BMJ**, v. 333, n. 7571, p. 723, 2006.

CHAPPUIS, F. et al. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 11, p. 873–882, 2007.

CHOU, W.-Y. S.; OH, A.; KLEIN, W. M. P. Addressing Health-Related Misinformation on Social Media. **Jama**, v. 320, n. 23, p. 2417–2418, 2018.

COIMBRA, E. S. et al. Mechanism of interaction of sitamaquine with *Leishmania donovani*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 12, p. 2548–2555, 2010.

COMPTON, J. Nucleic acid sequence-based amplification. **Nature**, v. 350, n. 6313, p. 91–92, 1991.

COSTA, C. H. N. Quanto é efetivo o abate de cães para o controle do calazar zoonótico? Uma avaliação crítica da ciência, política e ética por trás desta política de saúde pública. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 232–242, 2011.

COSTA, C. H. N. et al. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 386–392, 2010.

COSTA, C. H. N.; TAPETY, C. M. M.; WERNECK, G. L. Control of visceral leishmaniasis in urban areas: Randomized factorial intervention trial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 4, p. 415–419, 2007.

COSTA, D. L. et al. Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathogens and Global Health**, v. 107, n. 2, p. 78–87, 2013.

COSTA, J. M. L. et al. Clinical Modalities, Diagnosis and Therapeutic Approach of the Tegumentary Leishmaniasis in Brazil. **Gaz. Méd. Bahia**, v. 79, n. Supl.3, p. 70–83, 2009.

COTA, G. F. et al. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 5, p. e2195, 2013.

COTA, G. F. et al. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 5, p. e1665, 2012.

CUSTODIO, E. et al. Nutritional supplements for patients being treated for active visceral leishmaniasis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, n. 3, p. CD012261, mar. 2018.

DE LIMA, U. R. S. et al. Visceral leishmaniasis in Northeast Brazil: What is the impact of HIV on this protozoan infection? **PLoS ONE**, v. 14, n. 12, p. e0225875, 2019.

DA SILVA, M. R. B.; STEWART, J. M.; COSTA, C. H. N. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 72, n. 6, p. 811–814, 2005.

DA SILVA, V. O. et al. A phase III trial of efficacy of the FML-vaccine against canine kala-azar in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amaranto, RN). **Vaccine**, v. 19, n. 9–10, p. 1082–1092, 2000.

DANAN, E. R. et al. An Evidence Map of the Women Veterans' Health Research Literature (2008–2015). **Journal of General Internal Medicine**, v. 32, n. 12, p. 1359–1376, 2017.

DANTAS-TORRES, F. et al. Culling Dogs for Zoonotic Visceral Leishmaniasis Control: The Wind of Change. **Trends in Parasitology**, v. 35, n. 2, p. 97–101, 2019.

DAS, M. L. et al. Do size and insecticide treatment matter? Evaluation of different nets against phlebotomus argentipes, the vector of visceral leishmaniasis in nepal. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. 1–12, 2014.

DAVID, C. V.; CRAFT, N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Dermatologic Therapy**, v. 22, n. 6, p. 491–502, 2009.

DAVIDSON, R. N.; DEN BOER, M.; RITMEIJER, K. Paromomycin. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 7, p. 653–660, 2009.

DAYAKAR, A. et al. Cytokines: Key determinants of resistance or disease progression in visceral leishmaniasis: Opportunities for novel diagnostics and immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. APR, 2019.

DE ASSIS, T. S. M.; RABELLO, A.; WERNECK, G. L. Predictive models for the diagnostic of human visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. 1–7, 2012.

DE RUITER, C. M. et al. Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 9, p. 3147–3155, 2014.

DE SILVA, S. et al. Open-access evidence database of controlled trials and systematic reviews in youth mental health. **Early Intervention in Psychiatry**, v. 12, n. 3, p. 474–477, 2018.

DE SOUZA, C. T. V. et al. Educação Em Saúde Na América Do Sul Referente Às Leishmanioses: Uma Revisão Sistemática. **Revista de Patologia Tropical**, v. 44, n. 2, p. 111–123, 2015.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2** (atualizado em Fevereiro 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: <[www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)>.

DEY, A. et al. Kinesin motor domain of *Leishmania donovani* as a future vaccine candidate. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 5, p. 836–842, 2008.

DORLO, T. P. C. et al. Miltefosine: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 11, p. 2576–2597, 2012.

EL-HASSAN, A. M.; ZIJLSTRA, E. E. Leishmaniasis in Sudan. Mucosal leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95 Suppl 1, 2001.

FARAROUEI, M. et al. Diagnostic accuracy of urinary latex agglutination test (KAtex) for the diagnosis of visceral leishmaniasis: A meta-analysis. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 12, n. 12, p. 1045–1051, 2018.

FARAROUEI, M. et al. Diagnostic accuracy of urinary latex agglutination test (KAtex) for the diagnosis of visceral leishmaniasis: A meta-analysis. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 12, n. 12, p. 1045–1051, 2018.

FERROGLIO, E.; POGGI, M.; TRISCIUOGLIO, A. Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin-impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. **Zoonoses and Public Health**, v. 55, n. 3, p. 145–148, 2008.

FIGUEIREDO, F. B. et al. Validation of the Dual-path Platform chromatographic immunoassay (DPP® CVL rapid test) for the serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 11, p. e180260, 2018.

FREDDI, G.; ROMÀN-PUMAR, J. L. Evidence-based medicine: what it can and cannot do. **Ann Ist Super Sanità**, v. 47, n. 1, p. 22–25, 2011.

FREEMAN, M. et al. Aromatherapy and Essential Oils : A Map of the Evidence. **Evidence Synthesis Program**, n. September, p. 1–64, 2019.

GARCEZ, L. M.; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T. Teste de aglutinação direta no sorodiagnóstico da leishmaniose visceral no estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 29, n. 2, p. 165–180, 1996.

GARG, R. et al. Leishmania infantum amastigotes enhance HIV-1 production in cocultures of human dendritic cells and CD4 T cells by inducing secretion of IL-6 and TNF-alpha. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 5, p. e441, 2009.

GEBREYOHANNES, E. A. et al. Treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Ethiopia from 2001 to 2017: a systematic review and meta-analysis. **Infectious diseases of poverty**, v. 7, n. 1, p. 108, out. 2018.

