

Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metil-glucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada

Evaluation of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine vs BP88® Sodium Stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis

Patrícia D. Deps¹, Maria Carmen Viana², Aloísio Falqueto³ e Reynaldo Dietze³

Resumo Foi realizado ensaio clínico randomizado simples cego para comparar a eficácia e a toxicidade do estibogluconato de Na⁺ (ES) e o antimoniato de N-metil glucamina, o Glucantime®(GL). Sessenta e três pacientes foram distribuídos em um dos dois grupos: 32 pacientes foram tratados com GL e 31 pacientes com o ES. Ambos os grupos receberam 15mg Sb⁺⁵/kg/dia durante 20 dias. A toxicidade foi avaliada através do ECG, dosagens de uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, amilase, e lipase, avaliados antes do tratamento, nos dias 10 e 20 do tratamento, e 90 dias após o término do mesmo. No grupo tratado com GL 81% (26/32) dos pacientes curaram, comparados com 77% (24/31) no grupo do ES. Um paciente em cada grupo não respondeu ao tratamento. TGO, TGP, amilase, e lipase foram mais elevadas no grupo que usou o ES ($p < 0,05$). Concluiu-se que, a eficácia de ambos os tratamentos foram similares, apesar da maior toxicidade observada no grupo tratado com ES.

Palavras-chaves: Leishmaniose cutânea. Glucantime®. Estibogluconato de Sódio BP88®. Tratamento. Toxicidade. Ensaio clínico randomizado.

Abstract This randomized, single blind clinical trial was performed to compare the efficacy and toxicity of BP88 Sodium Stibogluconate (SS) to Glucantime® (N-methyl-glucamine), (GL). Sixty-three patients were randomly assigned to one of two groups: 32 patients were treated with GL and 31 patients were treated with SS. Both groups received 15mg Sb⁺⁵/kg/day for 20 days. Toxicity was evaluated through EKG, urea, creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase, amylase, and lipase, assessed before treatment, on day 10 and day 20 of treatment and 90 days after treatment. In the group treated with GL, 81% (26/32) of patients were cured compared to 77% (24/31) in the SS group. Five (16%) patients relapsed in the GL group compared to 6 (19%) in the SS group. One patient in each group did not respond to treatment. AST, ALT, amylase, and lipase were more elevated in the SS group ($p < 0.05$). In conclusion, the efficacy of both treatments was similar although there was more toxicity in the ES group.

Key-words: Cutaneous leishmaniasis. Glucantime®. BP88® sodium stibogluconate. Treatment. Efficacy. Randomized clinical trial.

Serviço de Leishmaniose e Núcleo de Doenças Infecciosas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES. 1. Departamento de Clínica Médica da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAN) e 2. Departamento de Medicina Social/EMESCAN, Vitória, ES; 3. Departamento de Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES.
Endereço para correspondência: Dra. Patrícia D. Deps. Av. N.S. dos Navegantes 1801/707, 29055-750 Vitória, ES, Brasil.
Tel: 55 27 345 6500; fax: 55 27 345 6598.
e-mail patddeps@escelsa.com.br
Recebido para publicação em 11/2/2000.

Os compostos antimoniais, sob a forma de sais pentavalentes (Sb^v), são as drogas de escolha há mais de 60 anos para o tratamento das leishmanioses em todo o mundo^{1 14 15}. Atualmente, somente duas formulações de Sb^v encontram-se disponíveis comercialmente: o estibogluconato de sódio e o antimoniato de N-metil-glucamina. A primeira delas é fabricada por cinco diferentes laboratórios em três países (Inglaterra, Índia e China) e a segunda por dois laboratórios; um na França e outro no Brasil. Até 1996, a única formulação disponível no Brasil para o tratamento da doença era o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime[®]) produzido pela Rhodia e distribuído pelo Ministério da Saúde¹⁰. A partir dessa data, devido ao custo elevado da medicação, o Ministério da Saúde, através de licitação internacional, adquiriu o estibogluconato de sódio BP88[®] produzido na China pela Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory (Ofício Circular nº 002-

