

---

## AVALIAÇÃO DO ELETROCARDIOGRAMA DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA TRATADOS COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE (GLUCANTIME®)

---

*Pedro Felipe Silva de Freitas<sup>1</sup>, Raquel Rodrigues Borges<sup>1</sup>, Bruno Hiroshi Sakamoto Leal<sup>1</sup>, Matheus Naves Gonçalves<sup>1</sup>, Antônia Marilene da Silva<sup>2</sup>, Flávio José Dutra de Moura<sup>3</sup>, Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio<sup>4</sup> e Joel Paulo Russomano Veiga<sup>3</sup>*

### RESUMO

Os antimoniais pentavalentes (Antimoniato de N-metilglumina – Glucantime®) são fármacos de primeira escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA). Apresentam a cardiotoxicidade como importante efeito adverso e é evidenciada por alterações no eletrocardiograma de repouso (ECG). O alargamento do intervalo QT corrigido (QTc) é a principal e potencialmente mais grave delas. O presente estudo teve como objetivo avaliar as alterações no ECG e sua frequência nos pacientes com LTA tratados com Glucantime® no Serviço de Dermatologia de nossa instituição. Para isso, um cardiologista avaliou os ECGs de 15 pacientes entre 18 e 59 anos de idade diagnosticados com LTA. Os exames foram realizados imediatamente antes, no 7º, 14º e 21º dias do tratamento. Desses pacientes, cinco (33%) desenvolveram algum distúrbio no eletrocardiograma, cuja frequência foi diretamente proporcional ao tempo de uso do fármaco. Bradicardia sinusal nova foi o mais comum (5/15 pacientes), seguida por alargamento do intervalo QTc (2/15 pacientes, os quais também apresentaram bradicardia). Não houve registro de complicações graves e nenhum paciente desenvolveu sintomatologia cardiovascular. Em apenas um caso foi necessária a interrupção do tratamento. A frequência de alterações no ECG observada é compatível com a relatada por estudos anteriores sobre o tema. Concluímos que a cardiotoxicidade dos antimoniais pentavalentes se manifestou de forma insidiosa, cumulativa, em proporção compatível com os relatos da literatura e sem repercussões clínicas.

**DESCRITORES:** Leishmaniose cutânea; antimonial pentavalente; cardiotoxicidade; eletrocardiograma.

- 
- 1 Graduando, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília, DF, Brasil.
  - 2 Departamento de Cardiologia, Área de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília, DF, Brasil.
  - 3 Departamento de Nefrologia, Área de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília, DF, Brasil.
  - 4 Departamento de Dermatologia, Área de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília, DF, Brasil.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Joel Paulo Russomano Veiga, Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB. Faculdade de Medicina, Área de Clínica Médica - CLM, Brasília – DF, Brasil. 70910-900. [jprveiga88@gmail.com](mailto:jprveiga88@gmail.com)

Recebido para publicação em: 14/5/2014. Revisto em: 9/10/2014. Aceito em: 31/10/2014.

## ABSTRACT

Electrocardiographic assessment of patients with American Cutaneous Leishmaniasis treated with Pentavalent Antimonial (Glucantime®).

The pentavalent antimonial compounds (Meglumine Antimoniate – Glucantime®) are the cornerstone for the treatment of American Cutaneous Leishmaniasis (ACL). Cardiotoxicity is their principal adverse effect, which becomes evident as abnormalities in the resting Electrocardiogram (ECG), the prolongation of the corrected QT interval (QTc) being the most important and potentially hazardous of them. The purpose of this study was to evaluate the disturbances on ECG and their frequency in patients diagnosed with ACL and treated with Glucantime® at our Institution. Fifteen patients between 18 and 59 years had their ECGs assessed by a senior cardiologist. The tests were performed prior to treatment, as well as on its 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day. Five patients (33%) developed an abnormality not previously observed, and frequency correlated with the duration of the treatment. The most common was sinus bradycardia (5 of 15 patients), followed by prolongation of the QTc interval (2 of 15 patients; both also had sinus bradycardia). No major cardiovascular symptoms or complications were reported. Only one patient had to interrupt the treatment. This proportion of ECG disturbances is consistent with previous studies on the subject. We conclude that the cardiotoxicity of the pentavalent antimonial drugs occurred insidiously in a percentage of patients compatible with the literature, and was not associated with major clinical complications.

