

## Óbito durante tratamento da leishmaniose tegumentar americana com stibogluconato de sódio bp 88<sup>a</sup> (shandong xinhua)

Fatal case during treatment of american tegumentary leishmaniasis with sodium stibogluconate bp 88<sup>®</sup> (shandong xinhua)

Jackson M.L. Costa<sup>1</sup>, Arnaldo M. Garcia<sup>1</sup>, José Manuel M. Rêbello<sup>1</sup>, Karla M. Guimarães<sup>1</sup>,  
Rossana M. Guimarães<sup>1</sup> e Paulo M.S. Nunes<sup>1</sup>

**Resumo** Os autores relatam a ocorrência de óbito em paciente portador da forma cutânea da LTA no município de Caxias-MA. Trata-se de paciente do sexo masculino, 22 anos, gari, portador de lesão ulcerada no membro inferior (perna esquerda), diagnosticado, após encontro do parasita (*Leishmania*) na lesão, tratado com stibogluconato de sódio BP88<sup>a</sup> (Shandong Xinhua) na dose de 10mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia/20 dias. Após a 3<sup>a</sup> dose apresentou dores articulares, náuseas, mal estar geral. Com a continuação da medicação houve agravamento do quadro com dor epigástrica e no hipocôndrio direito irradiando-se para o hemitórax homolateral. Após a 7<sup>a</sup> dose apresentou dispnéia associado à dor torácica de leve intensidade. Na 9<sup>a</sup> dose houve piora do quadro, mesmo assim continuou a usar o medicamento até a 11<sup>a</sup> dose quando seu estado agravou-se. Foi internado, necessitando de tratamento intensivo. Nos exames realizados apresentou: 4,4 milhões de eritrócitos, 10,6% de hemoglobina, 35% de hematócrito, 26.400 de leucócitos, basófilos e mielócitos (0), 59% de segmentados, 30% de linfócitos, 2% de monócitos, plaquetas (normais), glicose 42mg%, uréia 73mg%, creatinina (2,4mg%), eletrocardiograma (bloqueio de ramo direito). Veio a falecer tendo como causa do óbito, insuficiência cardíaca respiratória. O relato atual mostra a necessidade de esclarecimento das equipes de saúde quanto ao uso dos Sb<sup>+5</sup> e também lembrar o Ministério da Saúde quando da aquisição de novos produtos, preocupar-se com a qualidade e procedência do mesmo.

**Palavras-chaves:** Leishmaniose tegumentar americana. Stibogluconato de Sódio BP88. Óbito. Estado do Maranhão.

**Abstract** The authors report the occurrence of a fatal case in patient with cutaneous leishmaniasis in the municipality of Caxias, MA. Male patient, 22 years old, road sweeper, presented with an ulcer in left leg, diagnosed as cutaneous leishmaniasis and treated with sodium stibogluconate BP88<sup>a</sup> (Sb<sup>+5</sup>) (Shandong Xinhua) at a dose of 10mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/day/20 days. After dose three he presented arthralgia, myalgia, nausea and weakness. During the therapy there was an aggravation of the symptoms with abdominal pain and irradiation into the thorax. After dose seven he presented a picture of associated dyspnea and thoracic pain of mild intensity. At dose nine there was further worsening of the picture, nevertheless the therapy was continued up to dose 11, when the patient's state deteriorated to such an extent that he was hospitalized in the intensive care unit. Exams: erythrocytes, 4.4 million; hemoglobin, 10.6%; hematocrits, 35%; white blood cells 26,400, basophiles and myelocytes (0); segmented leukocytes, 59%; lymphocytes 30%; monocytes 2%; platelets (normal); glucose, 42mg%; urea, 73mg%; creatinine, 2.4mg%; and ECG (blockade of right branch). The patient died from cardiorespiratory insufficiency. The current report underscores the need to clarify health workers regarding the use of Sb<sup>+5</sup> and also to remind the Health Ministry to verify the quality and origin when acquiring new products.

**Key-words:** Cutaneous leishmaniasis. Sodium stibogluconate BP88. Death. State of Maranhão.

1. Núcleo de Patologia Tropical e Medicina Social do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil.  
Endereço para correspondência: Prof. Jackson Mauricio Lopes Costa. Dept<sup>o</sup> de Patologia/UFMA. Praça Madre Deus 2, 65025-560 São Luis, MA.  
Fax: 55 98 222-5135/232-3837  
Recebido para publicação em 27/4/2001.