MS/FNS, jan, 1998). Na ocasião, apesar da inexistência na literatura de estudos controlados comparando a eficácia e toxicidade *in vivo* das duas formulações antimoniais, assumiu-se que elas deveriam ser semelhantes e o medicamento foi distribuído para todo o país. O primeiro estudo comparando a eficácia e segurança do Glucantime[®] em relação ao estibogluconato de sódio BP88[®] no tratamento da LTA foi publicado recentemente por Saldanha e colaboradores⁵. Nesse estudo, a autora conclui que, na dose de 20mg de Sb^{+5} /kg/dia durante 20 dias consecutivos, o estibogluconato de sódio BP88 foi mais tóxico e ligeiramente menos eficaz que o Glucantime[®]. Nosso estudo teve por objetivo avaliar a eficácia terapêutica e a toxicidade dos dois medicamentos no tratamento da leishmaniose cutânea localizada (LCL), utilizando 15mg de Sb^{+5} /kg/dia durante 20 dias consecutivos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico terapêutico, randomizado, simples-cego (para o investigador), no Serviço de Leishmaniose do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) e no Núcleo de Doenças Infecciosas do Centro Biomédico da UFES durante o período de dezembro de 1996 a dezembro de 1997. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Biomédico da UFES. Foram incluídos no estudo pacientes entre 8 e 80 anos, portadores de lesões cutâneas em atividade de leishmaniose tegumentar, confirmadas parasitologicamente através de exame direto e/ou cultura. Os critérios de exclusão foram: história de tratamento prévio com antimoniais nos últimos seis meses, cardiopatia descompensada, hipertensão arterial sistêmica não controlada, alterações da função hepática, renal ou pancreática, etilismo crônico, gravidez, leishmaniose mucosa e uso atual de drogas imunossupressoras. As bases para o cálculo do tamanho da amostra consideraram que o Glucantime[®] apresenta um índice médio de eficácia de 85%, e o estibogluconato de sódio de fabricação chinesa um índice de eficácia de 55%¹¹. Assim calculou-se que a amostra necessária para se detectar uma diferença de eficácia de 25% entre os dois medicamentos, com um nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%, era de 29 pacientes para cada grupo, de acordo com o cálculo de tamanho de amostra para ensaios clínicos avaliando a diferença entre duas proporções.

Durante o período do estudo, 65 pacientes tiveram o diagnóstico de LCL. Destes, 63 preencheram os critérios de inclusão do estudo. Após assinatura do termo de consentimento pós-informação os pacientes foram alocados, de forma aleatória por ordem de chegada, em um dos dois grupos terapêuticos: **Grupo A:** 32 pacientes tratados com Glucantime[®] lote 0395-L056 e **Grupo B:** 31 tratados com estibogluconato de sódio BP88[®] lote 960208, ambos na dose de 15mg Sb^{+5} /kg, por via intramuscular, em aplicação única diária, durante 20 dias consecutivos. Todos os pacientes foram avaliados em relação à eficácia. O percentual de perdas na avaliação da toxicidade variou de 3,12 a 25% no Grupo A e de 3,22 a 32,25% no Grupo B. Os maiores percentuais de perdas ocorreram nas dosagens de fosfatase alcalina após o tratamento.

O diagnóstico de LCL foi realizado através da pesquisa do parasita em exame direto obtido por aposição de fragmento de biópsia em lâmina de vidro, e/ou cultura de leishmania em meio bifásico NNN e Schneider.

Antes, durante e após o tratamento, as lesões foram medidas e fotografadas para a avaliação da eficácia terapêutica. As seguintes definições foram utilizadas na avaliação da resposta terapêutica: a) **cura inicial** – cicatrização da lesão após o final do tratamento; b) **cura definitiva** – ausência de sinais de inflamação e reepitelização na cicatriz da lesão por período

de tempo superior a três meses após o término do tratamento; c) **recidiva** – cura inicial com reaparecimento de ulceração no local da lesão primária e d) **falha terapêutica** – ausência de resposta clínica durante e após o tratamento com estabilização ou piora da lesão ulcerada.

