

**ANDREA BARBIERI DE BARROS**

**HERPES ZOSTER COMO EFEITO COLATERAL DO  
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE  
TEGUMENTAR AMERICANA COM  
ANTIMONIAL PENTAVALENTE**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
Faculdade de Ciências Médicas  
Coordenação de Programas de Pós-Graduação**

**Cuiabá - MT  
Dezembro, 2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**  
**Faculdade de Ciências Médicas**  
**Coordenação de Programas de Pós-Graduação**

**HERPES ZOSTER COMO EFEITO COLATERAL DO**  
**TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE**  
**TEGUMENTAR AMERICANA COM**  
**ANTIMONIAL PENTAVALENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde – Área de Concentração Doenças Infecciosas e Tropicais

**ANDREA BARBIERI DE BARROS**

**ORIENTADOR: PROF.DR.COR JÉSUS FERNANDES FONTES**

**Cuiabá - MT**  
**Dezembro, 2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Barros, AB

Herpes Zoster como efeito colateral do tratamento da leishmaniose tegumentar americana com antimonial pentavalente

... f ; .. cm.

“Orientador: Prof. Dr. Cor Jesus Fernandes Fontes.”

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração: Doenças tropicais e infecciosas.

Bibliografia: f.. - ...

Leishmaniose, Tratamento, Efeito Colateral, Herpes Zoster

Ficha elaborada por:

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**  
**Faculdade de Ciências Médicas**  
**Coordenação de Programas de Pós-Graduação**

- Reitora: PROFa.Dra. MARIA LUCIA CAVALLI NEDER
- Vice-Reitor: PROF. Dr. FRANCISCO JOSÉ DUTRA SOUTO
- Pró-Reitora de Pós-Graduação: PROFa.Dra. LENY CASELLI ANZAI
- Diretor da Faculdade de Ciências Médicas: PROF. Dr. ANTONIO JOSÉ DE AMORIM
- Coordenador da Pós-Graduação em Ciências da Saúde: PROF.Dr. COR JÉSUS FERNANDES FONTES
- Vice-Coordenadora da Pós-Graduação em Ciências da Saúde: PROFa. Dra. ROSANE CHRISTINE HAHN

**COLEGIADO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

- PROF.Dr. COR JÉSUS FERNANDES FONTES (Presidente)
- PROFa. Dra. ROSANE CHRISTINE HAHN (Área de Concentração: Doenças Infeciosas e Tropicais)
- PROF. Dr. DOMINGOS TABAJARA DE OLIVEIRA MARTINS (Área de Concentração: Farmacologia)
- PROF. Dr. JOSÉ EDUARDO AGUILAR NASCIMENTO (Área de Concentração: Cirurgia, Metabolismo e Nutrição)
- PROF. Dr. SEBASTIÃO FREITAS DE MEDEIROS (Área de Concentração: Reprodução Humana)
- Discente: JOÃO PAULO MARTINS VIANA

Dedicatória

Aos amores incondicionais da minha vida: mãe e irmão.  
Aos verdadeiros amigos.

## AGRADECIMENTOS

- À Deus
- À minha mãe, a quem tudo devo, exemplo de vida, amor e dedicação.
- Ao meu irmão Anderson pelo amor, companheirismo e amizade.
- Ao meu Avô Máximo Barbieri pelas orações.
- Ao Prof. Dr. Cor Jesus Fontes, um exemplo de Doutor professor, de médico e amigo a ser seguido. Pela paciência, dedicação e ensinamento.
- Ao MSc Alex Miranda Rodrigues, pela atenção e coorientação, nunca esquecerei.
- A Giovana Volpato Pazin, amiga, que nas horas de angústias estava sempre ali.
- Aos professores Francisco Jose Dutra Souto e Yvelise Terezinha Moratto da Conceição que, durante a minha formação ensinaram a cuidar de meus pacientes com carinho, respeito e dedicação, exemplos que nunca serão esquecidos.
- A professora Márcia Hueb a quem acompanhei por anos nos ambulatórios de Leishmaniose, pelos ensinamentos e exemplos.
- As minhas amigas, Ana Gisela Arruda Santos e Laura Regina Lopes Belém, pelo amor e carinho.
- As novas amigas Fernanda de Freitas Benincasa e Lourdes Maria Borzacov, que se mantêm presentes na nova fase da minha vida.
- À equipe do Mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso.
- Aos colegas do Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário Júlio Muller, que me acompanharam e muito me ajudaram: Gisele Mura, Jamis Kirius Nobre (Xexeu), Maria Celina, Ana Lúcia e todos.
- Aos amigos, colegas e chefes do CEMETRON pelo apoio e compreensão, Marcelo Setton, Rui Durchler, Antonio Roberto Martins, Sérgio Basano, Stella Zimmerli e Fernando Tristão.
- A Eliana Cardouzo, que surgiu na fase final, mas foi muito importante.
- A Franciane, muito obrigado por tudo.
- Aos amigos presentes ou distantes que apóiam e vibram com as minhas conquistas.
- Aos que, hoje, fazem parte da minha vida e possuem o dom de compreender/aceitar, pois acreditam em mim.