Os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ) constituem-se nas drogas de 1ª escolha no tratamento das leishmanioses nos países em que a mesma é endêmica, existindo atualmente, 4 formulações usadas em humanos, sendo as de maior difusão o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®), estibogluconato de sódio (Pentostam®) e os antimoniais pentavalentes produzidos na Índia e China<sup>5 11 12</sup>.

No Brasil, O Ministério da Saúde (MS) distribui a rede básica de saúde a medicação antimoniato-N-metilglucamina. Sendo que até meados de 1996 a mesma era adquirida do laboratório Rhodia, São Paulo, Brasil, pelo valor de U\$3,78 cada ampola<sup>12</sup>. Com base na dose padrão preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e adotada pelo MS do Brasil para tratamento de um paciente com 60kg, seriam necessárias, no mínimo, 40 ampolas (2 ampolas/dia/20 dias), o que representaria um custo de U\$151,00, caso o paciente necessitasse de apenas uma série da medicação<sup>11 12 13</sup>.

Em 1995, o MS fez uma estimativa do uso de 462.320 ampolas de antimoniato-N-metilglucamina em

apenas 9 estados do Brasil (MS, 1997), significando um custo de U\$1.747.569,6 considerando-se apenas os gastos com o medicamento. Vale ressaltar que o valor real dos recursos financeiros dispendidos com o tratamento inclui ainda, o custo das seringas, material de curativo e, nos casos mais graves, despesas hospitalares<sup>12</sup>.

Em 1996 o MS, considerando esse custo elevado, comprou através de licitação internacional o medicamento estibogluconato de sódio BP88® de fabricação chinesa, cujo valor por ampola era de U\$2,52. Com base no cálculo anterior, a redução do valor da ampola no ato de sua compra, teria representado para o MS no ano de 1995, uma economia de aproximadamente U\$582.523,20<sup>12</sup>.

Em 1997, o Estado do Maranhão começou a utilizar o estibogluconato de sódio BP88<sup>a</sup> no tratamento das leishmanioses em substituição ao antimoniato-N-metilglucamina, quando fomos surpreendidos com um caso de óbito na vigência da utilização do mesmo. Tratava-se de um paciente jovem, portador de lesão cutânea, o qual relatamos a seguir.

## RELATO DO CASO

JFOS, 22 anos, masculino, pardo, casado, gari, procedente do município de Caxias (cerrado maranhense), peso 52kg, data do atendimento 22.05.97. Há dois meses, começou a apresentar lesão ulcerada com bordos elevados, no membro inferior esquerdo (perna), após ter sido picado por inseto. Foi atendido na Unidade Mista do Município de Caxias, tendo o diagnóstico leishmaniose tegumentar (forma ulcerada franca), confirmado pelo encontro de leishmanias no raspado da borda interna da lesão.

**Evolução do caso. Conduta terapêutica:** stibogluconato de sódio BP88® (10 mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia/20 dias) e acompanhamento ambulatorial. Após aplicação da 3ª dose, evoluiu com dor articular e mal estar. Na 7ª dose sentiu dor abdominal (epigástrico), náuseas e mal estar geral. Não compareceu ao posto médico, continuando a usar o medicamento orientado por auxiliar

de serviço médico. Na 9ª dose agravou-se os sinais e sintomas, com dor epigástrica irradiando-se para o hipocôndrio direito, náuseas, vômitos e dispnéia. Na 11ª dose houve agravamento da dispnéia associado à dor torácica, palidez cutâneo mucosa, edema, oligúria, taquicardia e hiperfoneses de bulhas. TA 160/60 mmHg. Com este quadro foi internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Pronto Socorro Municipal de Caxias, MA, evoluindo para óbito 24 horas após sua internação. *Exames realizados na UTI:* hemograma - 4,4 milhões de hemácias, 10,6% hemoglobina, 35% de hematócrito, 26.400 leucócitos, sendo basófilo, eosinófilo e mielócitos (0), 59% de segmentados, 30% linfócitos, 2% de monócitos, plaquetas (normais), glicemia 42mg%, uréia (73mg%), creatinina (2,4mg%). Eletrocardiograma - bloqueio de ramo direito. O óbito ocorreu em 02.06.97, devido a insuficiência cardio respiratória.

## DISCUSSÃO

Com o intuito de reduzir os custos com o tratamento das leishmanioses, países como China e a Índia produzem seu próprio  $Sb^{+5}$ , na forma do estibogluconato de sódio. O Brasil, apesar de ter tentado a fabricação local destes componentes, ainda não obteve sucesso<sup>11 12</sup>. O custo reduzido dos  $Sb^{+5}$  chinês levaram o Brasil a importá-lo, visando diminuir os gastos com o tratamento das leishmanioses. Torna-se importante ressaltar que a experiência com a utilização do estibogluconato de sódio BP88<sup>a</sup>, até então, não havia sido descrito na literatura. Os relatos sobre a utilização dos  $Sb^{+5}$ , restringiam-se ao estibogluconato de sódio (Pentostam®) e ao antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®)<sup>5 11 12</sup>.