Para a avaliação da toxicidade aos antimoniais, dosagens séricas de uréia (valores de referência -VR: 20 a 40mg/dl), creatinina (VR: 0.5 a 1.2mg/dl), TGO (VR: até 37U/l), TGP (VR: até 40U/l), fosfatase alcalina (VR adulto: 37 a 120U/l; criança: 98 a 370U/l), amilase (VR: até 120U/l) e lipase (VR: até 200U/l) e eletrocardiogramas (ECG) foram realizados antes, no décimo e vigésimo dia do tratamento e três meses após o término do mesmo. Nas consultas de seguimento dos pacientes uma atenção especial foi dada à presença de efeitos colaterais sintomáticos como adinamia, anorexia, artralgia, cefaléia, congestão

nasal, diarreia, dispnéia, dor abdominal, edema facial, febre, icterícia, palpitação, náusea, mialgia, prurido, síncope, sonolência, tosse e vômito. O período total de seguimento foi de 110 dias.

Utilizou-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, ver. 7.5.1 para windows) para o armazenamento e análise estatística dos dados. Na avaliação comparativa da eficácia e da toxicidade, foram utilizados o teste t de Student para amostras independentes (comparação entre as médias e entre as médias das diferenças em tempos de observação subseqüentes), o teste de qui-quadrado com correção de continuidade e, quando apropriado, o teste exato de Fisher, todos bi-caudais com um nível de significância de 0,05. O teste t pareado foi utilizado para avaliar diferenças intragrupos em avaliações subseqüentes de variáveis quantitativas.

RESULTADOS

Os pacientes avaliados eram procedentes dos diversos municípios do Estado do Espírito Santo. Os grupos foram comparáveis em termos

de dados sócio-demográficos e em relação às variações clínicas (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos dados sócio-demográficos e variações clínicas nos dois grupos terapêuticos.

	Grupos terapêuticos	
	A (n=32)	B (n=31)
Idade (em anos): Média (DP)	32,9 (19,7)	27,9 (15,8)
min-max	09-74	08-60
Faixa etária: n (%)		
0-15	9 (28,1)	7 (22,6)
16-30	8 (25,0)	12 (38,7)
31-45	5 (15,6)	7 (22,6)
46-60	7 (21,9)	4 (12,9)
> 60	3 (9,4)	1 (3,2)
Sexo: n (%)		
feminino	7 (21,9)	10 (32,3)
masculino	25 (78,1)	21 (67,7)
Cor da pele: n (%)		
branca	10 (31,3)	11 (35,5)
parda	19 (59,4)	18 (58,1)
negra	3 (9,4)	2 (6,5)
Tempo de evolução das lesões (dias) Média (DP), min-max	90,34 (86,63), 21-400	57,39 (39,45), 14-150
Maior medida das maiores lesões (mm) Média (DP), min-max	28,3 (33,51), 8-250	16,52 (14,18), 4-73
Menor medida das maiores lesões (mm) Média (DP), min-max	19,7 (26,18), 3-200	24,61 (20,76), 3-60
Número de lesões	1,84 (1,46), 1-7	1,71 (0,97), 1-5

Legenda: DP = desvio padrão; Min-Max = valores mínimos e máximos; mm = milímetros.

Eficácia. Os índices de cura definitiva, de recidiva e de falha terapêutica foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 2).

A extensão das lesões foi semelhante nos dois grupos, não havendo diferenças estatisticamente

significativas em qualquer dos tempos de observação (Figura 1). No entanto, uma redução mais acentuada da extensão das lesões no Grupo B (SS) foi observada entre o 10º e o 20º dias de tratamento ($p = 0,057$).

Tabela 2 - Resposta clínica ao tratamento nos dois grupos terapêuticos.