GHOSH, P. et al. Epidemiology of post-kala-azar dermal leishmaniasis. **Indian Journal of Dermatology**, v. 66, n. 1, 2021.

GIOVANELLA, L. Basic health care or primary health care? **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 8, p. e00029818, 2018.

GLUENZ, E.; GINGER, M. L.; MCKEAN, P. G. Flagellum assembly and function during the Leishmania life cycle. **Current Opinion in Microbiology**, v. 13, n. 4, p. 473–479, 2010.

GONZÁLEZ, U. et al. Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2015, n. 8, p. CD008736, ago. 2015.

GRADE WORKING GROUP. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, v. 328, n. 7454, p. 1490–1494, 2004.

GREENHALGH, T. et al. Evidence based medicine: A movement in crisis? **BMJ (Online)**, v. 348, n. June, p. 1–7, 2014.

HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, v. 73, n. 9, p. 919–934, 2013.

HANDLER, M. Z. et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 6, p. 897–908, 2015.

HARHAY, M. O. et al. Who is a typical patient with visceral leishmaniasis? Characterizing the demographic and nutritional profile of patients in Brazil, East Africa, and South Asia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 4, p. 543–550, 2011.

HERBRECHT, R. et al. The lipid formulations of amphotericin B. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 4, n. 8, p. 1277–1287, 2003.

HIRT, J. Evidence Map – eine methode zur systematischen erschließung von literatur. **Pflege**, v. 30, n. 3, p. 161, 2017.

HODIAMONT, C. J. et al. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 5, p. e2832–e2832, 2014.

JHA, R. K. et al. The treatment of visceral leishmaniasis: Safety and efficacy. **Journal of the Nepal Medical Association**, v. 52, n. 192, p. 645–651, 2013.

KATZ, D. L. et al. The evidence base for complementary and alternative medicine: Methods of evidence mapping with application to CAM. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 9, n. 4, p. 22–30, 2003.

KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: Complexity at the host-pathogen interface. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 8, p. 604–615, 2011.

KEVRIC, I.; CAPPEL, M. A.; KEELING, J. H. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 3, p. 579–593, 2015.

KOLTAS, I. S. et al. A comparative analysis of different molecular targets using PCR for diagnosis of old world leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 164, p. 43–48, 2016.

KORDOFANI, Y. M. et al. Post kala azar dermal leishmaniasis in Sudan. **Eastern Mediterranean health journal = La revue de santé de la Méditerranée orientale = al-Majallah al-ihhiyah li-sharq al-mutawassi**, v. 7, n. 6, p. 1061–1064, 2001.

KÜHNE, V. et al. Systematic review on antigens for serodiagnosis of visceral leishmaniasis, with a focus on East Africa. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 8, p. 1–23, 2019.

KUMAR, R.; NYLÉN, S. Immunobiology of visceral leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, v. 3, n. AUG, p. 1–10, 2012.

KURKJIAN, K. M. et al. Multiplex analysis of circulating cytokines in the sera of patients with different clinical forms of visceral leishmaniasis. **Cytometry Part A**, v. 69, n. 5, p. 353–358, 2006.

LASSERSON, T. J.; THOMAS, J.; HIGGINS, J. P. T. Chapter 1: Starting a review. In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2** (atualizado em Fevereiro 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: <[www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)>.

LI, Y. et al. Reporting and methodological quality of COVID-19 systematic reviews needs to be improved: an evidence mapping. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 135, p. 17–28, 2021.

LIMA, V. M. F. et al. Evidence of leishmania spp. Antibodies and DNA in bush dogs (*Speothos venaticus*) in Brazil. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 40, n. 1, p. 91–94, 2009.

LINDOSO, J. A. L. et al. Para-kala-azar dermal leishmaniasis in a patient in Brazil: A case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 1, p. 105–107, 2018.

LUNNY, C. et al. Evidence map of studies evaluating methods for conducting, interpreting and reporting overviews of systematic reviews of interventions: Rationale and design. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2016.

MAIA, Z. et al. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: Systematic review with meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 1, 2012.

MASSARANI, L.; WALTZ, I.; LEAL, T. COVID-19 in Brazil: an analysis about the consumption of information on social networks. **Journal of Science Communication**, v. 19, n. 7, p. A07, 2020.

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. Leishmaniasis: Clinical syndromes and treatment. **Qjm**, v. 107, n. 1, p. 7–14, 2014.

MIAKE-LYE, I. M. et al. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, 2016.

MISSOURI DEPARTMENT OF HEALTH AND SENIOR SERVICES. **What is evidence?** Disponível em: <[https://health.mo.gov/data/interventionmica/index\\_5.html#:~:text=Evidence%20is%20most%20commonly%20thought,the%20health%20of%20the%20population.](https://health.mo.gov/data/interventionmica/index_5.html#:~:text=Evidence%20is%20most%20commonly%20thought,the%20health%20of%20the%20population.)>. Acesso em: 27 mai 2021.

MOHEBALI, M. et al. The diagnostic accuracy of direct agglutination test for serodiagnosis of human visceral leishmaniasis: a systematic review with meta-analysis. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 946, dez. 2020.

MOKNI, M. Cutaneous leishmaniasis. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, v. 146, n. 3, p. 232–246, 2019.

MOTA, C. A. et al. Three decades of clinical trials on immunotherapy for human leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Immunotherapy**, abr. 2021.

MURAD, M. H. et al. The Process of a Systematic Review and Meta-analysis. In: **Users' Guides to the Medical Literature. Essentials of Evidence-Based Clinical Practice**. McGraw-Hill Education, 2015.

MURRAY, H. W.; CARTELLI, D. M. Killing of intracellular *Leishmania donovani* by human mononuclear phagocytes. Evidence for oxygen-dependent and -independent leishmanicidal activity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 72, n. 1, p. 32–44, 1983.

NELSON, D. J. et al. Metabolism of pyrazolo(3,4-d)pyrimidines in *Leishmania braziliensis* and *Leishmania donovani*. Allopurinol, oxipurinol, and 4-aminopyrazolo(3,4-d)pyrimidine. **Journal of Biological Chemistry**, v. 254, n. 10, p. 3959–3964, 1979.