## SUMÁRIO

	<i>Página</i>
Lista de Tabelas	viii
Lista de Quadros	ix
Lista de Anexos	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO GERAL	8
3. PACIENTES E MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO	18
6. CONCLUSÕES	24
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
8. ANEXOS	37

## LISTA DE TABELAS

	<i>Página</i>
Tabela 1 Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes que apresentaram herpes zoster durante ou após tratamento para leishmaniose tegumentar com antimonial pentavalente.	16
Tabela 2 Características do tratamento da leishmaniose tegumentar recebido pelos pacientes que apresentaram herpes zoster durante ou após o uso de antimonial pentavalente.	17

## LISTA DE QUADROS

	<b>Página</b>
Quadro 1	20
Comparação dos dados do presente estudo com as informações disponíveis na literatura sobre a ocorrência de herpes zoster durante ou após tratamento das leishmanioses com antimoniais pentavalentes	

## LISTA DE ANEXOS

		<i>Página</i>
Anexo 1	Termo de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller	38

## RESUMO

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença endêmica que afeta um significativo número de pessoas todos os anos determinando elevada morbidade nas áreas mais pobres do mundo. O tratamento de primeira linha baseia-se na utilização de antimoniais pentavalentes. Este grupo de drogas apresenta vários efeitos adversos. Entre os efeitos mais inusitados já relatados vem se acumulando descrições isoladas de casos de reativação do vírus varicela-zoster. O presente estudo descreve 16 pacientes que apresentaram herpes zoster durante ou pouco depois do uso de antimoniais pentavalentes. Entre eles, 15 (93,8%) eram do sexo masculino, com mediana (amplitude) de idade de 53,3 (22-81) anos. A maior parte (75%) dos casos de herpes zoster foi relacionada ao antimoniato de meglumina. O tempo mediano (amplitude) de aparecimento das lesões foi de 22,1 (8-36) dias. Não foram identificadas diferenças, entre os dois compostos, quanto à dose administrada ou o tempo de início das lesões herpéticas. Os achados do estudo permitem concluir que o tratamento da LTA com antimoniais pentavalentes, inclusive o antimoniato de meglumina, está associado à ocorrência de reativações do vírus varicela-zoster. Essa complicação pode surgir durante ou após vários dias da administração da medicação.

## ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis is an endemic disease that affects a significant number of people each year around the world. The first-line treatment is based on the use of antimony drugs. This group of drugs has several adverse effects. Recently, varicella-zoster virus reactivation has been reported in isolated cases and related to leishmaniasis treatment with pentavalent antimonials. This study describes 16 patients who had herpes zoster during or shortly after the use of antimony. Among them, 15 (93.8%) were male, with median (range) of 53.3 (22-81) years. Most (75%) had herpes zoster related to meglumine antimoniate and 25% to sodium stibogluconate. The median (range) of onset of herpes zoster lesions was 22.1 (8-36) days. No differences were observed between the two compounds on the dose administered or the time of onset of herpetic lesions. It can be concluded that the treatment of tegumentary leishmaniasis with pentavalent antimony, including meglumine antimoniate, is associated with the occurrence of reactivation of varicella-zoster virus. This complication may occur during or after several days of the medication interruption.

Capítulo 1

# **1. INTRODUÇÃO**

A leishmaniose tegumentar é uma doença infecciosa de transmissão vetorial que constitui um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia) e com registro anual de 1,0 a 1,5 milhões de casos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a considera como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir deformidades (WHO, 2007).