	Grupos terapêuticos				Total	%
	A n=32		B n=31			
	n	%	n	%		
Cura definitiva	26	81,3	24	77,4	50	79,4
Recidiva após 15 dias de tratamento	1	3,1	1	3,2	2	3,2
Recidiva após 1 mês de tratamento	3	9,4	5	16,1	8	12,7
Recidiva após 3 meses de tratamento	1	3,1	-	-	1	1,6
Falha terapêutica	1	3,1	1	3,2	2	3,2
Total	32	100,0	31	100,0	63	100,0

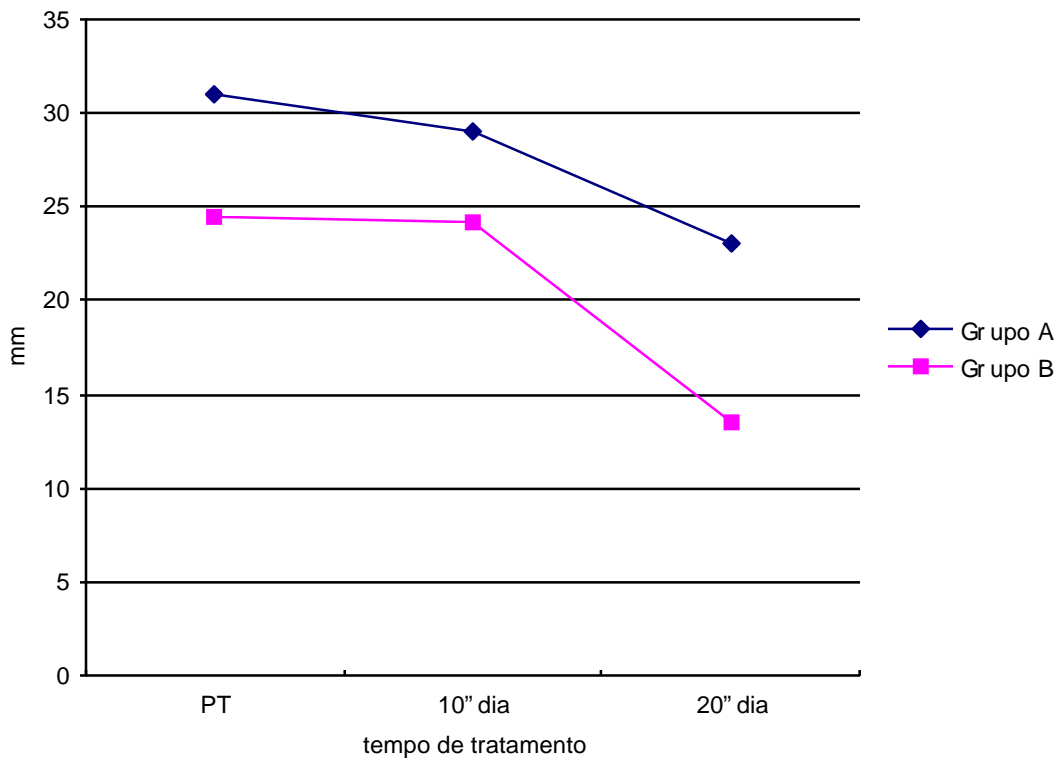


Figura 1- Média da maior extensão das maiores lesões.

Toxicidade. As dosagens de TGO e TGP no décimo e vigésimo dias de tratamento foram mais elevadas no grupo B quando comparadas às do grupo A, tendo sido essa diferença estatisticamente significativa e acima dos valores de referência

(Tabela 3). Além disso, a média das diferenças entre as dosagens de TGO do pré-tratamento e décimo dia, e de TGP entre o pré-tratamento e o décimo dia, e entre o décimo e o vigésimo dias do tratamento foram mais elevadas no grupo B (Tabela 3).

Tabela 3 - Níveis plasmáticos de TGO e TGP nos dois grupos terapêuticos.

Dosagens	Grupos terapêuticos							
	A				B			
	n	média	DP	min-max	n	média	DP	min-max
TGO PT	32	26,4	18,2	12,0-116,5	31	25,6	8,7	15,2-45,6
TGO 10** b	31	28,1	9,1	15,5-56,6	31	70,1	72,6	21,3-383,9
TGO 20*	31	31,2	11,1	15,5-69,7	29	47,1	35,4	20,4-190,0
TGO AT	28	21,9	5,4	12,0-39,0	24	23,6	20,5	12,8-115,6
TGP PT	32	23,2	18,6	11,7-103,4	31	24,4	16,2	11,3-84,8
TGP 10** b	31	25,3	18,1	11,0-106,0	31	81,1	102,1	12,8-336,9
TGP 20* c	31	26,1	11,7	10,0-56,8	28	44,2	34,2	11,8-140,6
TGP AT	26	18,7	6,1	9,0-30,0	23	21,1	18,9	3,4-100,4

Legenda: VR = valores de referência; PT = pré-tratamento; AT = após o tratamento; 10 = décimo dia de tratamento; 20 = vigésimo dia de tratamento; DP = desvio padrão da média; Min-Max = valores mínimos e máximos; TGO = transaminase glutâmico oxalacética; TGP = transaminase glutâmico pirúvico.

* p < 0,05 ; ** p < 0,01

a = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,05

b = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,01

c = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,05

d = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,01

Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de fosfatase alcalina (Tabela 4) nem de uréia e creatinina (Tabela 5) entre os dois grupos terapêuticos. Já as dosagens de fosfatase alcalina dos pacientes

maiores de 15 anos que receberam estibogluconato de sódio mostraram-se acima dos valores de referência (Tabela 4). As médias das diferenças entre o décimo e vigésimo dias das dosagens de fosfatase alcalina para o grupo de 0-15 anos

Tabela 4 - Níveis plasmáticos de fosfatase alcalina nos dois grupos terapêuticos.

Dosagens	Grupos terapêuticos							
	A				B			
	n	média	DP	min-max	n	média	DP	min-max
0-15 anos								
FA PT	8	330,1	141,7	165-559	7	347,9	109,3	206-532
FA 10	9	270,5	106,4	128-456	7	327,4	92,9	183-438
FA 20 c	8	224,2	92,8	114-365	6	324,5	89,2	217-426
FA AT	7	280,0	58,6	184-372	6	360	141,6	188-525
> 15 anos								
FA PT	21	105,8	66,3	35-344	24	113,1	57,7	65-286
FA 10	20	114,5	62,7	48-284	23	140,3	109,2	55-252
FA 20	22	136,9	63,9	52-324	21	128,3	82,5	59-441
FA AT	17	114,5	82,5	12-389	15	125,3	51,8	33-230

Legenda: VR = valores de referência; FA = fosfatase alcalina; PT = pré-tratamento; AT = 3 meses após o tratamento; DP = desvio padrão; Min-Max = valores mínimos e máximos.

* p < 0,05; ** p < 0,01

a = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,05

b = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,01

c = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,05

d = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,01

(Tabela 4), e entre o pré-tratamento e o décimo dia das dosagens de uréia e creatinina (Tabela 5) foram mais elevadas no grupo A e essa

diferença foi estatisticamente significativa. No entanto, todos os valores se mantiveram dentro dos limites normais de referência.

Tabela 5 - Níveis plasmáticos de uréia e creatinina nos dois grupos terapêuticos.

Dosagens	Grupos terapêuticos							
	A				B			
	n	média	DP	min-max	n	média	DP	min-max
Creatinina PT	32	0,75	0,22	0,3-1,3	31	0,79	0,28	0,3-1,5
Creatinina 10 ^a	31	0,88	0,22	0,5-1,4	31	0,78	0,21	0,4-1,3
Creatinina 20	31	0,82	0,21	0,4-1,4	29	0,74	0,22	0,5-1,2
Creatinina AT	28	0,80	0,25	0,5-1,4	29	0,74	0,22	0,5-1,3
Uréia PT	32	23,9	6,4	15-36	31	25,3	8,1	14-51
Uréia 10 ^b	31	27,7	8,1	15-50	31	23,8	8,4	14-51
Uréia 20	31	27,4	8,6	13-54	29	24,4	8,8	11-48
Uréia AT	28	28,3	8,6	17-49	23	23,9	8,4	16-37