NOLI, C.; AUXILIA, S. T. Treatment of canine old world visceral leishmaniasis: A systematic review. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 4, p. 213–232, 2005.

NOTOMI, T. et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. **Nucleic Acids Research**, v. 28, n. 12, p. e63, 2000.

OLLIARO, P. L. et al. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 5, n. 12, p. 763–774, dez. 2005.

PALATNIK, C. B. et al. Inhibition of *Leishmania donovani* promastigote internalization into murine macrophages by chemically defined parasite glycoconjugate ligands. **Infection and Immunity**, v. 57, n. 3, p. 754–763, 1989.

PALTRINIERI, S. et al. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 4, p. 552–578, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Visceral Leishmaniasis**. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis/visceral-leishmaniasis>>. Acesso em: 23 mai. 2021.

PARKER, M. False dichotomies: EBM, clinical freedom, and the art of medicine. **Medical Humanities**, v. 31, p. 23–30, 2005.

PARKHILL, A. F. et al. Searches for evidence mapping: Effective, shorter, cheaper. **Journal of the Medical Library Association**, v. 99, n. 2, p. 157–160, 2011.

PATTABHI, S. et al. Design, development and evaluation of rK28-based point-of-care tests for improving rapid diagnosis of visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 9, 2010.

PEARSON, R. D.; SOUSA, A. D. Q. Clinical spectrum of leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1–13, 1996.

PEIXOTO, H. M.; DE OLIVEIRA, M. R. F.; ROMERO, G. A. S. Serological diagnosis of canine visceral leishmaniasis in Brazil: systematic review and meta-analysis. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, v. 20, n. 3, p. 334–352, mar. 2015.

PINTADO, V. et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: A comparative study. **Medicine**, v. 80, n. 1, p. 54–73, 2001.

PIOLA, S. F.; VIANNA, S. M. **Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde**. Brasília: [s.n.].

PISCOPO, T.V.; AZZOPARDI, C. M. Leishmaniasis. **Postgrad Med J**, v. 83, n. 976, Feb, p. 649-57, 2007.

POLLOCK, M.; FERNANDES, R. M.; HARTLING, L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. **BMC medical research methodology**, v. 17, n. 1, p. 48, 2017.

PORCHEDDU, A.; GIACOMELLI, G.; DE LUCA, L. New Pentamidine Analogues in Medicinal Chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 34, p. 5819–5836, 2012.

PRATLONG, F. et al. Geographical distribution and epidemiological features of Old World *Leishmania infantum* and *Leishmania donovani* foci, based on the isoenzyme analysis of 2277 strains. **Parasitology**, v. 140, n. 4, p. 423–434, 2013.

QUINNELL, R. J. et al. Evaluation of rK39 rapid diagnostic tests for canine visceral leishmaniasis: longitudinal study and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 1, p. e1992–e1992, 2013.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da arte. **Quimica Nova**, v. 26, n. 4, p. 550–555, 2003.

REITHINGER, R. et al. Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, p. 581–596, 2007.

RODRIGO, C. et al. Amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of prospective comparative clinical studies including dose-ranging studies. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 591–598, jun. 2018.

ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 1, p. e584, jan. 2010.

RUIZ-POSTIGO, J. A.; GROUT, L.; JAIN, S. Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. **Weekly epidemiological record**, v. 95, n. 25, p. 265–280, 2020.

SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, p. 71–72, 1996.

SÁNCHEZ-ROMERO, C. et al. Immunohistochemical and Molecular Diagnosis of Mucocutaneous and Mucosal Leishmaniasis. **International Journal of Surgical Pathology**, v. 28, n. 2, p. 138–145, 2020.

SANTOS-GOMES, G. et al. Performance of immunoblotting in diagnosis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-*Leishmania* sp.-coinfected patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 1, p. 175–178, 2000.

SASTRE, N. et al. Detection of *Leishmania infantum* in captive wolves from Southwestern Europe. **Veterinary Parasitology**, v. 158, p. 117–120, 2008.

SCHMUCKER, C. et al. Methoden des Evidence Mappings: Eine systematische Übersichtsarbeit. **Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz**, v. 56, n. 10, p. 1390–1397, 2013.



SERENO, D. et al. Noninvasive Biological Samples to Detect and Diagnose Infections due to Trypanosomatidae Parasites: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5, fev. 2020.

SERENO, D.; LEMESRE, J.-L. Axenically cultured amastigote forms as an in vitro model for investigation of antileishmanial agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 972–976, 1997.

SHARMA, U.; SINGH, S. Insect vectors of Leishmania: Distribution, physiology and their control. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 45, n. 4, p. 255–272, 2008.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, v. 358, p. 1–9, 2017.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; CORBETT, C. E. P. Clinical and immunopathological spectrum of american cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil - A review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 3, p. 239–251, 2004.

SIMMS, L.; BARRACLOUGH, H.; GOVINDAN, R. Biostatistics primer: What a clinician ought to know-prognostic and predictive factors. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 8, n. 6, p. 808–813, 2013.

SIMONOVICH, S.; FLORCZAK, K. L. Re-Envisioning Evidence Gap Maps With Qualitative Research. **Nursing Science Quarterly**, v. 31, n. 4, p. 325–329, 2018.

SINGH-PHULGENDA, S. et al. Serious adverse events following treatment of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009302, mar. 2021.

SNILSTVEIT, B. et al. Evidence & Gap Maps: A tool for promoting evidence informed policy and strategic research agendas. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 79, p. 120–129, 2016.

SOUSA, C. T. V. DE et al. Health education in South America regarding leishmaniasis: a systematic review. **Rev. patol. trop**, v. 44, n. 2, p. 111–123, 2015.

SRIVASTAVA, P. et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 105, n. 1, p. 1–6, 2011.

SRIVIDYA, G. et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis: Developments over the last decade. **Parasitology Research**, v. 110, n. 3, p. 1065–1078, 2012.

STANNECK, D. et al. The synergistic action of imidacloprid and flumethrin and their release kinetics from collars applied for ectoparasite control in dogs and cats. **Parasites and Vectors**, v. 5, n. 1, p. 73, 2012.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Paromomycin in the treatment of leishmaniasis. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 17, n. 5, p. 787–794, 2008.

SUNDAR, S.; SINGH, O. P. Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Molecular Diagnosis and Therapy**, v. 22, n. 4, p. 443–457, 2018.