No Novo Mundo, a doença é denominada Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e, no Brasil, é causada predominantemente pelo protozoário *Leishmania (Viannia) brasiliensis*, embora outras espécies como a *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e a *Leishmania (Viannia) guyanensis* também sejam identificadas (Ministério da Saúde, 2007). Desde a década de 80 há aumento no número de casos registrados no país, culminando com 19.746 casos no ano de 2008, com destaque para os estados do Pará, Mato Grosso, Maranhão, Amazonas e Bahia ([http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1560](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1560)).

Os antimoniais pentavalentes constituem a principal classe de drogas utilizadas no tratamento da LTA, com dois compostos indicados para essa finalidade: o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio. Essas duas formulações de antimoniais pentavalentes são a base da terapêutica da doença nos dias atuais em todos os países endêmicos do mundo. O estibogluconato de sódio é disponibilizado nos países de língua inglesa e asiáticos, como na Inglaterra, China e Índia. Durante curto período de tempo, entre 1996 e 1999, o estibogluconato de sódio foi disponibilizado

no Brasil, quando o Ministério da Saúde adquiriu o produto BP88<sup>®</sup>-estibogluconato de sódio, produzido na China pela Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory. Em virtude de graves efeitos colaterais e ocorrência de óbitos, o seu uso foi suspenso pelo próprio Ministério da Saúde, após três anos de sua introdução em nosso meio (Deps et al., 2000, Ministério da Saúde, 2007). Já o antimoniato de meglumina é encontrado nos países de língua espanhola e, aqui no Brasil, é distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde. O Glucantime<sup>®</sup> é o produto mais conhecido. É apresentado em ampolas de 5 mL do antimoniato, que contém 405 mg de antimônio. Sua administração é restrita ao uso parenteral, sendo a via endovenosa, preferencialmente recomendada (Ministério da Saúde, 2007).

As normas brasileiras de tratamento da LTA americana preconizam o antimoniato de meglumina como droga de primeira escolha o tratamento, em doses que variam de 15 mg/kg/dia por 20 dias nas formas cutâneas a 20mg/kg/dia por 30 dias nas formas mucosas, podendo ser repetidos em uma segunda série em ambas as formas clínicas, na dose de 20mg/kg/dia por 30 dias, caso não exista cura clínica nos 90 dias subsequentes ao fim do tratamento (Ministério da Saúde, 2007). Outros esquemas mais prolongados já foram anteriormente utilizados em nosso país, com a utilização de séries de 10 dias de aplicação intercaladas por 10 dias de observação, até a cura clínica ou limite de três séries de uso do antimonial (Marsden, 1985).

Após a administração do medicamento, os antimoniais orgânicos presentes no estibogluconato de sódio ou no antimoniato de meglumina são bioconvertidos à forma inorgânica do  $Sb^V$ , que é imediatamente reduzida à

sua forma trivalente (Miekeley et al., 2002). Os parâmetros farmacocinéticos dos antimoniais são responsáveis pela administração continuada e prolongada dessas drogas. Após administração intravenosa ou intramuscular, o antimoniato de meglumina é rapidamente absorvido e, em cerca de 48 horas, mais de 90% da droga é excretada pela urina (Singh & Sivakumar, 2004). Por essa razão, é necessária a administração de doses elevadas e por tempo prolongado, para se garantir nível terapêutico do medicamento nos tecidos, proporcionando maior eficácia. Uma fração da dose, porém, fica retida no organismo, tendo meia vida biológica média (DP) de 32,8+3,8 horas (Rath et al., 2003). Esse resíduo de droga aumenta progressivamente após o quinto dia de tratamento parenteral (Ministério da Saúde, 2007).

O mecanismo de ação dos antimoniais ainda não é bem conhecido. Hipóteses prováveis são a inibição da adenosina (ATP) e guanosina trifosfatos (AGP), através da inibição do ciclo do ácido cítrico e da glicólise, e a estimulação do macrófago do hospedeiro (Koff & Rosen, 1994). Parece ainda que os antimoniais são capazes de alterar o potencial redox tiol da célula, induzindo o efluxo de tiol intracelular e inibindo a tripanotiona redutase. Uma enzima específica do parasito, TDR1, pode catalisar a conversão de  $Sb^V$  para  $Sb^{III}$ , usando glutathione como redutor. A enzima antimônio-redutase também reduz o  $Sb^V$  para  $Sb^{III}$  e aumenta a sensibilidade do parasito ao mesmo. O tiol, incluindo tiol parasito-específico, como glicilcisteína, pode reduzir  $Sb^V$  para  $Sb^{III}$  de forma não enzimática  $Sb^V$  (Ouellette et al., 2004). É possível que mais de um desses mecanismos

sejam responsáveis pela ativação da droga.