KEY WORDS: Cutaneous leishmaniasis; antimony sodium gluconate; cardiovascular system; electrocardiography.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose corresponde a um espectro de manifestações clínicas resultantes da infecção por diversas espécies do protozoário do gênero *Leishmania* (Brasil, 2007; Tuon et al. 2008). Trata-se de doença infecciosa não contagiosa que, consideradas as formas cutânea e visceral, ocorre em quatro continentes, sendo endêmica em 88 países e listada pela Organização Mundial da Saúde como uma das seis doenças cujo controle é prioritário (Brasil, 2007; Moura et al., 2008). Estima-se que 350 milhões de indivíduos estejam expostos à infecção e ocorram cerca de 2 milhões de novos casos todo ano (Brasil, 2007; González et al., 2009).

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) insere-se entre as infecções por várias espécies do gênero *Leishmania* que ocorrem na pele e mucosas, respondendo por mais de 90% dos casos da doença (Brasil, 2007; Tuon et al., 2008). O Brasil apresenta extensa área endêmica, com cerca de 25 mil novos casos ao ano, o que o coloca entre os cinco países de maior incidência (Ribeiro et al., 1999; Sampaio et al., 2009). No período compreendido entre os anos de 1985 e 2005, a região Centro-Oeste apresentou o maior crescimento da incidência de LTA no País, com evidências de casos autóctones no Distrito Federal (Sampaio et al., 2009).

Os antimoniais pentavalentes são os fármacos mais empregadas no tratamento da LTA, constituindo a primeira opção terapêutica tanto no Brasil quanto no mundo (González et al., 2009; Sadeghian et al., 2008). Eles constam ainda nas recomendações de tratamento publicadas pela Organização Mundial da Saúde e pelo

Ministério da Saúde, com dose padrão de 20mg SbV/kg/dia (Brasil, 2007; González et al., 2009). Estes medicamentos existem sob duas apresentações: estibogluconato de sódio (Pentostan®) e antimoniato de meglumina (Glucantime®), mas somente a segunda está disponível no Brasil (Saldanha et al., 2000).

Embora sejam efetivos no tratamento da LTA, os antimoniais pentavalentes estão relacionados a uma série de efeitos adversos: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, tonturas, palpitações, entre outros (Brasil, 2007). Além disso, provocam alterações nos exames de função hepática, renal e pancreática, assim como no eletrocardiograma de repouso (ECG) (Sadeghian et al., 2008; Saldanha et al., 2000). Tais reações demandam um acompanhamento rigoroso dos pacientes tratados com este fármaco. As complicações mais graves são de notificação compulsória ao serviço de farmacovigilância (Brasil, 2007).

A cardiotoxicidade dos antimoniais pentavalentes manifesta-se principalmente por alterações no ECG, as mais frequentes são o prolongamento do intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett (QTc), as modificações da onda T e a bradicardia (Chulay et al., 1985; Ribeiro et al., 1999; Sadeghian et al., 2008). Elas são diretamente proporcionais à dose e à duração do tratamento, sendo mais comuns já nos últimos dias (Chulay et al., 1985; Saldanha et al., 2000).

Os antimoniais pentavalentes são considerados fármacos relativamente seguros, visto que as alterações eletrocardiográficas apresentam baixa frequência e, quando ocorrem, tendem à reversibilidade (Brasil, 2007; Ribeiro et al., 1999; Sadeghian et al., 2008). Ainda assim existe um potencial de morbimortalidade significativo, demonstrado por relato de morte súbita associada ao uso do fármaco (Sampaio et al., 1988).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar as alterações eletrocardiográficas e sua frequência nos pacientes com LTA tratados com antimoniato de N-metiglumina no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília.

## MÉTODOS

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e aprovado sob o número de registro CEP/FM 024/2012.

Trata-se de estudo clínico prospectivo e descritivo realizado no Ambulatório de Leishmaniose Tegumentar Americana do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), entre novembro de 2012 e maio de 2013.

Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: pacientes com idade entre 18 e 59 anos, com diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana (LTA) firmado pela equipe médica do serviço, para os quais foi prescrito Glucantime®. Já os critérios de exclusão compreendiam gestantes, menores de 18 anos e maiores de 60 anos, bem como os que referiram na entrevista nefropatia, hepatopatia,

cardiopatía ou outra doença que pudesse interferir no ECG. Também foram excluídos os pacientes que receberam qualquer tipo de tratamento para LTA nos últimos seis meses.