TENÓRIO, M. da S. et al. Visceral leishmaniasis in a captive crab-eating fox *Cerdocyon thous*. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 42, n. 4, p. 608–616, 2011.

TRINDADE, M. A. B. et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis and leprosy: Case report and literature review. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 543, p. 1–8, 2015.

VALENTINE, W. M. Pyrethrin and pyrethroid insecticides. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 375–382, 1990.

VALERO, N. N. H.; URIARTE, M. Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review. **Parasitology research**, v. 119, n. 2, p. 365–384, fev. 2020.

VANLERBERGHE, V. et al. Drug policy for visceral leishmaniasis: A cost-effectiveness analysis. **Tropical Medicine and International Health**, v. 12, n. 2, p. 274–283, 2007.

VANNIER-SANTOS, M.; MARTINY, A.; SOUZA, W. Cell Biology of *Leishmania* spp.: Invading and Evading. **Current Pharmaceutical Design**, v. 8, n. 4, p. 297–318, 2005.

VIEIRA, A. et al. Evaluation of molecular techniques to visceral leishmaniasis detection in asymptomatic patients: a systematic review. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 0, n. 0, p. 1–12, 2021.

WANNMACHER, L. Quanto é evidente a evidência na saúde? **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, v. 3, n. 5, p. 1–6, 2006.

WERNECK, G. L. et al. Effectiveness of Insecticide Spraying and Culling of Dogs on the Incidence of *Leishmania infantum* Infection in Humans: A Cluster Randomized Trial in Teresina, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, 2014.

WILSON, A. L. et al. Benefit of insecticide-treated nets, curtains and screening on vector borne diseases, excluding malaria: a systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 10, p. e3228, 2014.

WISMER, T.; MEANS, C. Toxicology of Newer Insecticides in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 48, n. 6, p. 1013–1026, 2018.

WOLDAY, D. et al. HIV-1 alters T helper cytokines, interleukin-12 and interleukin-18 responses to the protozoan parasite *Leishmania donovani*. **AIDS**, v. 14, n. 8, p. 921–929, 2000.

WOLFFE, T. A. M. et al. Systematic evidence maps as a novel tool to support evidence-based decision-making in chemicals policy and risk management. **Environment International**, v. 130, p. 104871, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fifty-eighth World Health Assembly**. Disponível em: <[https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58-REC1/english/A58\\_2005\\_REC1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/english/A58_2005_REC1-en.pdf)>. Acesso em: 28 mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health education: theoretical concepts, effective strategies and core competencies: a foundation document to guide capacity development of health educators**. World Health Organization: 2012. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/119953/EMRPUB\\_2012\\_EN\\_1362.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/119953/EMRPUB_2012_EN_1362.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 06 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 17 mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis country profile - 2015 Brazil. **World Health Organization**, v. 2015, p. 1–2, 2017. Disponível em: <[https://www.who.int/leishmaniasis/burden/Brazil\\_2015-hl3.pdf](https://www.who.int/leishmaniasis/burden/Brazil_2015-hl3.pdf)>. Acesso em: 03 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis, Status of endemicity of visceral leishmaniasis: 2019**. Disponível em: <[https://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html](https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html)>. Acesso em: 26 mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Manual on visceral leishmaniasis control. **World Health Organization**, n. WHO/LEISH/96.40, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Skin NTDs**. Disponível em: <[https://www.who.int/neglected\\_diseases/skin-ntds/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/skin-ntds/en/)>. Acesso em: 25 mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniases. World Health Organization technical report series, n. 949, 2010a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases**. World Health Organization, 2010b.

YESHAW, Y.; TSEGAYE, A. T.; NIGATU, S. G. Incidence of mortality and its predictors among adult visceral leishmaniasis patients at the university of gondar hospital: A retrospective cohort study. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 881–891, 2020.

YIMAM, Y.; MOHEBALI, M. Effectiveness of insecticide-impregnated dog collars in reducing incidence rate of canine visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 15, n. 9, p. e0238601, 2020.

ZHAO, Y. et al. Isothermal Amplification of Nucleic Acids. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 22, p. 12491–12545, 2015.

ZIJLSTRA, E. E. et al. rK39 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of *Leishmania donovani* infection. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 5, n. 5, p. 717–720, 1998.

## ANEXO A – Formulário de aplicação da ferramenta AMSTAR2

NOTA: ECR – Ensaio Clínico Randomizado, NSRI = Ensaio Clínico Não Randomizado (Estudos Observacionais), RoB = risco de viés

Colunas laranjas – críticas

Colunas verdes - não críticas

1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? Marcar sim se tiver os 3 primeiros ítems.

<p><b>Para sim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● População</li> <li>● Intervenção</li> <li>● Grupo de comparação</li> <li>● Opcional (recomendado) prazo para acompanhamento</li> </ul> <p>( ) sim            ( ) não</p>
---

2. O artigo da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo? (CRITICAL)

<p><b>Para parcialmente Sim:</b></p> <p>Os autores declaram ter um protocolo ou guia escrito que inclua todos os ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pergunta de revisão</li> <li>● Estratégia de pesquisa</li> <li>● Critérios de inclusão e exclusão</li> <li>● Avaliação do risco de viés</li> </ul> <p>( ) sim   ( ) parcialmente sim</p>	<p><b>Para Sim:</b></p> <p>As mesmas para parcialmente sim e o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Plano de meta-análise/síntese, se apropriado, e,</li> <li>● Plano para investigar causas de heterogeneidade,</li> <li>● Plano a para quaisquer desvios do protocolo</li> </ul> <p>( ) não</p>
---	--

3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?

<p><b>Para sim (A revisão deve satisfazer UM dos seguintes ítems)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Justificativa de incluir somente ECRs</li> <li>● Ou justificativa por incluir somente NSRI</li> </ul>
--

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ou justificativa por incluir ambos ECRs e NRSI</li> </ul>
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?  
(CRITICAL)

<p><b>Para parcialmente Sim (todos os itens):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pesquisou pelo menos em 2 bancos de dados (relevante para a questão de pesquisa)</li> <li>● Forneceu palavra chave e/ou estratégia de pesquisa</li> <li>● Justificou as restrições (ex.: idioma)</li> </ul>	<p><b>Para Sim, também deveria ter (todos os itens):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Procurou nas listas de referência/ bibliografias de estudos incluídos</li> <li>● Registro de pesquisas/ estudos pesquisados</li> <li>● Conteúdo incluído/consultou especialistas na área</li> <li>● Onde relevante procurou por “grey literature”</li> <li>● Pesquisa realizada dentro de 24 meses após a conclusão da revisão</li> </ul>
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> parcialmente sim <input type="checkbox"/> não	

5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?