Saldanha<sup>12</sup>, comparando a utilização do stibogluconato de sódio BP88<sup>a</sup> e do Glucantime® em 127 pacientes com a forma cutânea da LTA, referiu que

76,8% do grupo tratado com stibogluconato de sódio BP 88® apresentaram efeitos adversos, quando comparado a 70,7% dos pacientes tratados com Glucantime®. Três pacientes que usaram stibogluconato de sódio BP 88® houve necessidade de interrupção do tratamento, devido: presença de exantema cutâneo máculo-papular, extremamente pruriginoso(1); artralgia severa(1); alterações eletrocardiográficas com extrasístoles bigeminadas, polimorfos, polifocais(1). Em dois destes pacientes, as alterações ocorreram na primeira metade do tratamento, o que demonstra que além do efeito acumulativo da droga, outros mecanismos deveriam estar relacionados à sua toxicidade.

Castro e cols<sup>4</sup> referiram artralgia severa em um paciente portador de LTA, após a 2ª dose de Glucantime® (20mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia). Segundo estes autores

o fato deve ter ocorrido devido a diferença existente entre os lotes da medicação no que se refere a osmolaridade e pH das ampolas. O fato da ocorrência de efeitos colaterais na 3ª dose em nosso paciente fez-nos pensar nas mesmas alterações observadas por Castro e cols<sup>4</sup>, tendo em vista que Saldanha<sup>12</sup> ao examinar tais parâmetros em ampolas do stibogluconato de sódio BP 88<sup>a</sup> observou diferenças entre os valores encontrados em relação ao Glucantime<sup>®</sup>.

No que diz respeito a toxicidade hepática e pancreática com a utilização dos Sb<sup>+5</sup> é frequente sua ocorrência, entretanto os mecanismos que justifiquem essas alterações permanecem obscuros<sup>2</sup>. Hepburn e cols<sup>8</sup>, referiram disfunção hepática e lesão celular em pacientes portadores da forma cutânea de leishmaniose, tratados com Pentostam<sup>®</sup>.

Saldanha<sup>12 13</sup>, referiu que a maioria dos pacientes de sua casuística que apresentaram níveis elevados de amilase encontravam-se assintomáticos. De quatro pacientes que apresentaram níveis de amilase acima de 1000U/l após o início do tratamento, apenas um queixou-se de dor abdominal durante o tratamento. Três pertenciam ao grupo tratado com stibogluconato de sódio Bp 88<sup>®</sup>. A associação de dor abdominal e elevação dos níveis séricos de amilase foi observada em onze pacientes tratados com estibogluconato de sódio, e em apenas três submetidos a terapêutica com Glucantime<sup>®</sup>. Estes achados endossam os encontrados por Gasser e cols<sup>7</sup>, onde registraram elevação dos níveis de amilase e lipase em 97% de 17 pacientes portadores de diversas formas de leishmanioses, tratados com Pentostam<sup>®</sup>.

Laguna e cols<sup>10</sup>, chamaram a atenção para o fato de que pancreatite tóxica assintomática pode ser mais freqüentemente associada ao tratamento com Sb<sup>+5</sup>, do que observa-se na literatura. Ressaltaram, ainda, a reversibilidade da alteração, sem necessidade de descontinuidade do tratamento, nos pacientes assintomáticos. Os mecanismos pelos quais essas alterações não progridem a despeito da continuidade do tratamento, necessitam ser melhor investigados. Bem como o valor clínico indicativo de interrupção do tratamento em pacientes assintomáticos.

Em nosso paciente, apesar de não termos os resultados dos exames da função pancreática e hepática, acredita-se que tenha ocorrido pancreatite aguda, pois a dor abdominal referida pelo paciente segundo equipe médica que o atendeu era sugestiva de tal sintoma permanecendo até o agravamento do quadro clínico do paciente, discordando com os achados da literatura.

A ocorrência de morte súbita, devido principalmente a arritmias cardíacas, tem sido descrita durante o tratamento com Glucantime<sup>®</sup> ou Pentostam<sup>®</sup><sup>3 5 6 14</sup>. A gravidade das alterações e a ocorrência de morte súbita estão, geralmente, relacionadas a esquemas terapêuticos com doses diárias acima de 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, sendo que o mecanismo da toxicidade cardíaca aos antimoniais pentavalentes, permanece obscuro apesar da freqüência com que podem ocorrer.

Lacerda e cols<sup>9</sup> já chamavam a atenção sobre o fato de que as alterações eletrocardiográficas que ocorriam em pacientes tratados com Sb<sup>+5</sup> eram semelhantes aquelas provocadas pelos Sb<sup>III</sup>. O autor sugere que a inibição da desidrogenase succínica e consequente redução da utilização do O<sub>2</sub> pelo miocárdio, como provável mecanismo de cardiotoxicidade dos antimoniais.

Saldanha<sup>12 13</sup>, referiu que as principais alterações eletrocardiográficas observadas em seus pacientes foram: aumento do intervalo QTC; alteração de repolarização ventricular; alterações isquêmicas e extrasístoles bigeminadas, polimorfas e polifocais. Estas alterações, com exceção da última citada, tem sido freqüentemente descritas em associação ao tratamento com os antimoniais pentavalentes (Glucantime<sup>®</sup> ou Pentostam<sup>®</sup>)<sup>3 5 14</sup>.

O bloqueio de ramo direito observado no ECG de nosso paciente, comumente não é relatado quando do uso dos Sb<sup>+5</sup> nas leishmanioses, sendo citado em pacientes portadores de cardiopatia chagásica. Segundo constatação junto aos familiares do paciente, não havia relato de deslocamento do mesmo para áreas endêmicas da doença de Chagas ou de transfusões sanguíneas recebidas pelo paciente, assim como qualquer sintoma relacionado ao aparelho cardiovascular.

Em relação ao provável comprometimento renal durante o uso do stibogluconato de sódio BP 88<sup>®</sup> observado em nosso paciente (níveis de creatinina 2,4mg%), tem-se relatos similares na literatura tanto relacionado ao tratamento da forma mucocutânea como na leishmaniose visceral<sup>1 15</sup>.

Apesar das lacunas existentes no conhecimento dos Sb<sup>+5</sup>, alerta-se o MS que quando da aquisição de tais medicamentos, preocupe-se com a qualidade e procedência do produto, sobretudo quais seriam as conseqüências para a saúde humana, como ocorreu no presente relato. Neste aspecto, o controle de qualidade em medicamentos é de vital importância, podendo constituir-se em um problema de saúde pública.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Balzan M, Fenech F. Acute renal failure in visceral leishmaniasis treated with sodium stibogluconate. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 86: 515-516, 1992.
- Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clinical Infectious Diseases 24: 684-703, 1997.
- Bryceson ADM, Chulay JD, Mugambi M, Were JB, Gachihi G, Chungu CN, Muigai R, Bhatt SM, Ho M, Spencer HC, Meme J, Anabwani G. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drug II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 79: 705-714, 1985.

4. Castro C, Sampaio RNR, 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.
5. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (Sodium Stibogluconate) *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34:702-709, 1985.
6. El-Hassan AM, Meredith SEO, Yagi HI, Khalil EAG, Abbas K, Zijlstra EE, Kroon CCM, Schoone GJ, Ismaili A. Sudanese mucosal leishmaniasis: epidemiology, clinical features, diagnosis, immune responses and treatment. *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene* 89:647-652, 1995.
7. Gasser RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 18:83-90, 1994.
8. Hepburn NC, Tidman MJ, Hunter JAA. Aminosidine (paramomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of american cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88:700-703, 1994.
9. Lacerda Jr FS, Germiniani H, Caldas C, Mota S, Baranski MC. Estudo comparativo das alterações eletrocardiográficas determinadas pelo tratamento com antimoniais tri e pentavalentes. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 7:210-217, 1965.
10. Laguna F, Soriano V, Gonzalez JM. Misdiagnosis of pancreatitis in patients receiving treatment with pentavalent antimonial agents. *Clinical Infectious Diseases* 19:978-979, 1994.
11. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18:187-198, 1985.
12. Saldanha AC. Estudo comparativo entre o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose tegumentar americana, na área endêmica de Corte de Pedra-Bahia, Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 1997.
13. Saldanha ACR. Estudo comparativo entre o estibogluconato de sódio BP88® (Shandong-Xinhua-China) e o antimoniato de meglumina (Rhodia-Brasil) no tratamento da forma cutânea de leishmaniose tegumentar americana, na área endêmica de Corte de Pedra, Bahia, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31:239-241, 1998.
14. Thakur CP. Harmful effect of high stibogluconate treatment of kala-azar in India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80:672-673, 1986.
15. Veiga JPR, Wolff EF, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* II 3: 569, 1983.