O diagnóstico de LTA, na sua forma cutânea e/ou mucosa, foi estabelecido pela equipe médica do Serviço de Dermatologia do HUB, com base na história clínica e nos achados no exame físico, aliados à sorologia, à biópsia e ao esfregaço das lesões apresentadas.

Firmado o diagnóstico, o paciente foi convidado a participar do estudo mediante entrevista com o pesquisador. Na ocasião, foi informado dos propósitos e conteúdos da pesquisa e, em caso de anuência, foi instruído a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, pós-informado.

Este trabalho consistiu da análise, por cardiologista experiente, dos eletrocardiogramas registrados imediatamente antes, no 7º, 14º e 21º dias do tratamento com antimonial. Os seguintes parâmetros foram avaliados: ritmo, frequência cardíaca, duração da onda P, complexo QRS, intervalo RR, presença ou ausência de arritmias e intervalo QT corrigido (QTc) segundo a fórmula de Bazett. Foi adotada para a frequência cardíaca a faixa de normalidade entre 60bpm e 100bpm, e considerado aumentado o QTc maior que 440 milissegundos para ambos os sexos. Os dados coletados foram então comparados com os relatos de outros estudos sobre o mesmo tema.

Os testes estatísticos, quando cabíveis, foram realizados por meio do programa SPSS 20.0, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Os pesquisados foram 15 pacientes que atenderam aos critérios e consentiram em participar do estudo. Não houve caso de recusa. Apresentavam idade média de  $46,2 \pm 9,2$  anos quando do início do tratamento e 12 deles eram homens (80%).

Na Tabela 1, estão demonstrados os parâmetros avaliados nos eletrocardiogramas. Considerando-se as médias  $\pm$  desvios-padrão, não houve modificação significativa na variável eletrocardiográfica antes ou durante o tratamento.

*Tabela 1.* Parâmetros eletrocardiográficos

	Pré-tratamento	7º dia	14º dia	21º dia	p*
Frequência Cardíaca	65 $\pm$ 25	65 $\pm$ 13	65 $\pm$ 11	66 $\pm$ 18	0,995
Onda P	80 $\pm$ 24,15	80 $\pm$ 0	80 $\pm$ 0	80 $\pm$ 20,65	0,998
Complexo QRS	80 $\pm$ 28,15	80 $\pm$ 0	80 $\pm$ 0	80 $\pm$ 20,65	0,997
RR	933 $\pm$ 355	949 $\pm$ 177	950 $\pm$ 162	855 $\pm$ 324	0,483
QTc	396 $\pm$ 140	386 $\pm$ 21	392 $\pm$ 24	388 $\pm$ 105	0,732

\*Análise de variância simples (One-way ANOVA).

No grupo acompanhado, dois pacientes (13%) apresentaram intervalo QTc maior que 440ms. O primeiro tratava-se de um homem de 47 anos de idade, sem comorbidades, no qual o alargamento ocorreu no 14º dia de tratamento. O segundo também era do sexo masculino, com 48 anos de idade e sem comorbidades, no qual a alteração foi observada no 21º dia (última aferição).

Cinco pacientes desenvolveram bradicardia sinusal nova, isto é, uma FC < 60bpm não observada no ECG inicial (pré-tratamento). Em dois deles, esta coincidiu com o alargamento do intervalo QTc, portanto suas características já estão descritas no parágrafo anterior. O terceiro paciente era do sexo masculino, 32 anos de idade e apresentava hipertensão arterial sistêmica em tratamento com fármaco beta-bloqueador há dois anos (atenolol 25mg 12/12h), o qual também interfere negativamente na frequência cardíaca. Os demais também eram homens, com idades de 58, 43 e 33 anos e sem quaisquer comorbidades ou uso prévio de medicamentos.

Não foi verificada alteração individual dos demais parâmetros nos 15 pacientes avaliados.

## DISCUSSÃO

No grupo estudado, houve predomínio marcante de homens na quinta década de vida, o que também já fora verificado em variados graus em estudos anteriores com pacientes com leishmaniose (Tabela 2). Não observamos diferença quanto à média de idade dos pacientes.

*Tabela 2.* Distribuição por idade e proporção entre os sexos

	Verificado	Sampaio et al., 2009	Sadeghian et al., 2008	Saldanha et al., 2000	Chulay et al., 1985
Relação Homem-Mulher	4 : 1	9 : 1	1,85 : 1	*	*
Idade	46,2 ± 9,2	34,5 ± 15	33,41 ± 15	*	*

\* Não informado.