<p><b>Para sim (no mínimo UM dos itens):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pelo menos dois revisores concordam independentemente na seleção de estudos elegíveis e alcançou o consenso sobre quais estudos incluir.</li> <li>● Ou dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e concordam que são bons estudos (<math>\geq 80\%</math>), com o restante selecionado por um revisor</li> </ul>
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?

<p><b>Para sim (no mínimo UM dos itens):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos</li> </ul>
--

<p>estudos incluídos;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ou dois revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis e alcançaram boa concordância (<math>\geq 80\%</math>), com o restante extraído por um revisor.</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> sim      <input type="checkbox"/> não</p>

7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? (CRITICAL)

<p><b>Para parcialmente Sim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Forneceu uma lista de todos os estudos relevantes que foram lidos em texto completo, mas excluídos da revisão.</li> </ul>	<p><b>Para Sim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Justificou a exclusão de cada estudo potencialmente relevante.</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> sim   <input type="checkbox"/> parcialmente sim      <input type="checkbox"/> não</p>	

8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

<p><b>Para parcialmente Sim (descreve todos os itens):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● População</li> <li>● Intervenção</li> <li>● Comparadores</li> <li>● Resultados</li> <li>● Desenho da pesquisa</li> </ul>	<p><b>Para Sim (descreve todos os itens):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● População (em detalhes)</li> <li>● Intervenção (incluindo doses quando relevante)</li> <li>● Comparadores em detalhes (incluindo doses quando relevante)</li> <li>● Desenho da pesquisa</li> <li>● Tempo de acompanhamento</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> sim   <input type="checkbox"/> parcialmente sim      <input type="checkbox"/> não</p>	

9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (CRITICAL)

<p><b>ECRs Para parcialmente Sim (avaliaram o RoB de):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alocação não oculta e,</li> <li>• Falta de cegamento dos pacientes e avaliadores na avaliação dos resultados (desnecessário para resultados objetivos, como mortalidade por todas as causas)</li> </ul>	<p><b>Para Sim (avaliaram o RoB de):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randômica, e</li> <li>• Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um resultado específico</li> </ul>
<p><b>NRSI Para parcialmente Sim (avaliaram o RoB de):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir da “confusão”, e</li> <li>• Do viés de seleção</li> </ul>	<p><b>Para Sim (avaliaram o RoB de):</b></p> <p><b>10.</b> Métodos utilizados para verificar exposição e resultados, e</p> <p><b>11.</b> Seleção do resultado relatado dentre várias medições ou análises de um resultado especificado</p>
<p>( ) sim                      ( ) parcialmente sim                      ( ) não</p> <p>( ) inclui somente ECR      ( ) inclui somente NRSI</p>	

10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

<p><b>Para sim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. NOTA: Relatar que os revisores procuraram essas informações, mas não foram relatadas pelos autores do estudo também qualifica</li> </ul>
<p>( ) sim                      ( ) não</p>

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados? (CRITICAL) Somente se for metanálise.

<p><b>ECRs</b></p> <p><b>Para Sim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os autores justificaram a combinação dos dados na metanálise.</li> <li>• E, eles usaram uma técnica</li> </ul>	<p><b>NRSIs</b></p> <p><b>Para Sim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os autores justificaram a combinação dos dados na metanálise.</li> <li>• E, eles usaram uma técnica</li> </ul>
--	---

<p>ponderada apropriada para combinar resultados do estudo e ajustados para heterogeneidade se presente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● E, investigou as causas de qualquer heterogeneidade</li> </ul>	<p>ponderada apropriada para combinar resultados do estudo e ajustados para heterogeneidade se presente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● E, eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos do NRSI que foram ajustadas para “confundir”, em vez de combinar dados brutos, ou justificados combinando dados brutos quando as estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis.</li> <li>● E, eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs, e NRSI quando ambas foram incluídas na revisão</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não      <input type="checkbox"/> não realizou metanálise</p>	

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB (Risco de viés) em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

<p><b>Para sim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Incluiu apenas baixo risco de ECR de viés</li> <li>● Ou, se a estimativa combinada foi baseada em ECRs e/ ou NRSI na variável RoB, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto do RoB nas estimativas sumárias de efeito.</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não      <input type="checkbox"/> não realizou metanálise</p>

13. Os autores da revisão consideraram o RoB (risco de viés) em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (CRITICAL)

<p><b>Para sim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Incluiu apenas baixo risco de ECRs de viés</li> <li>● Ou, se ECRs com RoB moderado ou alto ou NRSI fossem incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do RoB nos resultados</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não</p>



14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

**Para sim**

- Não houve heterogeneidade significativa nos resultados
- Ou, se houver heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto nos resultados da revisão

sim  não

15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (CRITICAL) Só para metanálise.

**Para sim**

- realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação

sim  não       não realizou metanálise

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?

**Para sim**

- Os autores não relataram interesses concorrentes
- OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como eles administraram potências conflitos de interesse

sim  não

### Como considerar a qualidade da revisão

- **Alta** - nenhuma ou uma fraqueza não crítica

A revisão sistemática fornece uma análise precisa e resumo abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que tratam da questão de interesse

- **Moderado** - Mais de uma fraqueza não crítica\*:

A revisão sistemática possui mais de uma fraqueza, mas sem falhas críticas. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados de os estudos disponíveis que foram incluídos na revisão

- **Baixo** - Uma falha crítica com ou sem pontos fracos não críticos.

A revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

- **Criticamente baixo** - Mais de uma falha crítica, com ou sem pontos fracos não críticos

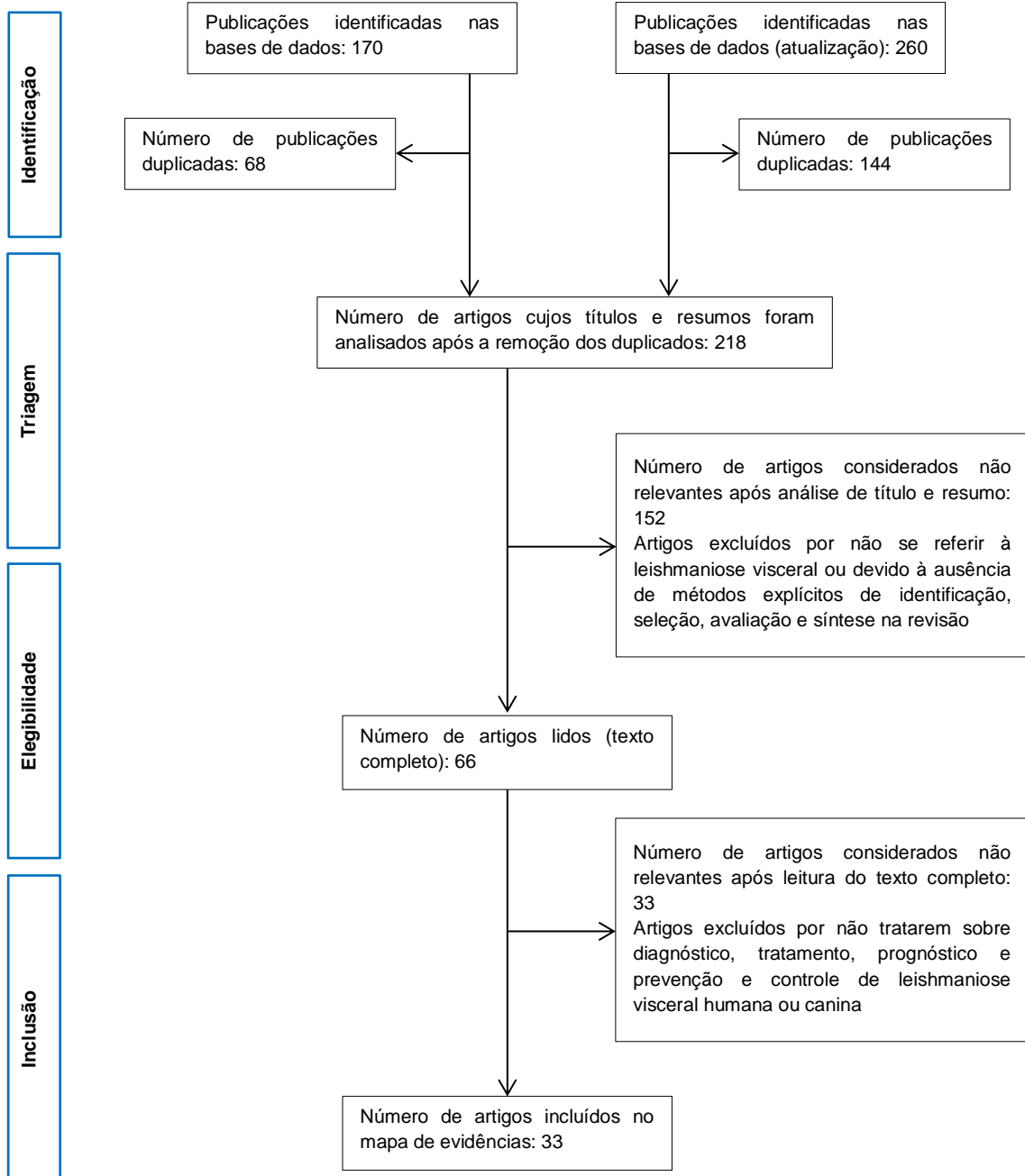
A revisão apresenta mais de uma falha crítica e não deve ser invocada para fornecer um resumo abrangente dos estudos disponíveis

\* Várias fraquezas não críticas podem diminuir a confiança na revisão e pode ser apropriado passar a avaliação geral de moderada para baixa.

#### Qualidade da revisão

- ( ) Alta – nenhuma ou uma fraqueza não crítica (sem falha crítica)
- ( ) Moderado – mais de uma fraqueza não crítica\* (sem falha crítica)
- ( ) Baixo - uma falha crítica ou zero pontos fracos não críticos
- ( ) Criticamente baixo - mais de uma falha crítica com/sem pontos fracos não críticos.

## APÊNDICE A – Fluxograma de estudos incluídos no mapa de evidências



## APÊNDICE B – Lista de estudos excluídos análise de título e resumo

1. Ausência de métodos explícitos de identificação, seleção, avaliação e síntese na revisão:
  - Persistent febrile illnesses in Nepal: A systematic review
  - Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature
  - Meta-analysis and discussion on challenges to translate Leishmania drug resistance phenotyping into the clinic
  - Canine susceptibility to visceral leishmaniasis: A systematic review upon genetic aspects, considering breed factors and immunological concepts
  - Visceral leishmaniasis mimicking systemic lupus erythematosus: Case series and a systematic literature review
  - Epidemiology and prevention of leishmaniasis in northern Afghanistan
  - Bayesian meta-analysis of diagnostic tests allowing for imperfect reference standards
  - A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India
  - A general framework for comparative Bayesian meta-analysis of diagnostic studies
  - Visceral leishmaniasis as an opportunistic infection. Case report and literature review
  - One Health Approach Prospect for Integrated Control and Elimination of Visceral Leishmaniasis in Ethiopia: A Narrative Review Article
  - Review of parasitic zoonoses in egypt
  - Case report: visceral leishmaniasis diagnosed by biopsy of an axillary lymph node: case report and literature review
  - The status of the Lutzomyia longipalpis species complex and possible implications for Leishmania transmission
  - Bone marrow leishmaniasis: a review of situation in Thailand
  - Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco

- Leishmaniasis visceral asociada a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- Barriers to treatment for visceral leishmaniasis in hyperendemic areas: India, Bangladesh, Nepal, Brazil and Sudan
- Análise da informação sobre a leishmaniose visceral disponível em portais brasileiros da rede mundial de computadores
- Visceral leishmaniosis in immunocompromised host: an update and literature review
- Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: A review
- Leishmaniasis and tumor necrosis factor alpha antagonists in the Mediterranean basin. A switch in clinical expression.
- Leishmaniose viscérale (kala-azar) et infection HIV. A propos d'un cas et revue de la littérature
- Experimental models in vaccine research: malaria and leishmaniasis
- Visceral Leishmaniasis presenting with intestinal failure: a case report and literature review
- Convenience of serum for visceral leishmaniasis diagnosis by PCR
- Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis
- The serodiagnosis of parasitic infections
- Visceral leishmaniasis in immunocompromised patients with and without AIDS: a comparison of clinical features and prognosis
- Mapping the potential distribution of *Phlebotomus martini* and *P. orientalis* (Diptera: Psychodidae), vectors of kala-azar in East Africa by use of geographic information systems
- SLC11A1 (formerly NRAMP1) and susceptibility to visceral leishmaniasis in The Sudan
- Diagnostic value of rK39 dipstick in zoonotic visceral leishmaniasis in Turkey
- Visceral leishmaniasis resembling systemic lupus erythematosus
- Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe
- Images in clinical medicine. Kala-azar
- Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis

- Visceral leishmaniasis presenting as subcutaneous nodules in a HIV-positive patient
- Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis
- Prospective evaluation and comparison of the direct agglutination test and an rK39-antigen-based dipstick test for the diagnosis of suspected kala-azar in Nepal
- Identification and characterization of adsorbed serum sialoglycans on *Leishmania donovani* promastigotes
- Comparison of an rK39 dipstick rapid test with direct agglutination test and splenic aspiration for the diagnosis of kala-azar in Sudan
- Immune haemolytic anaemia due to visceral leishmaniasis in a young child
- The interplay between environmental and host factors during an outbreak of visceral leishmaniasis in eastern Sudan
- Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis
- *Leishmania major*-like antigen for specific and sensitive serodiagnosis of human and canine visceral leishmaniasis
- Long lasting protection against canine kala-azar using the FML-QuilA saponin vaccine in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN)
- Infectivity and virulence of *Leishmania donovani* promastigotes: a role for media, source, and strain of parasite
- Miltefosine Zentaris
- Sero-epidemiological assessment and diagnosis of visceral leishmaniasis in an endemic locality using Fast Agglutination Screening Test (FAST)
- Pediatric visceral leishmaniasis in Albania
- A nested polymerase chain reaction (Ln-PCR) for diagnosing and monitoring *Leishmania infantum* infection in patients co-infected with human immunodeficiency virus
- A nested polymerase chain reaction for diagnosis and follow-up of human visceral leishmaniasis patients using blood samples
- Diagnosis of leishmaniasis in Maltese dogs with the aid of the polymerase chain reaction

- The epidemiology of visceral leishmaniasis in east Africa: hints and molecular revelations
- Molecular epidemiology of *Leishmania infantum* on the island of Majorca: a comparison of phenotypic and genotypic tools
- Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus type 1
- Predicting kala-azar disease manifestations in asymptomatic patients with latent *Leishmania donovani* infection by detection of antibody against recombinant K39 antigen
- Mapping and sequencing of the canine NRAMP1 gene and identification of mutations in leishmaniasis-susceptible dogs
- Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil
- Visceral leishmaniasis associated with human immunodeficiency virus infection (reply)
- Visceral childhood leishmaniasis in Turkey
- Chemotherapy of leishmaniasis
- Imported visceral leishmaniasis: diagnostic dilemmas and comparative analysis of three assays
- Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis
- Visceral leishmaniasis and B fulminant hepatitis association: case report
- Risk of infection with *Leishmania* spp. in the canine population in the Netherlands
- A fast agglutination screening test (FAST) for the detection of anti-*Leishmania* antibodies
- A randomized clinical trial of low dosage combination of pentamidine and allopurinol in the treatment of antimony unresponsive cases of visceral leishmaniasis
- Vitamin A serum level in children with visceral leishmaniasis
- Visceral leishmaniasis in immunocompetent children: diagnostic and epidemiologic value of peripheral leishmania blood culture

- Thirty-six year old male patient with dysphonia refractory to conventional medical treatment
- Role of 67 kDa cell surface laminin binding protein of *Leishmania donovani* in pathogenesis
- Visceral leishmaniasis in Omani children: a review
- The review of imported visceral leishmaniosis in the Czech Republic
- Reactive oxygen intermediates, nitrite and IFN-gamma in Indian visceral leishmaniasis
- Association analysis of HLA-class II and class III gene polymorphisms in the susceptibility to mediterranean visceral leishmaniasis
- Optimisation of an ELISA for the serodiagnosis of visceral leishmaniasis using in vitro derived promastigote antigens
- Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil
- Pediatric visceral leishmaniasis in Austria: diagnostic difficulties in a non-endemic region
- Immunogenicity and safety of autoclaved *Leishmania major* plus BCG vaccine in healthy Sudanese volunteers
- Leishmaniasis diagnosed by liver biopsy: management of two atypical cases
- Non-typhoid *Salmonella* septicemia and visceral leishmaniasis in a renal transplant patient
- Genetic epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis
- The hamster as a model of human visceral leishmaniasis: progressive disease and impaired generation of nitric oxide in the face of a prominent Th1-like cytokine response
- Comparison of various sample preparation methods for PCR diagnosis of visceral leishmaniasis using peripheral blood
- Development and application of 'simple' diagnostic tools for visceral leishmaniasis
- Ethiopian visceral leishmaniasis: generic and proprietary sodium stibogluconate are equivalent; HIV co-infected patients have a poor outcome



- Splenic granulomatous lesions in immunocompetent pediatric patients with visceral leishmaniasis
- Sandfly survey in Nainital and Almora districts of Uttaranchal with particular reference to *Phlebotomus argentipes*, vector of kala-azar
- Kala azar in a case of chronic hepatitis B with cirrhosis of liver
- Short report: detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction on blood samples from dogs with visceral leishmaniasis
- Hemophagocytic syndrome: a rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy
- Investigation of the spread of human visceral leishmaniasis in central Tunisia
- Experimental infection of *Phlebotomus perniciosus* and determination of the natural infection rates of *Leishmania infantum* in dogs
- HIV - *Leishmania infantum* co-infection: humoral and cellular immune responses to the parasite after chemotherapy
- Detection of *Leishmania* in immunocompromised patients using peripheral blood spots on filter paper and the polymerase chain reaction
- Short report: occurrence of *Leishmania donovani* DNA in donated blood from seroreactive Brazilian blood donors
- Clinical manifestations of visceral leishmaniasis associated with HIV infection: a retrospective study of 91 French cases
- Role of CD8<sup>+</sup> T cells in endogenous interleukin-10 secretion associated with visceral leishmaniasis
- Canine visceral leishmaniasis in Sicily
- Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective
- Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol enhances antioxidant reserve of erythrocytes during anemia in visceral leishmaniasis
- The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries
- Role of direct agglutination test (DAT) in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Tunisia
- Miltefosine in a case of visceral leishmaniasis with HIV co-infection; and rising incidence of this disease in India

