

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

Hospital Materno Infantil de Brasília

Residência em Infectologia Pediátrica

Bruno Feitosa Santos

Tratamento de Leishmaniose Visceral em lactentes
Experiência de Hospital secundário do Distrito Federal

Brasília, DF

2018

SES-DF

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA

Bruno Feitosa Santos

Tratamento de Leishmaniose Visceral em lactentes

Experiência de Hospital secundário do Distrito Federal

Residência médica em Infectologia Pediátrica

Bruno Feitosa Santos

Tratamento de Leishmaniose Visceral em lactentes: Experiência de Hospital secundário do Distrito Federal

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Infectologia Pediátrica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Infectologia Pediátrica sob a orientação da preceptora Dra. Sylvia Maria Leite Freire.

Brasília, DF

2018

Santos, Bruno F.

Tratamento de Leishmaniose visceral em lactentes / Bruno Feitosa Santos.
Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 08/08/2018

30 páginas.

1. Leishmaniose visceral. 2. Antimonial pentavalente. 3. Anfotericina B lipossomal.I.
Bruno Feitosa Santos. II. Sylvia Maria Leite Freire.

Bruno Feitosa Santos

Tratamento de Leishmaniose Visceral em lactentes: Experiência de Hospital secundário do Distrito Federal

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Infectologia Pediátrica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Infectologia Pediátrica sob a orientação da preceptora Dra. Sylvia Maria Leite.

Data de aprovação: ____/____/____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do 2º membro da Banca Examinadora

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

Brasília, DF

2018

DEDICATÓRIA:

A Francinete e Layssa, com sua ajuda em tudo aquilo que foi possível.

A Juliana, que me compreende e impulsiona a cada dia.

A Manuela e Rafael, que cresçam felizes com o amor de sua família, mesmo em tempos conturbados.

AGRADECIMENTOS:

A Dra. Sylvia, Dra Flávia, Dra Liu, Dr. Ricardo, Dr. Jefferson e Dr. Bruno, por seus exemplos de humanismo, seu apoio profissional e pessoal, pelos ensinamentos adquiridos, por seu auxílio para vencer minhas limitações e seguir em aprimoramento. Sem a sua contribuição, minha vida profissional seguramente careceria de substância e possivelmente, de sentido.

Resumo:

A Leishmaniose, doença parasitária que no Brasil é causada por *Leishmania chagasi*, tem importante impacto em termos de morbidade e mortalidade. A forma visceral pode levar o paciente a óbito, se não for corretamente diagnosticada e medicada, podendo apresentar recidiva até um ano após tratada. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o uso de Anfotericina B lipossomal como primeira escolha para o tratamento em crianças menores de um ano pelo mau prognóstico para esta idade. Objetivo: Descrever a experiência do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) no tratamento de lactentes. Material e método: Série de 41 casos internados de outubro de 2009 a dezembro de 2017, incluídos todos os pacientes com até 2 anos de vida e excluídos os pacientes com imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Dezenove casos concluíram tratamento com Antimoniato de Meglumina e 22, com Anfotericina B lipossomal. Conclusões: Na amostra, o Z-Escore de peso para idade não teve impacto prognóstico. Falha ao tratamento, recidiva ou óbito só ocorreram no grupo tratado com Anfotericina. Não houve efeitos adversos com uso do antimônio pentavalente, mesmo em doses mais elevadas ou duração mais prolongada de tratamento.

Abstract:

Leishmaniasis, which is a parasitic disease, in Brazil caused by *Leishmania chagasi*, has an important significance in terms of morbidity and mortality. The visceral form may lead patients to death if clinicians do not diagnose and treat this correctly and relapse can occur until one year after treatment. Brazilian Ministry of Health recommends Liposomal Amphotericin B as first choice drug to children under 1 year old, due to the worse prognosis in this age group. Objective: To describe the treatment experience from Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) in infants. Methods and materials: Series of cases admitted from October 2009 to December 2017 included all infants who had received medications in this institution and excluded concomitant both acquired and primary immuno deficiencies. 19cases concluded treatment with meglumine antimoniate and 22 cases received Liposomal Amphotericin B. Conclusions: Weight to age Z-score had no significance to prognosis. Failure to treatment, relapse or death, all of them occurred only in cases treated with Amphotericin. Patients treated with Antimoniate did not have any adverse effects due to this drug, even when higher dose or enlarged duration of treatment was chosen.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	1
2. OBJETIVOS -----	7
3. MATERIAL E MÉTODO -----	8
4. ANÁLISE DOS DADOS -----	9
4.1. DADOS GERAIS DA AMOSTRA-----	
-- 9	
4.2. CASOS TRATADOS COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE-----	
- 11	
4.2.1. RECIDIVA AO ANTIMONIAL PENTAVALENTE -----	13
4.3.CASOS TRATADOS COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL -----	14
4.3.1. RECIDIVA PÓS-TRATAMENTO COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL -----	17
4.4. DESCRIÇÃO DOS ÓBITOS -----	18
4.5. OUTROS DADOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA RELACIONADOS AO MOTIVO DE INTERNAÇÃO -----	
-- 19	
5. DISCUSSÃO -----	
21	
6. CONCLUSÕES-----	25
7. REFERÊNCIAS -----	26

1.INTRODUÇÃO

Leishmaniose é uma doença infecto parasitária provocada por várias espécies de protozoário do gênero *Leishmania*, sendo as duas espécies causadoras de Leishmaniose visceral (LV) a *Leishmania donovani* (que ocorre no leste da África e no Sul da Ásia) e a *L. infantum* (ou *L.chagasi* - já se sabe que estas últimas tratam-se do mesmo parasita), que acomete a população da região do Mediterrâneo incluindo Espanha, França e Grécia, do Oriente Médio, principalmente no Afeganistão, Irã, Paquistão e no Brasil. Casos esporádicos já foram relatados na região central da Ásia, na China, no México, e na América Central^{1,2}. Transmitida por mosquitos do gênero *Lutzomyia* e *Phlebotomus*, sendo originalmente uma zoonose e tendo o homem como seu hospedeiro acidental, à exceção de determinadas regiões da Índia¹. No Brasil, de acordo ao último informe do Ministério da Saúde divulgado em 2015, foram notificados em nosso país, de 1980 a 2014, mais de 3453 casos da doença, mais de 50% deles na região Nordeste. O que nos mostra a importância da faixa etária pediátrica na epidemiologia da doença, segundo este estudo, é o fato de que 42,6% de todos os casos hajam ocorrido em pacientes de zero a nove anos de idade. Além disso, o sexo masculino predominou em todas as faixas etárias³. A letalidade da doença no Brasil (considerando todas as idades) no ano de 2014, foi de 6,9%. No que se refere a óbitos e letalidade por faixa etária nos anos de 2005 a 2014, as crianças menores de um ano demonstraram índice de letalidade em torno de 10%, com taxa inferior a 5% entre um a quatro anos^{4,5}. Em 2017, o Distrito Federal teve 57 casos confirmados de Leishmaniose visceral⁶, a faixa etária de 0 a 9 anos totalizou 45.7% dos casos, a letalidade geral (no DF) para o ano foi de 3.5%, com uma taxa de 6.7% para o Hospital Materno Infantil de Brasília (Figura 1). Vale ressaltar que para análise estatística do Sistema de Vigilância em Saúde, os casos são notificados pelo hospital de entrada e nem sempre concluem seu tratamento naquela unidade. Muitos dos atendidos no HMIB são referenciados de outros pontos da rede de assistência. O total de casos confirmados da doença, para o DF, foi de 53 em 2016 e de 39 em 2015^{7,8}.

A letalidade da doença pode ser analisada na figura 1:

Figura 1: Letalidade da Leishmaniose visceral para o ano de 2017. Fontes: SINANNET, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, SES- DF. Dados atualizados em 31/12/2017 (semana epidemiológica 01 a 52 de 2017).

Unidade de Atendimento	Casos confirmados			
	Nº	Óbito	Letalidade (%)	UF infecção
Hospital de Base do DF	10	1	10	MG
Hospital Universitário de Brasília	7	-	-	-
Hospital Regional da Asa Norte	3	-	-	-
Hospital Materno Infantil de Brasília	15	1	6,7	BA
Hospital Regional de Sobradinho	2	-	-	-
Hospital Regional de Planaltina	2	-	-	-
Hospital Regional do Paranoá	3	-	-	-
Hospital Regional do Gama	1	-	-	-
Hospital Regional de Brazlândia	1	-	-	-
Hospital Regional de Taguatinga	10	-	-	-
Hospital Regional de Ceilândia	1	-	-	-
Hospital Regional de Santa Maria	1	-	-	-
Hospital Maria Auxiliadora	1	-	-	-
Total	57	2	3,5	

No corpo humano, a *Leishmania* invade o sistema mononuclear, podendo causar 2 formas principais de infecção: a forma Tegumentar, com acometimento de pele e/ou mucosas e a forma Visceral, com o acometimento de órgãos profundos^{1,9}.

Há 3 características importantes que terão relação com a patogenia deste agravo: o fato de macrófagos teciduais permitirem a multiplicação do parasita; a resposta imuno inflamatória do hospedeiro; a infecção tecidual permanente⁹. Com a forma promastigota alcançando a corrente sanguínea e as Amastigotas sendo fagocitadas, é desencadeada uma resposta dependente de resposta inata e também uma resposta adquirida (antígeno específica). Seguem-se padrões de resposta celular do tipo Th1, com protagonismo de Células CD4 e produção de fatores inflamatórios tais como Interleucina 12 (IL-12), interferon gama e Fator de Necrose Tumoral (TNF, na sigla em inglês); há uma coexistência com o padrão Th2, em que este último parece exercer ação de “downregulation” (inativando macrófagos) regulado por Interleucinas como a IL-10¹⁰, já estudada de maneira mais aprofundada em modelo experimental animal em que se comprovou seu importante papel na resposta à Leishmaniose¹¹.

A infiltração dos Protozoários na medula óssea prejudica tanto a eritropoiese quanto ao desenvolvimento da linhagem granulocítica levando a anemia severa e granulocitopenia. A redução de maturação medular e destruição periférica levarão à plaquetopenia comumente apresentada^{9,10}. O baço geralmente está muito aumentado de volume e congestionado com marcada hiperplasia reticuloendotelial, atrofia paracortical, zonas de infarto e fibrose. O fígado mostra hiperplasia e infecção de células de Kupffer, degeneração gordurosa, granulomas focais e fibrose, o que está relacionado tanto à hipoalbuminemia como à redução da protrombina e a submucosa intestinal encontra-se infiltrada especialmente em torno das placas de Peyer, podendo causar diarreia¹⁰.

Há frequentemente o relato de tosse persistente durante o curso da doença, nem sempre relacionado à presença de Broncopneumonia. No pulmão, encontra-se como achado histopatológico comum a presença de Pneumonite intersticial, o que justifica o quadro de tosse persistente pelos doentes e que só desaparece com a cura. Nefrite intersticial com o infiltrado inflamatório semelhante ao encontrado nos pulmões é achado frequente¹⁰. Os parasitas também podem ser encontrados nas adrenais, músculo cardíaco, meninges e glândulas parótidas¹.

O espectro clínico da doença pode ser observado, dentro de uma gama de manifestações, desde a forma subclínica ao Calazar estabelecido com toda sua sintomatologia. Quando ocorre esta última, costuma ter um início insidioso o que dificulta a percepção das manifestações clínicas tanto por parte de adultos como dos acompanhantes, no caso de crianças. Seus principais sinais e sintomas são expressos por febre, astenia (ou irritabilidade em crianças), sudorese noturna, anorexia e perda de peso, sendo estes sintomas comumente observados na prática clínica. Crianças também podem apresentar-se com diarreia e retardo do crescimento. Pode haver relato de tosse seca ou pouco produtiva. É comum a característica irregular da febre, com intervalos afebris de 7 até 15 dias¹⁰.

Ao exame físico, encontram-se Hepatomegalia, Esplenomegalia de grande monta, Anemia severa, suscetibilidade a infecções secundárias, sangramento (este último ocorrendo por trombocitopenia ou disfunção hepática com distúrbio de coagulação), todas as condições anteriormente expostas podendo ser causas de óbito.

Nos exames complementares, são marcas importantes da doença a pancitopenia, achados compatíveis com disfunção das vísceras afetadas (elevação de transaminases, anormalidades do coagulograma, insuficiência renal) e a inversão da relação Albumina-Globulina.

O diagnóstico de Leishmaniose visceral pode ser realizado com base em dados clínicos/ epidemiológicos, existindo, entretanto, exames confirmatórios mais acurados. O Aspirado de medula óssea é considerado o exame padrão-ouro, apesar de menos utilizado em nossa prática, com uma relação custo-benefício desfavorável, pois é um método com risco importante para o paciente e taxa de sensibilidade relativamente baixa (variando de 97 a 55%) em comparação ao aspirado esplênico (> 95%)^{12,13,14}. A sorologia por técnica de Imunofluorescência indireta alcança sensibilidade de 88 a 92% com especificidade um pouco mais baixa, em torno de 83 a 88%¹⁴. O teste rápido por técnica de imunocromatografia usado em nossa realidade é o IT- LEISH (Bio-Radlaboratories, EUA), com performance significativamente superior (sensibilidade e especificidade de 92-93% e 92-98% respectivamente) e vantagem de poder ser realizado tanto por amostra de soro como pesquisa no sangue capilar, com interpretação em torno de 30 minutos. Há outros métodos como o diagnóstico por meio de reação em cadeia da polimerase, com alta sensibilidade e especificidade (93.1 e 95.6%)¹⁵, podendo, entretanto, apresentar especificidade de 63.3% em alguns trabalhos¹⁶, além de ser restrita a centros de estudo.

As drogas utilizadas tradicionalmente para o tratamento da forma visceral da doença empregadas em nosso meio são o Antimoniato de Meglumina (conhecido pelo nome comercial de Glucantime®) e as formulações da Anfotericina B (deoxicolato e lipossomal). O Antimoniato é considerado de primeira escolha e é desaconselhado, segundo o Ministério da

Saúde, em pacientes menores de um ano, sendo contraindicado nos casos de insuficiência renal ou hepática ¹⁷.

A Anfotericina B lipossomal tem sido amplamente utilizada na faixa pediátrica especialmente vulnerável a desfechos desfavoráveis (lactentes menores de um ano). O antimônio pentavalente sempre foi considerado droga mais eficaz no tratamento para a Leishmaniose, assim permanecendo até meados dos anos 90, quando surgiram outras alternativas ao tratamento, como as novas composições lipídicas da Anfotericina B, a Paramomicina (Aminoglicosídeo com ação Leishmanicida) e da síntese da medicação chamada Miltefosina¹⁰. A maior parte das publicações é relacionada ao uso dessas duas últimas no tratamento de *L. donovani* e as mais recentes têm mostrado progressiva tendência à resistência, quando utilizadas de forma isolada, com falha ao tratamento, que já se estende à *Leishmaniainfantum*¹⁸, fazendo com que seu uso seja mais disseminado em países da África e Ásia, em que são evidentes as limitações econômicas e a emergência de cepas resistentes aos Antimoniais ^{19,20,21}. A Paromomicina não tem sido usada em pediatria devido a efeitos adversos (nefro/ ototoxicidade e efeitos sobre o crescimento ósseo para cursos de tratamento prolongado), além de provocar intolerância gastrointestinal importante. A Miltefosina não está liberada para uso em pacientes com peso inferior a 30 Kg.

O mecanismo de ação dos Antimoniais ainda não foi amplamente elucidado, entretanto, admite-se que a medicação possua ação Leishmanicida dentro dos macrófagos. A ação nas formas amastigotas do organismo parece ocorrer por inibição da glicólise e da oxidação de ácidos graxos no metabolismo do parasita. Devido a seu efeito residual por excreção lenta, por volta do 12º dia de administração a medicação atinge seu nível máximo nos tecidos, podendo levar a efeitos no organismo humano, como a toxicidade cardíaca (alterações da repolarização com achatamento, inversão da onda T, aumento do intervalo QT ou outras alterações do ritmo cardíaco)⁹. Contudo, estes efeitos são mais descritos em adultos, com poucos relatos em pediatria. Estão disponíveis no mundo, 2 tipos de sais de Antimônio: o Antimoniato de N-Metilmeeglumina e o Estibogluconato de Sódio, sendo o primeiro, utilizado em nosso país.

A Sociedade Americana de doenças infecciosas (IDSA), em seu último Guideline publicado em 2016 ²², recomenda que os casos sintomáticos de Leishmaniose sejam tratados com Anfotericina B lipossomal. Vale salientar que os sais de Amônio não são liberados pela Agência Norte-Americana de Alimentos e Medicamentos (FoodandDrugAgency, ou FDA na sigla em inglês), encontrando-se disponíveis unicamente por meio de programas especiais para beneficiários de Assistência militar ou outros programas de acesso especial, no Canadá. Entretanto a IDSA abre a possibilidade de que pacientes sejam tratados com o antimônio pentavalente em localidades onde o percentual das espécies de *Leishmania* resistentes a este tipo de medicação seja inferior a 10%. A descrição de tal taxa não encontra relato na literatura consultada que fosse voltada à realidade brasileira, com ampla e frequente descrição de resistência em países como a Índia, outros países da Ásia e África ^{23,24,25}.

Na prática do Hospital Materno Infantil de Brasília com o tratamento de Leishmaniose visceral, os pacientes tendem a apresentar boa tolerância ao tratamento com Antimoniato, na maioria das vezes sem repercussão orgânica provocada pelo medicamento.

A Leishmaniose pode apresentar recidiva em até um ano após o tratamento, motivo pelo qual após tratados, os pacientes do Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) têm retornos agendados após 1, 3, 6 e 12 meses, antes da Alta definitiva. A possibilidade de reativação de doença previamente tratada pode ocorrer por nova exposição à transmissão em área endêmica, ou associada a imunodeficiências adquiridas que interfiram na função de células TCD4+, como o HIV ou tratamento imunossupressor, assim como a imunodeficiências primárias sem diagnóstico prévio. As faixas etárias mais vulneráveis são a menor de 10 anos, especialmente os menores de 5 anos, além de maiores de 50 anos^{26,27}.

2. OBJETIVOS DO ESTUDO:

2.1. OBJETIVO PRIMARIO:

Descrever a experiência do Hospital Materno Infantil no tratamento de Leishmaniose visceral para pacientes com até 2 anos de vida.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Descrever as características sócio-demográficas da população-alvo do estudo;
2. Conhecer o comportamento da doença, medicamentos utilizados, o desfecho durante e após tratamento instituído no grupo estudado;
3. Identificar possíveis fatores relacionados a desfechos desfavoráveis na faixa etária estudada.

3.MATERIAL E MÉTODO:

O primeiro passo para a identificação dos casos dá-se pelo preenchimento da ficha de notificação de cada caso compatível com a suspeita clínica de Leishmaniose Visceral, o que é realizado pelo próprio Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica (NHEP) do hospital. Os casos posteriormente alimentam o banco de dados do SINAN-NET.

Nesta Série de casos, foram incluídos 38 casos que corresponderam a um primeiro tratamento (definidos como casos novos) e 3 tratamentos de recidivas (pós-tratamento anterior e Alta hospitalar), todos os casos foram notificados no período de outubro de 2009 a dezembro de 2017, tratados no Hospital Materno Infantil de Brasília. Foi considerado critério de inclusão idade menor ou igual a 24 meses ao início do tratamento. Foram excluídos os casos concomitantes a imunodeficiência congênita ou adquirida e pacientes cujo registro médico não houvesse sido encontrado.

Os dados foram obtidos após aprovação tanto do CEP-FEPCS como do NHEP do Hospital Materno Infantil. As fontes utilizadas para coleta dos mesmos foram a ficha de notificação, o SINANNET e o prontuário do paciente disponível em sua forma eletrônica.

Foram então incluídos os seguintes dados: estado nutricional no momento da internação por meio do Escore de peso para a idade (gráfico da OMS) a partir de dados extraídos do registro clínico; medicação de primeira e segunda escolha para o tratamento; resposta à(s) droga(s) utilizada(s); indicação de troca no esquema quando ocorrido; dose diária e dose cumulativa por quilograma de peso; padrões hematimétricos à entrada (contagem de Hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas); presença de distúrbios da coagulação; causa imediata do óbito; intercorrências clínicas relacionadas ao diagnóstico principal da internação e recidiva da doença no prazo de até um ano após o tratamento. A ocorrência de recidiva foi definida através de parâmetros clínico-laboratoriais.

Para avaliação dos casos, preferiu-se dividi-los de acordo ao antimicrobiano recebido. Foram analisadas as indicações clínicas e seus respectivos desfechos.

A amostra é composta por 38 pacientes e 41 casos em que foi necessário o tratamento. Isto se deve ao fato de ter ocorrido recidiva em três deles, cujas reinternações foram contabilizadas como outros casos sendo definidos, para melhor apresentação dos dados, como -R (recidiva relacionada a determinado caso anteriormente tratado).

4. ANÁLISE DOS DADOS:

4.1. DADOS GERAIS DA AMOSTRA:

Dentre as 38 crianças com idade até 2 anos que receberam medicação leishmanicida, houve 3 recidivas, totalizando 41 casos em que foi necessário o tratamento. Quanto à composição de pacientes de acordo ao sexo, 22 (57%) eram do sexo masculino e 16 (42%) do sexo feminino, o que vai de encontro à epidemiologia da doença em âmbito nacional⁵.

A idade dos casos variou de 4 meses a 21 meses, com uma idade média de 12 meses.

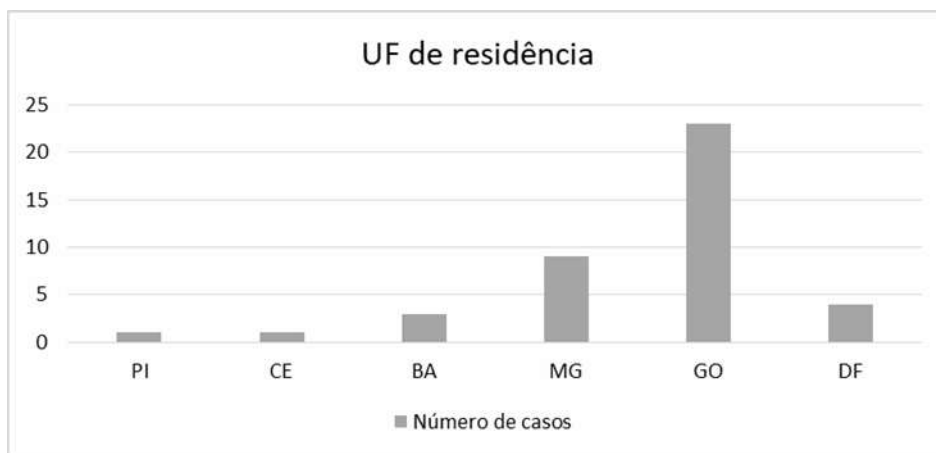
No que se refere aos parâmetros hematimétricos à entrada no hospital, a Hemoglobina variou de 4 a 10 g/ dL, com mediana de 6,8 g/ dL. A contagem de leucócitos variou de 440 a 10400 células/ mm³, com mediana de 3700. O número de neutrófilos variou de 126 a 4100 células/ mm³, com mediana de 1000 células e a contagem de plaquetas variou de 17.000 a 189.000, com mediana de 68.000 células/ mm³.

Quatro casos (9,7%) apresentaram baixo peso para a idade ($-2 < Z \text{ escore} > -3$) no momento da admissão, nenhum tinha muito baixo peso para a idade ($Z < -3$), 2 casos não tiveram informação de peso no prontuário médico (4,9%), 2 (4,9%) tinham peso elevado para a idade ($Z \text{ escore} > +2$ e $< +3$). Os demais 35 (80,5%) eram eutróficos ($< +2 Z \text{ escore} > -2$) do ponto de vista de peso para idade.

Na distribuição dos casos por unidade da federação brasileira, 1 era residente do Piauí, 1 procedente do Ceará, 3 pacientes (2 casos novos e 1 recidiva) eram residentes do estado da

Bahia, 9 casos eram provenientes de Minas Gerais, 23 (21 casos novos e 2 recidivas) de Goiás e 4 residiam no Distrito Federal. (Gráfico 1).

Gráfico 1: Casos confirmados e Unidade Federativa de residência:



Todas as crianças internadas receberam como opções medicamentosas, Antimoniato de N- Metilmeglumina ou Anfotericina B lipossomal.

Houve 06 registros de falha medicamentosa, todas elas ocorreram com a formulação de Anfotericina utilizada no Serviço, 4 delas evoluindo a óbito e as outras 2 apresentando boa resposta à medicação de segunda escolha (Antimoniato).

Na amostragem total houve 4 óbitos (com letalidade de 10,5% para o período) e 3 recidivas; todos estes 7 casos concluíram ou estavam em tratamento com Anfotericina B lipossomal.

A recidiva do caso 10 foi tratada novamente com Anfotericina B; a recidiva do caso 6 foi inicialmente tratada com a mesma medicação, sendo necessária troca para o antimônio por reação à infusão. No tratamento da recidiva do caso 14, optou-se por prescrever a Meglumina como primeira opção desde a reinternação.

4.2. CASOS TRATADOS COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE:

26 casos do total da amostra receberam o Antimonial como primeira opção (tabela 1). Entre estes, a maioria (15 casos) terminou por receber a dose total, de 400 mg/ Kg, recomendada para o tratamento, ou uma dose próxima a esta. 4 pacientes receberam dose total mais elevada do sal de Antimônio, (casos nº 24, 33, recidiva do paciente 6 e recidiva do paciente 14), seja por pequenas variações na dose diária ou por tratar-se de segundo tratamento. O uso do Antimoniato como medicação de segunda escolha deu-se em 3 situações: Em 2 pacientes nos quais houve falha ao tratamento com Anfotericina após dose adequada desta última citada (isto se deu nos casos 2 e 4) e na recidiva do caso 6 em que houve reação importante à infusão da Anfotericina, com interrupção da mesma. Outros detalhes das falhas medicamentosas serão abordados mais adiante.

Para os pacientes que não chegaram a concluir tratamento segundo o que é preconizado, (7 casos) isto se deveu por troca na classe do medicamento devido a Toxicidade hepática. Dentre eles, um não evoluiu para a insuficiência de fato, apresentando, entretanto, elevação importante de transaminases (caso 36). Os demais 6 (casos 12, 15, 20, 21, 23 e 30) apresentaram Insuficiência Hepática e conseguinte distúrbio da coagulação, 2 com manifestação clínica (os casos 15 e 20, que foram a óbito no decorrer da internação) e 4 apresentando somente anormalidade laboratorial. Os cursos de tratamento antes da necessidade de troca, tiveram duração mínima de 2 e máxima de 7 dias, com mediana de 4 dias. Todos receberam como segunda opção, Anfotericina B lipossomal e o tratamento com essa segunda escolha será descrita no devido momento.

Todos os casos tratados com Antimoniato estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Doses do tratamento com Antimoniato de N-Metil-Meglumina: (Os casos identificados com "-R" tratam-se de recidivas de pacientes previamente tratados com boa resposta clínico-laboratorial).

CASO	Dose em mg/ Kg/ dia	Nº de doses	Dose total do tratamento em mg/ Kg	Observações
caso 21	20	2	40	*
caso 20	20	3	60	* †
caso 12	20	4	80	*
caso 23	20	4	80	*
caso 36	20	4	80	**
caso 30	20	6	120	*
caso 15	20	7	140	* †
caso 1	20	20	400	
caso 7	20	20	400	
caso 13	20	20	400	

caso 19	20	20	400	
caso 22	20	20	400	
caso 25	20	20	400	
caso 27	20	20	400	
caso 29	20	20	400	
caso 31	20	20	400	***
caso 32	21.6	20	400	
caso 34	20	20	400	
caso 37	20	20	400	
caso 2	20	20	400	Δ
caso 4	20	20	400	Δ
caso 35	19.4	21	407,4	
caso 24	20	21	420	
caso 14-R	20	29	580	
caso 6- R	20	30	600	
caso 33	22	30	660	¶
Interromperam tratamento			7	
Concluíram tratamento			19	
Total			26	

*: Medicação substituída por insuficiência hepática, renal ou ambas; **: Medicamento suspenso por toxicidade hepática; ***: O caso apresentou níveis de transaminases superiores a 1000 UI/ L, com normalização posterior e o tratamento foi mantido; ¶: Havia sido internado em outro Serviço e recebido 6 dias de Glucantime (16 mg/ Kg/ dia). Δ: Droga de 2ª escolha após falha à Anfotericina B lipossomal; †: Os pacientes viriam a Óbito no decorrer da internação.

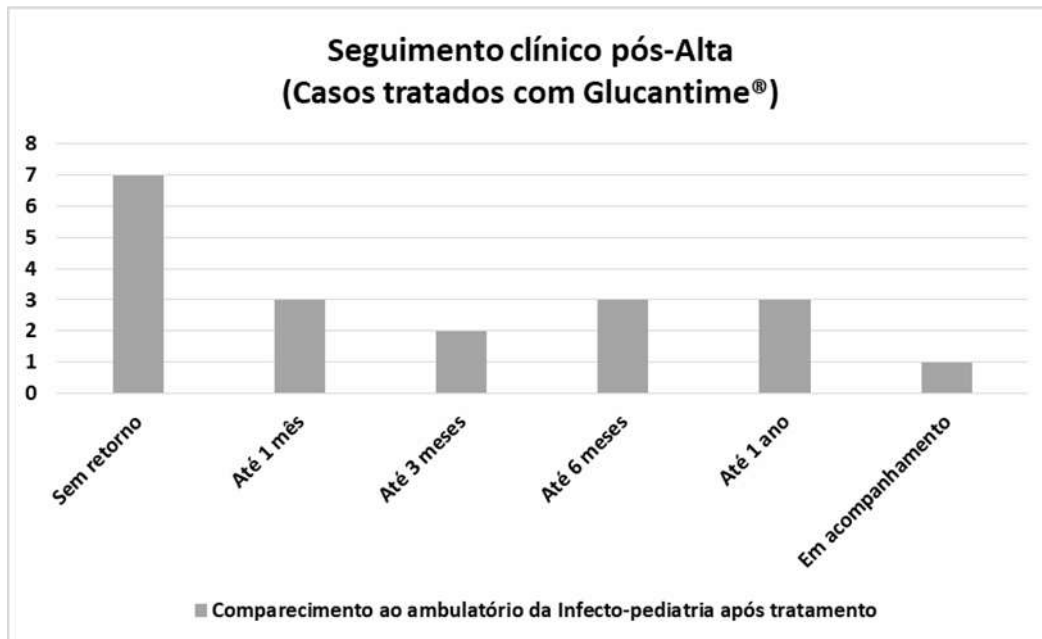
Em nenhum dos pacientes tratados com Meglumina, nessa amostra, houve constatação de falha ao antimonial pentavalente.

Se analisarmos os pacientes que receberam doses mais elevadas, constata-se que não apresentaram toxicidade hepática, renal ou cardíaca que pudesse ser atribuída ao medicamento. Não apresentaram maiores intercorrências exceto pelo caso 24 (recebeu um total 420 mg/ Kg), que cursou com Pneumonia no 17º dia do Antimonial (sem relação com a droga). Os casos com dose habitual para o tratamento não evoluíram com intercorrências clínicas de maior importância (os casos 13 e 22 apresentaram sibilância no decorrer da internação), com duas exceções: O caso 1 apresentou quadro de Insuficiência cardíaca congestiva desde a entrada, estabilizada, porém não resolvida até o fim da internação, apresentando hipocalemia grave pelo uso de Furosemida e necessidade de doses do Antimonial em dias alternados a partir do 17º dia de tratamento sem justificativa clara no prontuário clínico (a mudança no esquema de administração provavelmente tenha sido por risco de agravamento do quadro cardíaco). O caso 31 apresentou elevados níveis de transaminases (TGO de 1677 e TGP de 1099), sem repercussão clínica ou insuficiência do órgão evoluindo, dias após, com redução gradativa das enzimas hepáticas e posterior normalização. Não foi necessária mudança na classe do medicamento ou em sua posologia.

4.2.1. RECIDIVA AO ANTIMONIAL PENTAVALENTE:

Na análise pós-Alta dos 19 pacientes tratados com o Antimoniato de N-Metil-Meglumina que receberam o curso de tratamento completo, o que na prática do HMIB corresponde à quantidade mínima de 20mg/ Kg/ dia por 20 dias, 7 casos (36,8%) não retornaram ao ambulatório de Infectologia Pediátrica do hospital após concluído o tratamento (gráfico 2), três casos (casos 13, 31 e recidiva do caso 6) não apresentaram recidiva após um mês de tratamento, porém não retornaram após esta data para acompanhamento. Dois casos (caso 4 e recidiva do caso 14) não tiveram reativação de doença após 3 meses de tratada, não retornando após este período. Três casos (casos 2, 19 e 27) abandonaram o seguimento ambulatorial após 6 meses e o caso 34 ainda está em seguimento pela Infectologia do HMIB antes da Alta definitiva. O objetivo de afastar a possibilidade de recidiva da doença no prazo de até um ano após tratamento só pôde ser alcançado em 3 casos (caso 32, 33 e 37), ou seja, em 15,8% das ocorrências. Quanto aos demais tratados com Glucantime® (81,2%), não foi possível afastar com exatidão a existência de recidiva após 12 meses da doença. Inferir que provavelmente não houve recidiva, pois as crianças teriam retornado ao Serviço onde foram tratadas (tanto pela experiência prévia com o paciente como por tratar-se de Centro de Referência na região Centro-Oeste para Leishmaniose em população pediátrica) seria plausível, porém mera conjectura dada a taxa de abandono do seguimento clínico nos meses que sucedem a Alta hospitalar.

Gráfico 2: Seguimento ambulatorial pós-Alta para pacientes tratados com Antimoniato:



4.3. CASOS TRATADOS COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL:

De um total de 25 casos que receberam inicialmente Anfotericina B, 1 teve tratamento interrompido por reação de hipersensibilidade. Em 18 casos, a droga foi utilizada como primeira escolha. 7 pacientes a receberam como segunda opção após início do tratamento com antimonial pentavalente. (Tabela 2).

A maioria dos casos (11 - 61,1% dos tratados com esta droga) recebeu a dose total de 20 mg/ Kg e 5 casos receberam dose mais elevada do que aquela normalmente utilizada no Serviço (casos nº 9, 16, 26, 28 e 38), com doses entre 22 a 30 mg/ Kg. Dentre os 3 casos com dose abaixo do que é preconizado, a interrupção brusca do tratamento se deu por reação à infusão da droga, ou por óbito subsequente a falha terapêutica. O caso 3, que viria a óbito na primeira semana de internação, terminou recebendo dose de 3,5 mg/ Kg/ dia por 5 dias, o que totalizou 17,5 mg/ Kg para este paciente. Não ficou explícito no registro médico se o mesmo ainda receberia doses adjuvantes (veio a óbito após 7 dias da internação). Praticamente todos os que receberam tratamento completo (22 casos), o fizeram por tempo mínimo de 5 dias. Em somente uma ocasião, o tempo foi de 4 dias, entretanto a dose total foi próxima ao preconizado no Serviço.

Tabela 2: Tratamento com Anfotericina B lipossomal:

CASO	Dose em mg/ Kg/ dia	Nº de doses	Dose total do tratamento em mg/ Kg	Observações
caso 6- R	5	2		**
caso 20	3.3- 1D + 5.5- 2D.	3	14,3	*** †
caso 3	3,5	5	17,5	†
caso 23	4.7	4	18,8	
caso 2	4	5	20	Δ
caso 4	4	5	20	Δ
caso 5	4	5	20	
caso 6	4	5	20	
caso 8	4	5	20	
caso 10	4	5	20	
caso 10-R	4	5	20	
caso 11	4	5	20	
caso 14	4	5	20	
caso 17	4	5	20	
caso 18	2.8 -6 dias + 3.5-1dia	7	20	*
caso 30	4	5	20	
caso 36	4	5	20	
caso 12	4.3	5	21,5	
caso 9	5.5	4	22	
caso 38	4.6	5	23	
caso 21	4.7	5	23,5	
caso 28	5	5	25	
caso 15	5	5	25	†

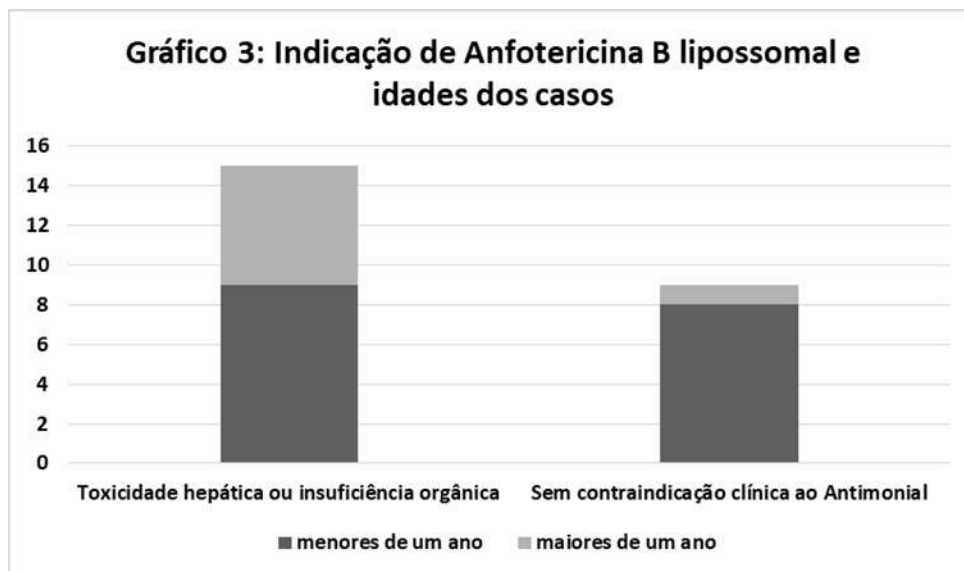
caso 16	4.4- 2D. E 5-4D.	6	28,8	
caso 26	5	6	30	†
Casos com tratamento incompleto			3	
Casos com tratamento completo			22	
Falhas			6	
Recidivas			3	
Óbitos			4	

*: *Esquema de tratamento prescrito em outro Serviço*; **: *Interrompido por reação à medicação*; ***: *Iniciou tratamento com antimonial*; †: *Falha e óbito*; Δ: *Falha, retratado com Glucantime®*.

Com relação à indicação da Anfotericina B, 16 casos tiveram indicação dessa droga como primeira opção por apresentarem, desde a entrada, quadros de insuficiência hepática, renal ou ambas. Nove casos receberam a medicação sem que houvesse complicações orgânicas que contraindicassem o uso de antimonial pentavalente (tabela 3). Em 8 destes últimos, a escolha se deu devido à idade menor de um ano e somente a recidiva do caso 10 tinha idade superior a 12 meses (gráfico 3).

Tabela 3: Indicação de Anfotericina B lipossomal:

Toxicidade hepática ou insuficiência orgânica	Sem contraindicação clínica ao Antimonial pentavalente
caso 3	caso 2
caso 5	caso 4
caso 8	caso 6
caso 11	caso 6- R
caso 16	caso 9
caso 18	caso 10
caso 26	caso 10-R
caso 28	caso 14
caso 38	caso 17
caso 12	
caso 15	
caso 20	
caso 21	
caso 23	
caso 30	
caso 36	
	TOTAL
16	9

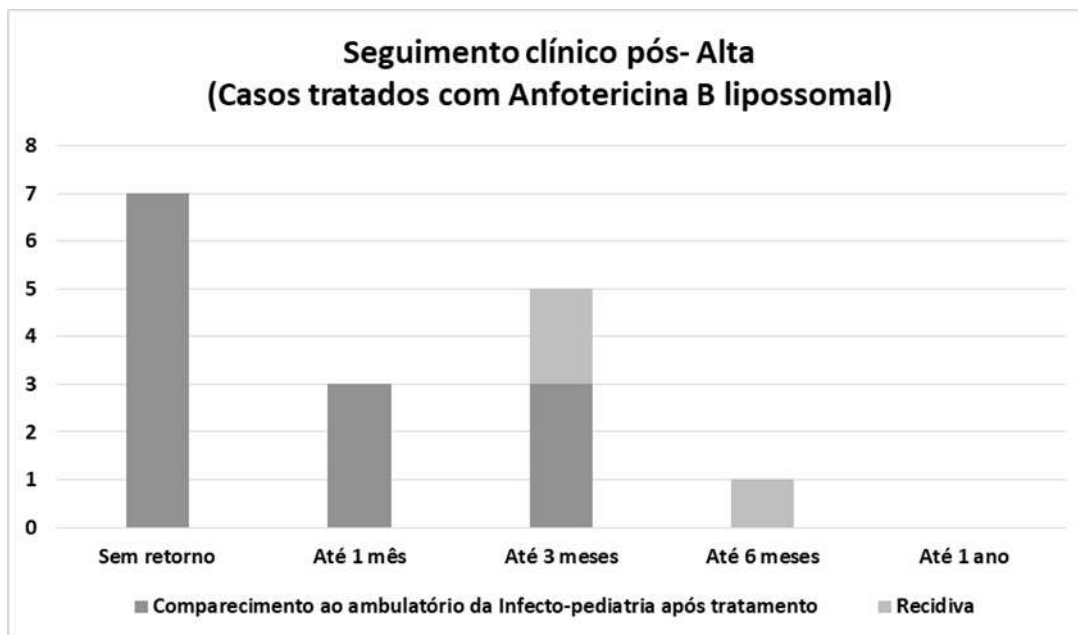


Quanto à ocorrência de falha medicamentosa, isto se deu em 6 casos. Dois deles (casos 2 e 4) receberam Glucantime como medicação de segunda linha e mostraram boa resposta. Os outros 4 pacientes nos quais houve falha (casos 3, 15, 20 e 26), apresentaram complicações importantes logo à entrada, com Insuficiência hepática e renal, distúrbio de coagulação ou Insuficiência cardíaca, evoluindo a óbito.

4.3.1. RECIDIVA PÓS-TRATAMENTO COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL:

Dos casos que concluíram o tratamento preconizado no Serviço (gráfico 4), 7 não chegaram a retornar ao ambulatório da Infectologia pediátrica, 3 mantiveram-se sem recidiva até 1 mês, perdendo seguimento após esse período, 5 retornaram até a consulta de 3 meses, 2 deles apresentando recidiva neste momento do acompanhamento ambulatorial. Um paciente apresentou recidiva entre 3 a 6 meses da Alta (precisou ser retratado após 5 meses) e no período entre 6 meses a um ano, todos já haviam abandonado o seguimento clínico.

Gráfico 4:



4.4. DESCRIÇÃO DOS ÓBITOS:

No período relatado para o Estudo, houve 4 óbitos. Todos em crianças menores de um ano (4, 8, 9 e 11 meses de vida), eutróficos do ponto de vista nutricional ($+2 < Z \text{ escore} > -2$). Os pacientes concluíram tratamento com Anfotericina B Lipossomal; 2 receberam a droga já como primeira escolha (casos 3 e 26). Para os outros 2 chegou a ser iniciado tratamento com o antimonial pentavalente, suspenso por Insuficiência Hepática (complicação apresentada por todos os casos com desfecho fatal), dois deles com importante manifestação clínica de distúrbio da coagulação.

O caso 3, então com 4 meses de vida, recebeu dose acumulada de 17,5 mg/ Kg (3,5 mg/ Kg/ dia, por 5 dias), deu entrada com hemoglobina de 6,6 g/ dL, em anasarca, com insuficiência hepática e tratamento de suporte realizado (infusão de Vitamina K), porém apresentou importante hemorragia digestiva. Apresentou quadro neurológico abrupto com convulsões e sinais focais sem que houvesse tempo hábil para identificação ou afastamento de evento vascular cerebral por Tomografia computadorizada. Já à entrada, foi constatada disfunção de múltiplos órgãos, com insuficiência respiratória, necessidade de intubação orotraqueal, insuficiência renal com necessidade de diálise. O paciente foi a óbito após 7 dias de internação.

O caso 15, com 9 meses de idade, ($0 < Z \text{ escore} > -2$) chegou a receber antimonial por 7 dias, precisando de troca para Anfotericina B lipossomal por insuficiência hepática. Terminou por receber dose acumulada de 25 mg/ kg (fora tratado por 5 dias). Deu entrada com contagem de hemoglobina de 5,5 g/ dL, a princípio não neutropênico (com contagem

absoluta de 2520 células), porém leucopênico (1700 leucócitos), não apresentou insuficiência renal e veio a óbito por insuficiência cardíaca congestiva e Edema Agudo de Pulmão.

O caso 20, com 11 meses de vida à entrada, Z escore = 0, chegou a nosso Serviço com hemoglobina = 4 g/ dL, neutropenia grave (459 células), não apresentou insuficiência renal. Chegou a ser tratado com Glucantime por 3 dias, sendo necessária a troca por Toxicidade hepática. A seguir, recebeu dose de 3,3 mg/ Kg/ dia de Anfotericina B lipossomal, corrigida para dose de 5,5 mg/ Kg/ dia no 2º dia de tratamento, do qual recebeu somente 2 doses, evoluindo a óbito após o 6º dia da internação por complicações derivadas da insuficiência hepática. Anormalidade digna de nota foi também o fato de apresentar lesões cutâneas semelhantes às da forma tegumentar de Leishmaniose em MID e couro cabeludo, sem confirmação histopatológica.

O caso 26, internado com 8 meses de idade, (+2 < Z escore > 0), a despeito de dose da Anfotericina utilizada ser a preconizada em nosso Serviço (30 mg/ Kg, distribuídos em 6 dias), não respondeu à medicação. Com 5,7 g/ dL de hemoglobina à entrada, Insuficiência hepática e renal, apresentou Pneumonia durante a internação que chegou a ser tratada com Ampicilina + Sulbactam por 4 dias e Cefepime por 2 dias. Evoluiu com insuficiência cardíaca e óbito após 6 dias de internação hospitalar.

4.5. OUTROS DADOS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA RELACIONADOS AO MOTIVO DE INTERNAÇÃO:

Em 17 casos da amostra total (41,4%) verificou-se a ocorrência de sintomatologia respiratória, fosse por queixa de tosse seca (7 casos- 17,1%), algumas com duração prolongada (o caso 10 tinha relato de 2 meses e o caso 32, de 30 dias apresentando tosse), fosse por relato de tosse emetizante, necessidade de oxigenoterapia sem desconforto ou qualquer sintomatologia específica (o que ocorreu no caso 4), quadro clínico compatível com broncoespasmo ou apresentando ausculta com estertores bolhosos difusos não associados à pneumonia ou a causa cardíaca, que houvesse terminado por receber medidas para controle de sibilância – o que se deu em 13 casos (31,7%), dentre os quais, 9 (21,9%) sem qualquer histórico pessoal ou familiar prévio, 2 com história prévia e 2 sem história familiar de sibilância.

Quatro crianças no total (9,7%) apresentaram insuficiência cardíaca (casos 1, 3, 8 e 15), duas delas evoluindo a óbito (casos 3 e 15). Todas já demonstravam sinais clínicos de doença cardíaca à entrada no hospital, somente 2 receberam tratamento com Glucantime® (casos 1 e 15) e apenas uma delas por mais de 7 dias (caso 1, recebeu o curso completo do Antimonial). O caso 15 recebeu Antimônio por somente 7 dias, devido à insuficiência hepática.

Um caso apresentou Síndrome de ativação macrofágica (SAM) após o evento infeccioso (caso 16), com recuperação laboratorial após tratamento leishmanicida, recebendo Alta em uso de Dexametasona oral e encaminhamento para o Serviço de referência em hematologia pediátrica do Distrito Federal. Outro caso apresentou marcadores positivos para SAM, com melhora do hemograma após o tratamento da doença.

5.DISSCUSSÃO:

A recomendação para uso de Anfotericina B como primeira escolha em pacientes menores de um ano de vida por parte do Ministério da Saúde de nosso país baseia-se em um guia de recomendações para redução da letalidade no tratamento de Leishmaniose Visceral, publicado em 2011¹⁷. Este guia fundamenta sua recomendação numa proposta de sistema de prognóstico desenvolvido no Piauí, que teria sido elaborado tendo como base um estudo prospectivo de pacientes admitidos em Centro secundário de Saúde, na cidade de Teresina, para tratamento de Leishmaniose Visceral, de agosto de 2005 a setembro de 2008. O escore prognóstico atribuiu um peso maior para a gravidade da doença em crianças com idade inferior a um ano de vida. Entretanto, como o próprio manual ressalta, o estudo utilizado pelo Ministério como referência tem nível B de Evidência (Classificação do National Health Service, Inglaterra).

O Estudo retrospectivo de Luís C. Rey *et al* mostra dados importantes para este trabalho, por se tratar de população pediátrica tratada para LV. Publicado em 2005 e realizado no Ceará, com 450 casos confirmados por aspirado de medula, aspirado esplênico ou Imunofluorescência indireta (IFI), em Centro terciário no período de 1995 a 2002. Os autores observaram que a mortalidade para os menores de um ano foi mais elevada (21,2% nos menores de um ano contra 7,6% em crianças maiores que esta idade), entretanto, 98% foram tratados com o antimonial pentavalente e somente em 4% foi necessário uso de Anfotericina B como tratamento de segunda linha. Para os autores, fatores como escore Z para peso x idade (o grupo com valores $\leq - 2$ teve mortalidade de 13,2% contra 7,0% para ZPI acima desses

patamares), tempo de duração da doença e complicações secundárias à Leishmaniose (hemorragias, insuficiência hepática e infecções secundárias) tiveram maior protagonismo nos desfechos desfavoráveis (ausência de resposta e óbito), com alta taxa de cura e baixa toxicidade com uso dos sais de Antimônio²⁸. Os sistemas preditores de prognóstico mais recentemente publicados atribuem aos extremos de idade um papel importante como fator isolado de desfecho ruim. A Coorte de Wendel Coura *et al.*²⁶, criou um escore com base nos casos confirmados registrados no SINANNET de janeiro de 2007 a dezembro de 2011. Numa classificação de risco em que a probabilidade de morte é alta a partir de 4 pontos, a idade de 0 a 6 meses conferiu mais pontos (5 pontos) do que fatores como sangramento (1 ponto), infecção bacteriana concomitante (1 ponto) e a com infecção com o HIV (1 ponto), enquanto a idade entre 6 meses a um ano confere 2 pontos. Os autores concluem seu Estudo sem tecer considerações sobre opções terapêuticas, o que difere da metanálise de Vinícius Silva Belo *et al.* Realizada a partir de publicações exclusivamente latino-americanas, conclui que a idade menor que 5 anos é um dos fortes preditores de mau prognóstico, atenta para o fato de que o manual publicado pelo Ministério da Saúde em 2011 não deixa clara a metodologia empregada para a criação do sistema prognóstico citado naquela publicação. A única sugestão para a escolha de Anfotericina B lipossomal, aplica-se segundo os autores, à existência de icterícia (sendo este achado clínico, o preditor mais forte analisado) ou à elevação de enzimas hepáticas, traduzindo toxicidade hepática²⁷.

O estudo multicêntrico de Jorge Alvar *et al* prestou-se a estabelecer dose adequada de Anfotericina para o tratamento de Leishmaniose²⁹. Publicado em 2006 pela Sociedade Americana de doenças infecciosas (IDSA), estabeleceu importantes recomendações. No caso de algumas regiões do mundo, dentre elas o Brasil, a dose de 20 mg/ kg para todo o curso medicamentoso, mostrou-se segura tanto para crianças quanto adultos. São validados os esquemas de administração tanto com 4mg/ Kg/ dia por 5 dias, como 3 mg/ Kg/ dia, por 5 dias, seguidos de mais duas doses nos dias 10 e 21, totalizando 21 mg/ Kg. Vale salientar que a maioria dos estudos que serviram de base para esta publicação, teve composição heterogênea no que se refere à idade. No único estudo composto exclusivamente por crianças, (estudo gregocom crianças acometidas por *L.infantum*) o índice de cura mais elevado chegou a não mais do que 76% dos pacientes estudados (98 de 123). A dose de Anfotericina recomendada pela IDSA já está bem consolidada há mais de vinte anos. Um Ensaio clínico controlado realizado em 88 pacientes e publicado no Reino Unido em 1996 foi, já à época, enfático em afirmar que as doses mais eficazes eram aquelas em que o tratamento alcançasse patamares maiores ou iguais a 20 mg/ kg, necessariamente em doses diárias maiores ou iguais a 5 mg/ Kg³⁰.

Embora composto por amostragem de pequeno tamanho, estudo retrospectivo realizado no West China Second Hospital, composto por 43 pacientes com menos de 14 anos, tratados entre 2001 a 2015 para Leishmaniose Visceral confirmada por Aspirado de Medula ou por teste rápido para o antígeno K-39, mostrou que todos os casos receberam Antimonial de Meglumina como medicação de primeira escolha, somente um paciente veio a óbito por recusa ao tratamento e com exceção de outro paciente que apresentou resistência, precisando ser medicado com Anfotericina B, todos os demais apresentaram boa resposta ao sal de Antimônio, sem recidiva da doença³¹. O estudo, entretanto, não especificou a espécie de *Leishmania* envolvida.

Na presente amostra, dentre os pacientes que evoluíram a óbito, 2 já se apresentaram à entrada no hospital, com quadros muito graves, uma das crianças de 4 meses de vida com disfunção de múltiplos órgãos e outra criança com quadro de disfunção hepática grave. Os outros dois precisaram de troca no esquema inicial por insuficiência hepática, evoluindo com piora do estado clínico, instabilidade e óbito após complicação derivada da insuficiência orgânica. Como já sugerido, é impossível atribuir com certeza, para a amostra estudada, que a idade, e não o estado de gravidade de cada caso, seja o fator preponderante nos desfechos fatais.

Estudo retrospectivo publicado em 2016 com 156 pacientes em Tabriz (Irã), com idade entre 4 meses e 6 anos, demonstrou que de todas as crianças tratadas naquele Serviço, somente 6 (3,8%) apresentaram falha no tratamento com Antimoniato e 5 crianças foram a óbito³². Outra publicação do mesmo ano, um relato de caso com 3 pacientes atendidos em Centro de Saúde do Chipre para tratamento de Leishmaniose visceral por *L. infantum*, mostrou tratamento bem-sucedido com Anfotericina B lipossomal, entretanto, além de ter uma amostra extremamente pequena, o trabalho se limita a justificar a escolha da medicação por seguir recomendações da IDSA, sem levar em conta as particularidades tanto no tratamento como no perfil de resposta do parasita na população local³³. Outro caso em que um Serviço da Saúde pode adotar rotinas de tratamento sem avaliar todo o custo-benefício relacionado à Anfotericina B, fica claro na publicação de Pilar Zambrano *et al*, em que os autores reportaram um surto urbano de 7 casos, de um município localizado em Neiva (Colômbia), no qual 6 casos (caso índice e outros 5) receberam Miltefosina como droga de primeira escolha, sendo substituída depois por Anfotericina B, na forma de deoxicolato (esquema de 1mg/ Kg/ dia por 21 dias) ou lipossomal (dose total de 21mg/ Kg), devido à falha terapêutica e somente a 7ª criança foi tratada com Glucantime. Segundo os autores, todos os casos tinham idade inferior a 5 anos, não houve recidivas após um ano o que é argumentado pelos pesquisadores para recomendar o uso de Anfotericina B lipossomal como esquema medicamentoso de primeira linha³⁴. Vale ressaltar que as escolhas para tratamento vão contra as recomendações do sistema nacional de saúde daquele país, que sugere no guia elaborado em conjunto com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e publicado em 2010, o uso do Antimonial pentavalente como primeira escolha, salientando ainda que a Miltefosina não deveria ser utilizada em menores de 12 anos³⁵.

A Síndrome de Ativação Macrofágica ou sua sinonímia, a Linfocitose Hemofagocítica secundária à Leishmaniose visceral, caracterizada por ativação do sistema hemofagocítico podendo levar à piora clínica, é descrita ocorrendo em várias localidades ao redor do globo (não relacionada a uma determinada espécie de *Leishmania*) por meio de relatos e séries de casos³⁶. A hemofagocitose já pôde ser demonstrada tanto na medula óssea quanto no sistema nervoso central (liquor)³⁷, com relatos de atrofia difusa no córtex cerebral³⁸, são importante causa de erro diagnóstico com a forma primária (familiar) da doença e a maioria dos casos secundários à Leishmaniose resolveu-se com o tratamento da infecção desencadeante. Em trabalhos relacionados à infecção por *L. infantum* é considerada complicação rara por alguns pesquisadores¹⁸, embora seja talvez pouco estudada. O *Journal of Tropical Diseases* publicou uma série de casos com 94 pacientes pediátricos cujas idades variaram de 4 meses a 12 anos e que receberam tratamento para LV na Arábia Saudita, todos submetidos a Aspirado de medula óssea nos quais encontrou-se algum grau de eritrofagocitose e leucofagocitose em 46% das amostras³⁹.

6. CONCLUSÕES:

Na série de casos apresentada os casos com muito baixo peso para a idade não tiveram qualquer desfecho de maior gravidade que pudesse ser atribuído ao estado nutricional na entrada ao Serviço.

As ocorrências de falha, recidiva (considerando-se um curso adequado de terapia medicamentosa) ou óbito, foram identificadas apenas em crianças tratadas com Anfotericina B lipossomal. Não foi possível afastar totalmente a ocorrência de recidiva nos casos tratados com antimonial pentavalente, devido à taxa de abandono do seguimento clínico pós-Alta hospitalar. Isso se deve entre outros fatores, pela dificuldade de deslocamento das famílias a nosso hospital, já que a grande maioria dos casos ocorreu em crianças residentes de outros estados. É presumível, entretanto, que sendo o Hospital Materno Infantil de Brasília a referência para o tratamento da doença na região Centro-Oeste, se houvesse recidiva, os casos teriam retornado ao serviço onde foram originalmente tratados, o que não aconteceu.

As manifestações respiratórias podem ser atribuídas a Pneumonite intersticial pela Leishmaniose, conforme descrição na literatura atual.

Não foram identificados efeitos adversos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina e a toxicidade orgânica deu-se em decorrência da própria doença.

O surgimento de Síndrome de Ativação Macrofágica secundária é uma complicação amplamente descrita na literatura e provavelmente pouco reconhecida, o que tende a se manter por limitações financeiras da realidade de nosso Sistema de Saúde.

7. REFERÊNCIAS

1. Henry W Murray, Jonathan D Berman, Clive R Davies, Nancy G Saravia. Advances in leishmaniasis. *The Lancet*, 2005; 366: 1561-77.
2. Leishmaniasis in high burden countries: An epidemiological update based on data reported in 2014, (2016) World Health Organization.
3. Lourdes Amélia de Oliveira Martins. Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral no Brasil e Fluxograma para manejo de pacientes com LV. GT-Leishmanioses / UVTV / CGDT / DEVIT/ Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, 2015.
4. Proposta de elaboração protocolo clínico e diretrizes terapêuticas- Leishmaniose visceral. Comissão nacional de incorporação de tecnologias do SUS. MS, Brasília, julho de 2016.
5. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M. World Health Organization. The Global Burden of Disease: a 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. WHO. 2012;7(5):e35671. Epub 2012 May 31.
6. Harley Cunha, Cristiane R. Silva, Maria B.Ruy. Informativo Epidemiológico- Leishmanioses, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Ano 09, 08 de janeiro de 2018.

7. Harley Cunha, Maria Jansen, Françoise Barbosa, Ivoneide Giovanetti, Teresa Segatto. Informe epidemiológico das Leishmanioses no Distrito Federal, ano 8, nº1, janeiro de 2016. Governo do Distrito Federal, Secretaria de Estado da Saúde, Subsecretaria de Vigilância em Saúde.
8. Harley Cunha, Maria Jansen, Françoise Barbosa, Ivoneide Giovanetti, Teresa Segatto. Informe epidemiológico das Leishmanioses no Distrito Federal, ano 8, nº 2, abril de 2016. Governo do Distrito Federal, Secretaria de Estado da Saúde, Subsecretaria de Vigilância em Saúde.
9. Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G Prober. Principles and practice of pediatric infectious diseases, fourth edition. 2012; 267: 1286-90.
10. Roberto Focaccia et al. Veronesi: Tratado de Infectologia. 5ª ed. Re. e atual. – São Paulo: Editora Atheneu, 2015. 94: 1859-1887.
11. Henry W. Murray, Christina M. Lu, Smita Mauze, Sherry Freeman, Andre L. Moreira, Gilla Kaplan, Robert L. Coffman. Interleukin-10 (IL-10) in Experimental Visceral Leishmaniasis and IL-10 Receptor Blockade as Immunotherapy. Infection and Immunity, American Society for Microbiology, nov. 2002. Vol 70, no. 11; 6284-93.
12. Tália S. M. de Assis, André L. F. de A. da Silva, Diana Oliveira, Guilherme L. Werneck, Ana Rabello. Impacto orçamentário dos testes diagnósticos para Leishmaniose visceral no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, 2017, 33(12): e00142416.
13. Mariana J. Pedras, Luciana de G. Viana, Edward J. Oliveira, Ana Rabello. Comparative evaluation of direct agglutination test, rK39 and soluble antigen ELISA and IFAT for the diagnosis of visceral leishmaniasis. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 102, Issue 2, 1º de Fevereiro de 2008, Pg. 172–178.
14. Tália S. Machado de Assis, Ana Rabello, Guilherme L. Werneck. Latent class analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. European Journal of Tropical Medicine and international Health, 16 de Agosto de 2012, pgs. 1202-07.

15. Visceral Leishmaniasis rapid diagnostic test performance. Geneva: WHO/ Special programme for research and training in tropical diseases; 2011 (Diagnostics evaluation series, no. 4).
16. C. M. de Ruiter, C. van der Veer, M. M. G. Leeflang, S. Deborggraeve, C. Lucas, E. R. Adams. M. J. Loeffelholz, Editor. Molecular Tools for Diagnosis of Visceral Leishmaniasis: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Journal of Clinical Microbiology*. Setembro de 2014, vol.52 no.9, 3147-55.
17. Leishmaniose visceral, recomendações clínicas para redução da letalidade, Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2011.
18. Daphna Marom, Itamar Offer et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Visceral Leishmaniasis, case report. *Pediatric Hematology and Oncology*, 18: 65-70, 2001.
19. Rahman R, Goyal V. Safety and efficacy of short course combination regimens with AmBisome, miltefosine and paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh. *PLoS neglected tropical diseases*. 30 de maio de 2017;11(5):e0005635
20. ShyamSundar, Anup Singh. Chemotherapeutics of visceral leishmaniasis: present and future developments. *Parasitology*, Cambridge university press, 2017.
21. Charles Abongomera, Francis Gatluak. A Comparison of the Effectiveness of Sodium Stibogluconate Monotherapy to Sodium Stibogluconate and Paromomycin Combination for the Treatment of Severe Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis in South Sudan – A Retrospective Cohort Study. *PloSOne*. 2016, 11(9): e0163047.
22. Naomi Aronson, Barbara L. Herwaldt, Michael Libman, Richard Pearson, Rogelio Lopez-Velez, Peter Weina, Edgar M. Carvalho, Moshe Ephros, Selma Jeronimo, Alan Magill. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases*, 2016. 63(12): e202-64.

23. Shyam Sundar, Deepak K. More, Manoj K. Singh, Vijay P. Singh, Sashi Sharma, Anand Makharia, Prasanna C. K. Kumar, Henry W. Murray. Failure of Pentavalent Antimony in Visceral Leishmaniasis in India: Report from the Center of the Indian Epidemic. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 31, Issue 4, 1 October 2000, Pages 1104–1107.
24. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. (WHO technical report series; no. 949)
25. Government of Nepal Ministry of Health and Population National Strategic Guideline on Kalaazar Elimination Program in Nepal 2014.
26. Wendel C. Vital, Valdelaine E. M. de Araújo et al. (2014) Prognostic factors and scoring system for death from Visceral Leishmaniasis: An historical cohort study in Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*. 8(12): e 3374.
27. Vinícius S. Belo, Claudio J. Struchiner, et al. (2014) Risk factors for adverse prognosis and death in American Visceral Leishmaniasis: A metanalysis. *PLoS neglected tropical diseases* 8(7): e2982.
28. Luís C. Rey, Ceci V. Matins, et al. Leishmaniose visceral americana (Calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*. 2005; 81: 73-8.
29. Jorge A., Caryn B, Jill A. Moore, Juan B, Marleen B, Margriet d. Boer, Robert N. Davidson, Concepcion F., Luigi G., Dimitris A. Kafetzis et.al. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Clinical Infectious diseases*, 2006; 43: 917-24.
30. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clinical Infectious diseases*, junho de 1996; 22(6): 938-43.
31. Ruixue Miao, Zhiling Wang, Qin Guo, Yang Wen, Qiong Liao, Yu Zhu, Min Shu, Chaomin Wan. Clinical and Epidemiologic Features of Visceral Leishmaniasis in Children in

- Southwestern China- A Retrospective Analysis From 2001 to 2015. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2017; 36:9-12.
32. Babak Abdinia, Mohammad Oliaei-Motlagh, Amir Teimouri-Dereshki. Pediatric visceral leishmaniasis in northwest of Iran. *Medicine Journal* (2016); 5:44(e5261).
33. AyseSayili, Aysegul Taylan Ozkan e Henk D. F. H. Schallig. Case Report: Pediatric Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum* in Northern Cyprus. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2016, 95(6), pp. 1386–1388.
34. Pilar Z. Hernandez, Martha S.A. Sotelo et al. Brote urbano de Leishmaniasis visceral em Neiva, Colombia. *Revista de Salud publica*. 17(4): 514-527, 2015.
35. Roberto Sempertegui, Fernando M. Páez, Lucy A. Millán et al. Guía de Atención Integral de Leishmaniasis. Convénio de cooperación técnica nº 637 de 2009. Ministerio de la Protección Social, Colombia. Organización Panamericana de la Salud. Julio del 2010.
36. Maral Mokhtari, PerikalaV.Kumar. Visceral Leishmaniasis-associated Hemophagocytosis: A single Center Experience. *Arch Iran Med*. 2013; 16(8): 471-473.
37. Mahmoud Fathalla, Javad Hashim et al. Cerebrospinal fluid involvement in a case of visceral Leishmaniasis associated with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. Dezembro de 2007. Vol 7 (3); 253-56.
38. Daniela G.R. Ferreira, Paulo do V. Rezende et al. Linfocitose hemofagocítica: Série de casos de Instituição brasileira. UFMG, *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014; 36(6): 437-441.
39. al-Jurayyan NA, al-Nasser MN et al. The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. *Journal of tropical Pediatrics*, junho de 1995; 41(3): 143-8.