Vários estudos têm demonstrado a interferência da ação de interleucina (IL-2, IL-4, IL-12) na eficácia terapêutica dos antimoniais pentavalentes (Murray et al., 1993; Murray et al., 2000). A ação estimulatória dos sais de antimônio sobre as células do sistema imunitário também já foi sugerida (Murray et al., 2000). Aumento *in vitro* da capacidade fagocitária de leucócitos, assim como estímulo dos mecanismos leishmanicidas de macrófagos de indivíduos normais já foram demonstrados em estudos com pacientes ou com indivíduos normais, pela ação do antimonial pentavalente (Coelho, 2003). Em infecção experimental de macrófagos *in vitro*, o  $Sb^V$  apresenta ação leishmanicida. Porém, em modelo animal, sua ação depende de fatores como subtipos de células T e citocinas (Murray, 2001). Recentemente, foi demonstrado que o estibogluconato de sódio é um potente inibidor da tirosina fosfatase, levando a incremento na resposta a citocinas (Pathak & Yi, 2008). Ambos,  $Sb^V$  e  $Sb^{III}$ , mediam a fragmentação do DNA das leishmanias, sugerindo que ação do antimonial sobre a leishmania seja semelhante ao mecanismo da apoptose (Sudhandiran & Shaha, 2003). Por todas essas evidências, acredita-se que a ação do antimonial pentavalente está intimamente relacionada à resposta imune do hospedeiro, contando com ela para destruir o parasito, seja por mecanismos direto, quanto por mecanismos indiretos.

A ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento com antimoniais pentavalentes é muito comum, existindo contra-indicação para seu uso na gestação, cardiopatias, nefropatias e hepatopatias. Os efeitos

adversos mais frequentemente descritos são: artralgia, mialgia, anorexia, náusea, vômitos, plenitude, dor epigástrica ou abdominal, pancreatite, prurido cutâneo, febre, astenia, cefaléia, tontura, palpitações, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (Marsden, 1985; Rodrigues et al., 2006; Ministério da Saúde, 2007). Há descrições de outros efeitos mais graves ou potencialmente fatais como a cardiotoxicidade, descrita principalmente pelo aumento do intervalo QT e QTc, responsável por 19% a 21% dos eventos totais. No entanto, alterações eletrocardiográficas como bradicardia, depressão ou elevação do segmento ST, inversão de onda T, bloqueio de ramo esquerdo e arritmia atrial são também descritas na literatura (Aronson et al., 1998; Rodrigues et al., 2007; Sadeghian et al., 2008).

Toxicidade renal, com aumento dos valores de uréia e creatinina séricas, são relatadas com freqüência. Porém, evolução para insuficiência renal, reversível ou não, é um evento incomum. Nefrite intersticial aguda e necrose tubular aguda são descritas como seu mecanismo patogênico (Cucé et al., 1990). Outros efeitos adversos incluem hepatotoxicidade e pancreatotoxicidade, com evolução para pancreatite aguda e potencialmente fatal (Cucé 1990; Van-Voorhis, 1990; Kopke et al., 1993; Saldanha et al., 1999; Demicheli et al., 2002; Hepburn, 2003).

Entre os efeitos colaterais menos comuns e inusitados, principalmente associado ao uso de estibogluconato de sódio, está a reativação do vírus varicela zoster (VVZ), principalmente na forma do herpes zoster ou de meningoencefalite herpética (Chulay et al., 1983; Franke et al., 1990; Hartzel

et al., 2006). Contudo, informações sobre a ocorrência de reativação desse vírus durante ou após o uso do antimoniato de meglumina são restritas na literatura (Marsden, 1985).

O VVZ é um vírus da família dos herpesvirus, que usualmente causa doença autolimitada em imunocompetentes, mas com potencial para causar doenças graves ou para apresentar reativação em pacientes com imunodepressão. Em geral, as reativações do VVZ acontecem quando o vírus, latente em gânglios dorsais, torna-se reativado e provoca um *rash* vesicular de distribuição dermatomérica. O principal mecanismo relacionado à sua reativação é a diminuição da imunidade celular, o que pode ser verificado pela correlação direta entre a ocorrência clínica de herpes zoster e sua associação com condições que afetam a imunidade celular, tais como doenças linfoproliferativas, uso de drogas imunossupressoras, infecção pelo vírus HIV e idade avançada (Megged & Schlesinger, 2009; Weaver, 2009).

A observação de vários casos de herpes zoster em pacientes do Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário Júlio Müller, em Cuiabá, Mato Grosso, durante ou imediatamente após uso de antimonial pentavalente, motivou o presente estudo. A partir da análise dos prontuários dos pacientes que receberam tratamento em várias unidades de saúde que realizam tratamento para LTA da região, descreveu-se a frequência de ocorrência do herpes zoster e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes acometidos por essa complicação, durante ou imediatamente após receberem tratamento com antimonial pentavalente.

Capítulo 2

## **2. OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GERAL**

- Descrever os dados clínicos e laboratoriais de pacientes que desenvolveram herpes zoster como efeito colateral do tratamento da LTA com antimonial pentavalente.

Capítulo 3

### **3. PACIENTES E MÉTODO**

Foi realizado um estudo descritivo, baseado em dados de prontuários de pacientes que receberam tratamento para LTA no Ambulatório de Referência para Diagnóstico e Tratamento das Leishmanioses do Hospital Universitário Júlio Muller em Cuiabá-MT. O período de abrangência da revisão dos prontuários variou de 1995 a 2008.

O critério de inclusão no estudo foi à constatação de uso de antimoniais pentavalentes (antimoniato de meglumina ou estibogluconato de sódio) para o tratamento da LTA, em qualquer uma das suas formas clínicas, e apresentação de quadro clínico compatível com herpes zoster durante o tratamento ou nos 90 dias subseqüentes ao final do tratamento.

O diagnóstico de herpes zoster foi definido em bases clínicas, pela presença de lesões vesiculosas sobre base eritematosa, unilateral, raramente ultrapassando a linha mediana, seguindo o trajeto de um dermatomo, com surgimento gradual e evolução para crostas e cura espontânea em 2 a 4 semanas (Gnann & Whittley, 2002; Megged, 2009; Wanke et al., 1999). Foram coletadas informações dos prontuários médicos quanto ao tempo de surgimento do herpes zoster em relação ao dia de início da série do tratamento com o antimonial pentavalente, sexo do paciente, forma clínica da LTA, idade do paciente, tipo de droga utilizada (antimoniato de meglumina ou estibogluconato de sódio), dose utilizada em mg/kg/dia e positividade para o vírus HIV. Todos os pacientes foram tratados de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e acompanhados por pelo menos 90 dias após o término do tratamento com antimoniais pentavalentes (Ministério da Saúde, 2007).

O acesso aos prontuários dos pacientes foi autorizado pela Direção do Hospital Universitário. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Julio Muller, pelo parecer nº 099/CEP/HUJM/2003.

Capítulo 4

## **4. RESULTADOS**

No período de 1995 a 2008, 2.137 pacientes receberam tratamento para LTA no Ambulatório de Referência do Hospital Universitário Júlio Muller. Desses, 1851 (86,6%) eram do sexo masculino e 236 (13,4%) do sexo feminino. Da análise de seus prontuários constatou-se que 16 (0,75%) pacientes tinham diagnóstico herpes zoster que surgiu durante ou alguns dias após o término da administração do antimonial pentavalente.

A manifestação do herpes zoster ocorreu tanto com o antimoniato de meglumina, como com estibogluconato de sódio. Nenhum paciente que recebeu outro esquema com drogas alternativas (pentamidina ou anfotericina B) desenvolveu essa complicação.

Dos pacientes que apresentaram herpes zoster como efeito colateral ao tratamento, 15 (93,8%) eram do sexo masculino, com idade variando de 22 a 81 anos e mediana de 53,3 anos. Sete (43,8%) pacientes tinham a forma cutânea da doença, seis apresentavam a forma mucosa (37,5%) e três a forma cutâneo-mucosa (18,7%). A presença de co-infecção com o vírus HIV foi detectada em apenas um (6,3%) desses pacientes (Tabela 1).