- Changing trends in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Leishmania-HIV co-infection in India
- Implication of vector characteristics of *Phlebotomus argentipes* in the kala-azar elimination programme in the Indian sub-continent
- Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature
- Leishmaniasis as a Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients: A Literature Review
- Focal spleen lesions in visceral leishmaniasis, a neglected manifestation of a neglected disease: report of three cases and systematic review of literature.
- Recurrent leishmaniasis in kidney transplant recipients: report of 2 cases and systematic review of the literature
- Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis - case report and systematic review
- O uso da escala geográfica na saúde pública: as escalas da leishmaniose visceral
- The use of the geographic scale in health: the scales of visceral leishmaniasis
- Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil

2. Não se referem à leishmaniose visceral:

- Socioepidemiological data on hepatitis delta in a German university clinic - increase in patients from Eastern Europe and the former Soviet Union
- The use of direct agglutination test (DAT) in serological diagnosis of Ethiopian cutaneous leishmaniasis
- Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)
- Progress of medicine threatened by drug resistance
- Dinâmica populacional de cães irrestritos: revisão sistemática da literatura e estudo de campo com capturas, marcações, esterilizações e recapturas
- Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis

- The Epidemiology of Hepatitis D Virus in North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis
- Epidemiology of hepatitis B, C and D in Malawi: systematic review
- Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis
- A meta-analysis of interferon-alpha treatment of hepatitis D virus infection
- Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis
- Sexually acquired hepatitis
- Tegumentary leishmaniasis and coinfections other than HIV
- Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D
- Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis
- Hepatitis B and hepatitis C
- Hepatitis D virus infection in Thailand: HDV genotyping by RT-PCR, RFLP and direct sequencing
- Effect of highly active antiretroviral therapy on the clinical onset of AIDS defined by clinical episodes
- The 1999-2000 avian influenza (H7N1) epidemic in Italy: veterinary and human health implications
- American cutaneous leishmaniasis in domestic dogs: an example of the use of the polymerase chain reaction for mass screening in epidemiological studies
- The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma
- Human immunodeficiency virus, hepatitis B, C and D in Bangladesh's trucking industry: prevalence and risk factors
- Post-kala-azar dermal leishmaniasis in Nepal
- Leishmaniasis in Sudan. Post kala-azar dermal leishmaniasis
- Hepatitis C, B, D, and A: contrasting features and liver function abnormalities in heroin addicts
- Clinical characteristics of the patients with hepatitis B combining hepatitis D infection
- The natural history of hepatitis D virus infection in Illinois state facilities for the developmentally disabled

- Type B and D viral hepatitis: epidemiological changes in Southern Europe
- Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis
- Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects
- Hepatitis B transplantation: special conditions
- Clinical and virologic outcomes of hepatitis B and C viral coinfection after liver transplantation: effect of viral hepatitis D
- The safety and efficacy of miltefosine in the long-term treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis in South Asia - A review and meta-analysis
- Systematic Review into Diagnostics for Post-Kala-Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)
- Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review
- Clinical and Pathological Aspects of Canine Cutaneous Leishmaniasis: A Meta-analysis

## APÊNDICE C – Lista de estudos excluídos após leitura do texto completo

1. Não se referem a diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção e controle de leishmaniose visceral humana ou canina:
  - Systematic review of clinical trials assessing the therapeutic efficacy of visceral leishmaniasis treatments: A first step to assess the feasibility of establishing an individual patient data sharing platform
  - Prevalence estimates of human immunodeficiency virus (HIV) infection among visceral leishmaniasis infected people in Northwest Ethiopia: a systematic review and meta-analysis
  - Geographic distribution and spatial analysis of *Leishmania infantum* infection in domestic and wild animal reservoir hosts of zoonotic visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review
  - Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV- Infected Patients: A Systematic Review
  - Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review
  - Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis
  - Magnitude of visceral leishmaniasis and poor treatment outcome among HIV patients: meta-analysis and systematic review
  - Global status of visceral leishmanial infection among blood donors: A systematic review and meta-analysis
  - Systematic review of biomarkers to monitor therapeutic response in leishmaniasis
  - Is the cat an important reservoir host for visceral leishmaniasis? A systematic review with meta-analysis
  - Health economic evaluations of visceral leishmaniasis treatments: a systematic review
  - Is There an Association Between Exposure to Cats and Occurrence of Visceral Leishmaniasis in Humans and Dogs?
  - Canine visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis

- The impact of leishmaniasis on mental health and psychosocial well-being: A systematic review
- Spatial analysis of leishmaniasis in Brazil: a systematized review
- Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review
- Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review
- Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review
- A systematic review and meta-analysis of the factors associated with *Leishmania infantum* infection in dogs in Brazil
- Climate Change and Spatiotemporal Distributions of Vector-Borne Diseases in Nepal--A Systematic Synthesis of Literature
- Liver injury in visceral leishmaniasis in children: systematic review
- Alteraciones hepáticas en la Leishmaniasis Visceral (Kalazar) en niños: revisión sistemática de la literature
- Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil
- Transmission Dynamics of Visceral Leishmaniasis in the Indian Subcontinent - A Systematic Literature Review
- Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review
- Susceptibility to leishmaniasis is affected by host SLC11A1 gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis
- Prevalence of human visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis
- Leishmaniasis and Trace Element Alterations: a Systematic Review
- Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review
- A Systematic Review of Curcumin and its Derivatives as Valuable Sources of Antileishmanial Agents
- Chitosan-Based Nanomaterials as Valuable Sources of Anti-Leishmanial Agents: A Systematic Review

- The effects of natural disasters on leishmaniases frequency: A global systematic review and meta-analysis
- Gender disparity in cases enrolled in clinical trials of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis