Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais

EDIÇÃO XX

Capítulo 17

DISFUNÇÃO HEPÁTICA AGUDA COMO COMPLICAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PEDIATRIA: UM RELATO DE CASO

MARIANA DIOGO CONSTÂNCIO[1]
ALANA MELO VASCONCELOS[2]
LORRANA DO VALE MOREIRA[3]
ESTERFFANE RODRIGUES DE PAIVA[3]
LUCAS FERNANDES FLORES FERRAZ[4]
ALAÍDE MARIA RODRIGUES PINHEIRO[5]

[1]Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral (2019). Médica Residente de Pediatria pela Escola de Saúde Pública do Ceará - Hospital Regional Norte.
[2]Graduação em medicina pelo Centro Universitário UNINTA (2019). Médica Residente de Pediatria pela Escola de Saúde Pública do Ceará - Hospital Regional Norte.
[3]Interna de Medicina pela Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral.
[4]Graduação em medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora - MG.
[5]Docente - Graduação em medicina pela Universidade Federal do Piauí (1996). Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Universidade Federal do Ceará. Mestre em Gestão e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (2023). Professora na disciplina de hematologia e hemoterapia na Universidade Federal do Ceará e Centro Universitário Uninta.

Palavras-Chave: *Leishmaniose Visceral, Pediatria, Disfunção Hepática.*

DOI 10.59290/978-65-6029-183-6.17

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral, popularmente conhecida como Calazar, é uma doença endêmica em 80 países, sendo o Brasil um dos principais responsáveis por esse cenário (WHO, 2009). De acordo com o relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2023), o território brasileiro foi responsável por 92% dos casos notificados no ano de 2022. Fatores como a desnutrição populacional e as condições de moradia, que propiciam a falha do sistema imune e a propagação do vetor, são aspectos fundamentais para entender a epidemiologia desta doença no país.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), ainda em 2022, registrou 1.983 casos de Calazar no Brasil, com predomínio na região Nordeste. O Ceará foi um dos principais estados acometidos, responsável por cerca de 13% dos casos, ficando atrás apenas do Maranhão, que teve 15% (BRASIL, 2022). Estudos sobre esta enfermidade no século XXI evidenciam um maior acometimento em crianças menores que 5 anos (ARAÚJO *et al*., 2016; OLIVEIRA *et al.* 2010; PEDROSA & ROCHA, 2004; REY *et al*., 2005; SANTOS JÚNIOR *et al.,* 2023), comportamento que pode ser explicado pelo sistema imunológico ainda em desenvolvimento e maturação nessa faixa etária (BRASIL, 2014).

O Calazar é uma patologia tropical transmitida aos seres humanos através de vetores. No Brasil, a principal espécie responsável pela transmissão da leishmaniose visceral é a *Lutzomyia longipalpis*, composta por flebotomíneos que, quando infectados por *Leishmania* (principalmente das espécies *L. donovani e L. infantum*) passam a transmitir este protozoário ao ser humano. Em um sistema imune suscetível, esta protozoose invade as células de defesa do hospedeiro iniciando um processo de disseminação no sistema retículo endotelial, alcançando órgãos ligados à rede linfática como baço, fígado, linfonodos e medula óssea.

A progressão da doença é acompanhada de sintomas como febre, astenia, perda ponderal, espleno e hepatomegalia. Complicações como infecções bacterianas oportunistas e hemorragias podem estar associadas ao quadro clínico e aumentar a mortalidade da patologia. Além disso, observa-se a ocorrência de alterações morfológicas como inflamação, displasia de hepatócitos e fibrose hepática, geradas pelo parasita no fígado, que interferem no prognóstico da doença (HAG *et al.*,1994). Uma pesquisa realizada por Oliveira *et al.*, revisou prontuários de pacientes acometidos por calazar em 2010 e evidenciou a insuficiência hepática como uma das causas de óbito em hospitais da capital Campo Grande - MS.

Este estudo relata o caso de uma criança de 18 meses, proveniente do interior do Ceará, acometida por leishmaniose visceral que evoluiu com complicação hepática. Trata-se de um acometimento pouco frequente, porém de rápida progressão e potencialmente fatal.

O objetivo desta discussão é analisar a disfunção hepática aguda como complicação da leishmaniose visceral em pediatria, disseminar conhecimento sobre o tema, a fim de garantir seu reconhecimento precoce, antecipando a tomada de decisão e melhorando o prognóstico destes pacientes.

RELATO DO CASO

O caso trata-se de uma paciente do sexo feminino, com 1 ano e 6 meses de idade, que iniciou quadro de febre diária persistente, sem outros sintomas associados a princípio. A mãe buscou atendimento médico na cidade de origem por algumas vezes, sendo prescrito apenas sintomáticos (analgésicos e antitérmicos).

Após três semanas do início dos sintomas, persistia com febre diária e evoluiu com au-

mento do volume abdominal, com dor e dificuldade para evacuar, buscando novo atendimento. Foram aventadas as hipóteses de constipação e parasitose intestinal, sendo prescrito ibuprofeno, nitazoxanida, simeticona e lactulose.

Após 3 dias do uso das medicações, a criança cursou com icterícia e diarreia. Retornando ao pronto-atendimento, foi orientado suspender o uso de lactulose e prescrito probiótico. Seguiu em curva de piora clínica, com persistência da febre, progressão da icterícia, dor e distensão abdominal. A criança, então, foi referenciada para avaliação em hospital terciário após um mês do início dos sintomas.

À admissão na emergência do hospital terciário, encontrava-se em regular estado geral, ictérica, desidratada e hipocorada, com abdome globoso, distendido, depressível, com hepatoesplenomegalia palpável, ausculta cardiopulmonar fisiológica, perfusão e pulsos preservados. Foi internada, sendo solicitado exames para elucidação diagnóstica: sorologias para hepatites virais e teste rápido para antígeno K-39, devido suspeita de leishmaniose visceral, além de exames laboratoriais gerais e ultrassonografia abdominal.

O resultado positivo do antígeno K-39 confirmou o diagnóstico de leishmaniose visceral; a ultrassonografia abdominal evidenciou hepatoesplenomegalia homogênea; e os exames laboratoriais coletados na admissão apresentaram pancitopenia (Hemoglobina 6,8 g/dL; leucócitos 3.020/mm^3; plaquetas 47.000/mm^3) e sinais de complicação hepática associada (AST 1.329 U/L; ALT 451 U/L; INR 3,13; TTPA 35,9 s; TAP 38,4 s).

A paciente foi internada em leito de enfermaria pediátrica e iniciou tratamento específico para leishmaniose visceral com anfotericina B lipossomal. Além disso, recebeu 01 concentrado de hemácias, reposição de fitomenadiona (vitamina K) por 5 dias e foi prescrito antibioticoterapia associada: ceftriaxona por 3 dias e, após, cefepime, como profilaxia devido a neutropenia importante associada à febre.

No quinto dia de tratamento, a criança evoluiu com piora clínica significativa, olhar vago, pouca responsividade aos estímulos e rebaixamento do sensório, sendo aventada hipótese de encefalopatia hepática ou sangramento cerebral, visto que, mesmo após cinco dias de administração de vitamina K, seguia com distúrbio de coagulação importante (INR >>15; TAP >>200 s; TTPA >300 s); anemia (Hb 9,4 g/dL); plaquetopenia (41.000/mm^3); icterícia com bilirrubina total de 21,35 mg/dL, às custas de bilirrubina direta. Ela, então, foi transferida para um leito de terapia intensiva pediátrica para melhor monitoramento clínico.

Na UTI ela realizou uma tomografia de crânio que veio sem alterações, descartando a hipótese de sangramento cerebral. Foi iniciado metronidazol enteral e lactulose como tratamento de encefalopatia hepática. Completando o tratamento com sete dias de anfotericina B lipossomal, após dois dias na UTI, a criança evoluiu com melhora do sensório, menor agitação no leito e melhor contato com examinador. Porém exames ainda mostravam TAP e TTPA incoaguláveis, sendo prescrito mais 5 dias de vitamina K subcutânea e plasma fresco congelado.

A criança então evoluiu com melhora clínica progressiva, ativa, reativa, interagindo com examinador, com melhora laboratorial associada. Recebeu alta da UTI e retornou ao leito de enfermaria. Foi avaliada pela hematologista que orientou tratamento de anemia com ferro e ácido fólico. Recebeu alta após 20 dias de internação hospitalar para seguimento ambulatorial.

DISCUSSÃO

No ser humano a Leishmania é um parasita intracelular obrigatório de células do sistema fagocítico mononuclear. Quando ocorre ação

ineficiente das células T do hospedeiro, é criada uma vulnerabilidade no sistema imune que favorece a disseminação do protozoário e o estabelecimento da doença (COSTA *et al*., 2023). Deste modo, é importante reconhecer aspectos que propiciam a expressão e gravidade da patologia.

Diante dessa vulnerabilidade, a patologia apresenta-se com amplo espectro clínico, sendo a febre uma manifestação inicial predominante. A inespecificidade desse sinal torna-se um desafio para identificar a doença em um momento oportuno. No caso descrito, a criança foi submetida a tratamentos para outras patologias, que resultaram na evolução da doença com notável piora clínica e atraso do diagnóstico correto em um mês, suspeitando-se de leishmaniose visceral apenas com a apresentação de um quadro clínico já complicado.

Sagnelli *et al.* (2012), em seu estudo, abordou um paciente portador de calazar submetido a três internações hospitalares até ser estabelecida a confirmação da doença. Nesse cenário, o diagnóstico tardio torna-se um dos fatores responsáveis pelo avanço da patologia no organismo com agravamento clínico e aumento das taxas de mortalidade. Isso reforça a relevância do treinamento de profissionais de saúde para o reconhecimento precoce do Calazar (BRASIL, 2011).

O diagnóstico definitivo da Leishmaniose Visceral é realizado pela visualização do parasita em esfregaços ou cultura dos tecidos, como em medula óssea ou baço, mas configuram-se como exames invasivos, além de necessitar de profissionais especializados, tornando-se um impasse na investigação inicial da doença. Uma recente alternativa desenvolvida para auxiliar na identificação do calazar é o antígeno K-39 de leishmania, membro da família das kinesinas, exame realizado pela paciente em questão. Este objetiva a detecção do anticorpo IgG anti-k39 e mostrou-se bastante sensível e específico para a doença.

A leishmaniose deve ser suspeitada quando há a manifestação de febre e de esplenomegalia, podendo estar associada a hepatomegalia (BRASIL, 2014). No relato do caso, a paciente foi admitida no hospital terciário com hepatoesplenomegalia, identificada tanto pelo exame físico quanto pelo exame ultrassonográfico.

Em uma pesquisa retrospectiva com portadores de Leishmaniose Visceral em um hospital de Fortaleza - CE, destacou-se a insuficiência hepática como a terceira causa de mortalidade no período de análise (REY *et al.*, 2005). Apesar da falência hepática não ser a principal causa de óbitos, é necessária sua identificação precoce, sobretudo em crianças, pela sua rápida progressão e risco de acometimentos neurológicos.

Complicações como insuficiência hepática aguda secundária a leishmaniose visceral configura um quadro raro em pacientes imunocompetentes, uma vez que a função hepática é levemente afetada nestes pacientes. A investigação dessa complicação é realizada a partir do conjunto de exames laboratoriais que analisam não somente o fígado, mas também lesão hepatocelular e de vias biliares, como AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), bilirrubinas totais e frações (JORGE, 2010). Dentre estas, a ALT é uma enzima que está presente, majoritariamente, no citoplasma das células do fígado e, portanto, seu aumento é mais específico de lesão desse órgão.

No caso apresentado, a criança iniciou o tratamento recomendado, no entanto, obteve piora clínica com alteração do nível de consciência, apresentando episódios de sonolência e agitação, sendo aventada a hipótese de encefalopatia hepática. Essa complicação gera uma súbita piora do estado geral com maior risco de mortalidade. Baranwal *et al.* (2007), relatou em seu es-

tudo um paciente de 18 meses de vida, portador de Calazar, na qual, após 3 dias do início do tratamento, progrediu com convulsão generalizada, piora das funções hepáticas, pneumonia nosocomial e encefalopatia hepática, evoluindo ao óbito no 14º dia de internação.

Collin *et al.* (2004), em seu estudo estabeleceu a idade menor que 2 anos, a anemia e a esplenomegalia como fatores que aumentam o risco de mortalidade em crianças e adolescentes, reforçando a necessidade de maior atenção a estes sinais de alarme nessa faixa etária. Em nosso caso clínico temos uma paciente neste perfil, que evoluiu com uma rápida deterioração do seu estado geral com necessidade de otimizar as medidas de suporte clínico, sendo transferida para Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

CONCLUSÃO

A leishmaniose visceral ainda é uma doença endêmica no Brasil, especialmente na região Nordeste, capaz de evoluir com sérias complicações caso não seja reconhecida precocemente, especialmente na faixa etária pediátrica.

Diante do caso clínico apresentado, destaca-se a relevância em difundir o conhecimento sobre a leishmaniose visceral e suas complicações, incluindo o acometimento hepático, a todos os profissionais de saúde, principalmente aos pediatras.

É fundamental promover o reconhecimento precoce da doença e de suas complicações, de modo a realizar o diagnóstico assertivo em tempo hábil e iniciar o tratamento adequado o mais breve possível, a fim de minimizar os riscos de evolução para desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A.C. *et al*. Leishmaniose visceral em Petrolina, Estado de Pernambuco, Brasil, 2007-2013. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 58, p. 29, 2016. https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658029.

BARANWAL, A.K. *et al.* Fulminant hepatic failure complicating visceral leishmaniasis in an apparently immunocompetent child. Indian Journal of Pediatrics, v. 74, n. 5, p. 489, 2007. doi: 10.1007/s12098-007-0083-1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, v. 1, 2011. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf. Acesso em 05 de agosto de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, v.1, e. 5, 2014. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf. Acesso: 28 de agosto de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. SINAN. Sistema de Informação e Agravos de Notificação. Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas de 2000 a 2022. Brasil. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao epidemiologica/publicacoes/lv-casos.pdf. Acesso em 18 de agosto de 2024

COLLIN, S. *et al*. Conflito e calazar: determinantes dos resultados adversos do calazar entre pacientes no sul do Sudão, Clinical Infectious Diseases. v. 38, p. e.5, 2004.

COSTA, C.H.N. *et al.* From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis. Pathogens v. 12, n. 7, p. 969, 2023. doi: 10.3390/pathogens12070969.

HAG, I.A. *et al*. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). Journal of clinical pathology, v. 47, p.547, 1994. doi: 10.1136/jcp.47.6.547.

JORGE, S.G. Exames laboratoriais. HepCentro. Disponível em http://www.hepcentro.com.br/exames.htm. Acesso em 21 de agosto de 2024.

JÚNIOR, D.C. *et al.* Tratado de pediatria: Leishmaniose Visceral (calazar). In. Sociedade Brasileira de Pediatria Barueri: Editora Manole, v. 1, n. 5, p. 4428, 2021.

OLIVEIRA, J.M.O. *et al*. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, n. 2, p. 188, 2010. https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000200016

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas. Disponível em https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742. Acesso em 13 de agosto de 2024.

PEDROSA, C.M.S. & ROCHA, E.M.M. Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in Alagoas, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.37, n. 4, p.300, 2004. doi: 10.1590/s0037-86822004000400003.

REY, L.C. *et al.* Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. Jornal de Pediatria, v. 81, n. 1, p. 73, 2005. Doi: 0021-7557/05/81-01/73.

SAGNELLI, C. *et al.* Acute liver failure: a rare clinical presentation of visceral leishmaniasis. New Microbiologica, v. 35, n. 1, p. 93, 2012.

SANTOS JÚNIOR, C.J. *et al.* Temporal trend in the incidence of human visceral leishmaniasis in Brazil. Revista Ciência e Saúde Coletiva, v. 28, n. 9, p. 2709, 2023. https://doi.org/10.1590/1413-81232023289.15422022.

WHO. World Health Organization. Neglected tropical diseases: hidden successes, emerging opportunities. Geneva: World Health Organization; 2009. Dispinível em https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44214/9789241598705_eng.pdf?sequence=1. Acesso em 18 de agosto de 2024.