Legenda: VR = valores de referência; PT = pré-tratamento; AT = 3^o mês após o tratamento; DP = desvio padrão; Min-Max = valores mínimos e máximos encontrados.

p < 0,05; ** p < 0,01

a = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,05

b = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,01

c = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,05

d = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,01

Ambos os grupos terapêuticos apresentaram toxicidade pancreática. Entretanto, a média dos valores das dosagens de amilase no décimo dia de tratamento foi maior no grupo B em relação ao grupo A (p < 0,05). Diferença estatística

também foi observada entre os dois grupos quando comparou-se a média das diferenças dos valores da amilase e lipase antes e no décimo dia de tratamento e, entre o décimo e vigésimo dia de tratamento (Tabela 6).

Tabela 6 - Níveis plasmáticos de amilase e lipase nos dois grupos terapêuticos.

Dosagens	Grupos terapêuticos							
	A				B			
	n	média	DP	min-max	n	média	DP	min-max
Amilase PT ^a	31	124,2	47,6	36-251	30	118,3	55,6	43-250
Amilase 10* ^b	28	171,1	75,8	29-312	31	294,7	276,8	78-1070
Amilase 20 ^c	31	155,2	68,9	33-342	30	196,9	141,0	62-584
Amilase AT	25	137,5	63,2	49-311	23	131,1	60,4	52-262
Lipase PT	31	130,0	168,0	19-956	29	86,0	72,2	18-387
Lipase 10* ^b	31	217,4	163,9	19-665	29	396,1	334,2	53-1324
Lipase 20 ^d	31	220,2	187,7	54-841	28	260,7	223,9	48-855
Lipase AT	26	133,0	227,2	17-1045	22	74,4	36,5	34-186

Legenda: VR = valores de referência; PT = pré-tratamento; AT = 3^o mês após o tratamento; DP = desvio padrão; Min-Max = valores mínimos e máximos encontrados.

* p < 0,05

a = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,05

b = média das diferenças entre PT e 10 – p < 0,01

c = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,05

d = média das diferenças entre 10 e 20 – p < 0,01

Quanto às avaliações eletrocardiográficas, não foram observadas alterações que justificassem a interrupção do tratamento em nenhum paciente. A frequência de alterações no ECG foi semelhante nos dois grupos e em ambos as alterações mais frequentes foram os distúrbios da repolarização e aumento do intervalo QTc.

Os efeitos colaterais mais frequentes em ambos os grupos terapêuticos foram anorexia,

cefaléia, artralgia, febre e adinamia (Figura 2), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença desses sintomas e sinais nos dois grupos. Apesar de artralgia ter sido mais frequente no grupo que utilizou Glucantime®, essa diferença não alcançou significância estatística ($p = 0,056$). Quanto ao número de efeitos colaterais sintomáticos, foram relatados 87 deles pelos pacientes do grupo A e 74 pelos pacientes do grupo B.

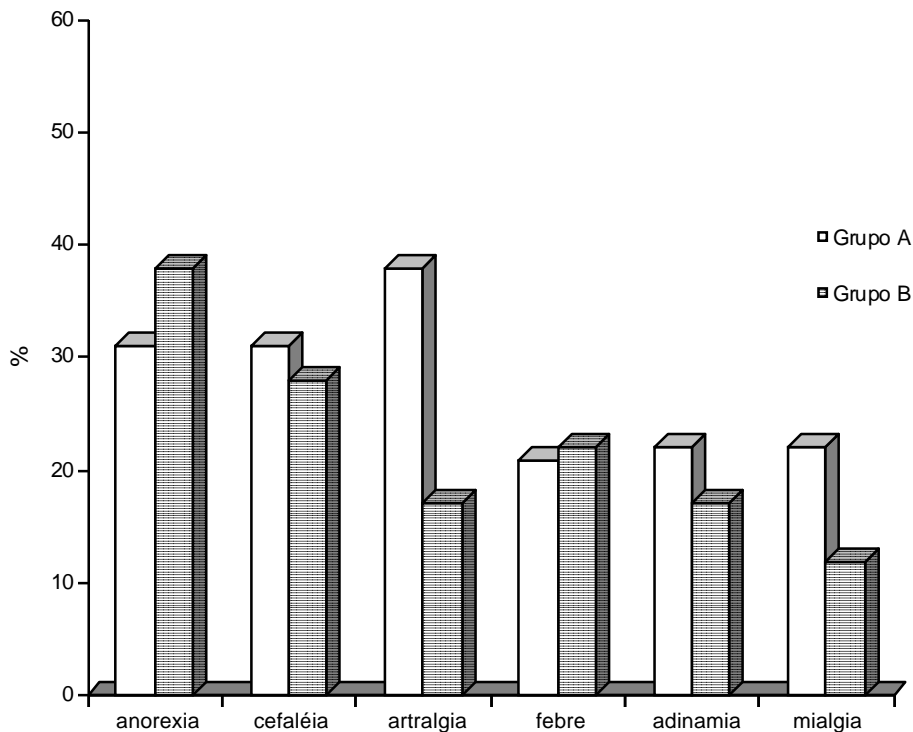


Figura 2 - Efeitos colaterais mais frequentes.

DISCUSSÃO

A maioria das publicações acerca da utilização dos antimoniais pentavalentes no tratamento da leishmaniose tegumentar americana refere-se a estudos abertos comparando diferentes doses de uma mesma formulação do medicamento. Até bem recentemente um único estudo comparando a eficácia e segurança do estibogluconato de Na⁺ e o Glucantime® havia sido publicado¹¹. O nosso estudo é o segundo da literatura a comparar essas duas formulações e o primeiro a avaliar sua toxicidade clínica e laboratorial. Os efeitos

clínicos adversos ao tratamento detectados no nosso estudo não diferem muito daqueles já descritos para ambas as formulações^{2 3 5 8 12} e incluíram anorexia, cefaléia, artralgia, febre e adinamia (Figura 2). Apesar da análise estatística não ter demonstrado diferença entre os dois grupos de tratamento, os pacientes que receberam Glucantime®, à exceção das queixas de anorexia e febre, tiveram uma frequência maior de efeitos colaterais sintomáticos em relação ao grupo tratado com estibogluconato BP88®. Estes

resultados são discordantes daqueles encontrados por Saldanha et al. que relataram maior número de efeitos colaterais no grupo tratado com ES BP88® havendo inclusive necessidade de interrupção do tratamento em três pacientes devido ao aparecimento de efeitos colaterais graves (artralgia intensa, bigeminismo ao ECG e farmacodermia). Os efeitos cardiotoxicos de ambos medicamentos detectados no nosso estudo foram menores do que os observados no estudo de Saldanha et al. Aproximadamente um quinto dos nossos doentes com ECG normal antes do início do estudo apresentaram alterações ao longo do tratamento. Em sete pacientes que tinham ECG alterado antes do início do estudo houve piora do traçado eletrocardiográfico ou aparecimento de novas alterações. Entretanto, em nenhum deles houve necessidade de interrupção do tratamento. As alterações cardíacas encontradas no nosso estudo não diferem daquelas já descritas para os antimoniais, e que se traduzem basicamente por distúrbios da repolarização ventricular com alongamento do intervalo QTc^{4 6 7 9 13}.

Na avaliação bioquímica, no entanto, nossos resultados foram semelhantes aos referidos por Saldanha et al em relação às enzimas hepáticas e pancreáticas que se elevaram mais no grupo que utilizou o ES BP88®. Mesmo assim, de forma geral, o estudo de Saldanha et al mostrou, quando comparado ao nosso estudo, uma frequência e intensidade mais elevada de reações adversas a ambos medicamentos, em especial ao ES BP88. Este fato pode ser explicado pela diferença nas doses utilizadas, 20mg/kg de Sb⁺⁵ no estudo de Saldanha et al e 15mg/kg de Sb⁺⁵ no nosso estudo. Apesar desta diferença de dose, os índices de cura clínica obtidos no nosso estudo foram

superiores àqueles encontrados por Saldanha et al: 81,3% e 77,4% versus 62% e 55% nos grupos que utilizaram, respectivamente, glucantime e ES BP88. Como os dois estudos não utilizaram aplicação supervisionada dos medicamentos, um percentual diferente de adesão ao tratamento nos estudos poderia explicar esta aparente incoerência de resultados, uma vez que a espécie infectante de leishmania foi supostamente a mesma (*L. (V.) brasiliensis*) e a distribuição, tamanho e localização das lesões foi semelhante nos dois estudos. Finalmente, os efeitos colaterais do ES BP88 descritos no nosso estudo e no estudo de Saldanha et al podem não ser extrapoláveis para as outras apresentações comerciais do estibogluconato de Na⁺, como por exemplo, o Pentostam®, uma vez que as condições de produção destas apresentações nem sempre obedecem aos mesmos padrões de controle de qualidade internacionais.

Concluímos que o presente estudo mostrou semelhanças entre o ES BP88® e o Glucantime® do ponto de vista de eficácia terapêutica e efeitos colaterais sintomáticos no tratamento de pacientes portadores de leishmaniose cutânea localizada. Maiores alterações das enzimas hepáticas e pancreáticas foram observadas no grupo de pacientes que utilizou o ES BP®, porém não foram graves o suficiente para que o tratamento fosse descontinuado. Nossa casuística, apesar de adequada para o que se propunha o estudo, não foi ampla o suficiente para a detecção de complicações terapêuticas mais raras e/ou mais graves. Finalmente, concluiu-se que a dose de 15mg Sb^v/kg/dia, IM, durante 20 dias de qualquer um dos antimoniais foi adequada para o tratamento da LCL no Estado do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infectious Diseases*, 24:684-703, 1997.
2. Castro C, Sampaio RN, Marsden PD. Severe arthralgia, not related to dose, associated with pentavalent antimonial therapy for mucosal leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 84:362, 1990.
3. Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumina antimoniate. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82:69-72, 1988.
4. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34:702-709, 1985.
5. Kopke LF, Vale EC, Araujomg, Magalhães PA, Furtado TA. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimoniató de N-metio-glucamina: estudo

Observação: os autores tiveram conhecimento de que o uso de Estibogluconato de Sódio BP88® foi suspenso pela Fundação Nacional de Saúde, em virtudes da ocorrência de óbitos.

- duplo-cego com doses de 14mg/kg/dia e 28mg/kg/dia de antimônio. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 66:87-94, 1991.
6. Lacerda Jr FS, Ferminiani H, Mota CCS, Baranski MC. Estudo comparativo das alterações electrocardiográficas determinadas pelo tratamento com antimoniais tri e pentavalentes. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 7:210-217, 1965.
 7. Lopez M, Cunha AS. Evolução electrocardiográfica de pacientes tratados com antimoniais trivalentes e pentavalentes. *Hospital* 63:919-927, 1963.
 8. Marsden PD, Sampaio RN, Carvalho EM, Veiga JP, Costa JL, Llanos-Cuentas EA. High continuous antimony therapy in two patients with unresponsive mucosal leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34:710-713, 1985.
 9. Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 32:297-301, 1999.
 10. Roberto AC, Lima AP, Peixoto PR, Misuta NM, Fukushigue, Ferreira MEMC, Sobrinho NA, Silveira TGV, Ueslei T. Avaliação da terapia com antimoniato de N-metil-glucamina e de notificação de leishmaniose tegumentar. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 72:129-136, 1997.
 11. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhães AV e Macedo VO. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 32:383-387, 1999.
 12. Sampaio RNR, Marsden PD, Furtado TA, Sampaio JHD. Avaliação do tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa com três esquemas diferentes de antimoniais pentavalentes. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 64:189-192, 1989.
 13. Sundar S, Sinha PR, Agrawal NK, Srivastava R, Rainey PM, Berman JD, Murray HW, Singh VP. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59:139-143, 1998.
 14. World Health Organization. The Leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee Technical Report Series, nº 701, 1984.
 15. World Health Organization. Control of the Leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee Technical Report Series, nº 793, 1990.