Os antimoniais pentavalentes são fármacos comprovadamente cardiotoxicos (Sadeghian et al., 2008; Saldanha et al., 2000; Tuon et al., 2008). Isso é demonstrado pela taxa significativa de alterações no ECG verificada tanto nos estudos anteriores sobre o assunto quanto neste (Tabela 3). O alargamento do intervalo QTc mostrou ser o distúrbio mais frequente após a bradicardia sinusal neste e em outros estudos, exceto no realizado por Chulay et al. (1985). Dessa forma, confirma-se esta alteração e suas possíveis complicações no uso de antimoniais pentavalentes.

Além disso, observamos que as taxas de alterações nos parâmetros do ECG verificadas neste trabalho são, de forma geral, compatíveis com o relatado por estudos prévios (Chulay et al., 1985; Ribeiro et al., 1999; Sadeghian et al., 2008; Saldanha et al., 2000). Considerados o alargamento do intervalo QTc e qualquer

alteração no exame, as frequências por nós verificadas são inferiores às encontradas nos demais estudos. Esta observação, em princípio, indica prestação de assistência médica e terapêutica de boa qualidade no serviço.

Tabela 3. Alterações no ECG e sua frequência

	Verificado	Saldanha et al.	Chulay et al.	Sadeghian et al.	Ribeiro et al.
Alargamento de QTc	2 (13%)	13%	20%	19%	19%
Bradicardia sinusal nova	5 (33%)	2,2%	0%	10,6%	6,45%
Qualquer alteração	5 (33%)	43%	52%	47%	*

\* Não informado.

A reversibilidade dos distúrbios eletrocardiográficos, também já consagrada por trabalhos anteriores (Chulay et al., 1985; Ribeiro et al., 1999), não foi aqui avaliada. Ainda assim pudemos inferir que os antimoniais pentavalentes são fármacos relativamente seguros, uma vez que não foram relatadas complicações maiores a despeito da elevada proporção de alterações no ECG. Todos os pacientes puderam completar o tratamento, exceto o que apresentou alargamento do QTc no 14º dia, pois se trata de uma indicação de interrupção imediata do tratamento em razão da potencialidade para arritmias graves (Brasil, 2007).

O presente estudo apresenta algumas limitações, dentre as quais a mais significativa é o número limitado de pacientes incluídos. Os principais motivos para este fato são a elevada frequência de indivíduos maiores de 60 anos acometidos pela doença e sua considerável taxa de recidiva (ou seja, pacientes que receberam algum tratamento nos últimos seis meses). Contudo, a quantidade de pacientes incluídos foi suficiente para a observação de elementos descritivos do grupo e de alterações no ECG relativamente semelhantes ao relatado na literatura (Chulay et al., 1985; Ribeiro et al., 1999; Sadeghian et al., 2008; Saldanha et al., 2000).

Os efeitos cardiotóxicos do antimoniato de N-metilglumina sobre o eletrocardiograma se desenvolveram de forma insidiosa e tempo-dependente. Constatamos que o fármaco apresentou segurança razoável nos pacientes estudados.

#### AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi financiado por bolsa de pesquisa em iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), edital ProIC-UnB-2012/2013. Também recebeu financiamento do Núcleo de Apoio à Pesquisa do Laboratório Sabin de Análises Clínicas SA.

#### REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 2ª Ed – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

2. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg* 34: 702-709, 1985.
3. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JÁ. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2. Art. No.: CD004834, 2009.
4. Moura FJDD, Leal PP, Furtado RS, Muniz-Junqueira MI, Veiga JPR. Pentoxifylline prevents the meglumine antimonate-induced renal toxicity in rats, but not that induced by the inorganic antimony pentachloride. *Toxicology* 243: 66-74, 2008.
5. Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VMA. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res* 32: 297-301, 1999.
6. Sadeghian G, Ziaei H, Sadeghi M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. *Ann Acad Med Singapore* 37: 916-918, 2008.
7. Saldanha ACR, Romero GAS, Guerra C, Merchan-Harmann E, Macedo VO. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II. Toxicidade bioquímica e cardíaca. *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 383-388, 2000.
8. Sampaio RNR, Gonçalves MC, Leite VA, França BV, Santos G, Carvalho MSL, Tauil PL. Estudo da transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 686-690, 2009.
9. Sampaio RNR, Neto EM, Fatia EA, Sampaio JHD, Freitas LC, Marsden PD. Morte súbita causada por glucantime. *An Bras Dermatol* 63: 35-37, 1988.
10. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis – a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol* 47: 109-124, 2008.