Os antimoniais pentavalentes utilizados para o tratamento desses pacientes foram o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, para 12 (75,0%) e 4 (25,0%), respectivamente. Em 10 (62,5%) pacientes o surgimento das lesões herpéticas aconteceu durante a primeira série de administração do medicamento, em quatro (25,0%) pacientes durante a segunda série e em dois (12,5%) pacientes durante a administração da terceira série de antimoniais. A mediana (amplitude) da dose utilizada do antimoniato de meglumina foi de 18,1 (11,5-20,0) mg/kg/dia, enquanto que

para o estibogluconato de sódio a mediana foi de 16,9 (14,4-17,9) mg/kg/dia (Tabela 2).

O tempo decorrido entre o início do tratamento com antimonial pentavalente e o surgimento do herpes zoster variou de 8 a 36 dias, com mediana de 22,1 dias. Não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p=0,11$ ) do tempo de aparecimento das lesões entre os pacientes que receberam estibogluconato de sódio ou antimoniato de meglumina e nem entre aqueles que receberam a doses até 15 mg/kg/dia (mediana de 21 dias) ou superior a 15mg/kg/dia, cuja mediana foi de 22,3 dias ( $p=0,94$ ).

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes que apresentaram herpes zoster durante ou após tratamento para leishmaniose tegumentar com antimonial pentavalente.

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
<i>Masculino</i>	15	93,8
<i>Feminino</i>	1	6,3
<b>Idade (anos)</b> Mediana (amplitude)		
	53,3 (22-81)	
<b>Forma clínica</b>		
<i>Cutânea</i>	7	43,8
<i>Cutâneo-mucosa</i>	3	18,8
<i>Mucosa</i>	6	37,5
<b>Co-Infecção HIV</b>		
	1	6,3
<b>Tempo de surgimento do herpes zoster (dias)</b> Mediana (amplitude)		
	22,1 (8-36)	

Tabela 2 – Características do tratamento da leishmaniose tegumentar recebido pelos pacientes que apresentaram herpes zoster durante ou após o uso de antimonial pentavalente.

<b>Características</b>	<b>Antimoniato de meglumina</b>	<b>Estibugluconato de sódio</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Série de ocorrência</b>				
<i>Primeira</i>	8	2	10	62,5
<i>Segunda</i>	4	0	4	25
<i>Terceira</i>	0	2	1	12,5
<b>Tempo de aparecimento das lesões em dias</b>				
Mediana (amplitude)	27 (11-36)	16,5 (8-20)	p=0,11	
<b>Dose (mg/kg/dia)</b>				
Mediana (amplitude)	18,1 (11,5 - 20)	16,9 (14,4-17,9)	p=0,40	

Capítulo 5

## **5. DISCUSSÃO**

As reativações do VVZ estão relacionadas ao envelhecimento e a várias entidades clínicas em que a imunidade celular encontra-se comprometida, como doenças neoplásicas, infecções sistêmicas graves, doenças ou drogas imunodepressoras e, ocasionalmente, ocorrem sem que se determine o fator desencadeante. Também já foram descritas reativações do VVZ relacionadas a infecções cruzadas do VVZ com outros vírus, vacinações (Bayas et al., 2007) e associadas a alterações na imunidade celular (Sørensen,1980).

A incidência de reativação do VVZ é estimada em 3,2 casos /1000 pessoas-ano na população geral dos Estados Unidos. Essa incidência aumenta consistentemente em algumas condições como as já anteriormente descritas. Na população idosa, acima de 75 anos, chega a mais de 10 casos/1000 pessoas-ano e a 14,5 casos/1000 pessoas-ano em pacientes em tratamento imunossupressor para artrite reumatóide, com doses baixas de methotrexate (Chakravarty, 2008).

A associação da reativação do VVZ com o tratamento da leishmaniose com antimoniais pentavalentes foi relatada, pela primeira vez na Rússia, na década de 60 (Aslamazov et al., 1966). Nos últimos anos, contudo, a relação entre o uso do estibogluconato de sódio e manifestação de herpes zoster vem sendo relatada mais frequentemente na literatura médica (Wortmann et al., 1998; Seaton et al., 1999; Hartzell et al., 2006; Yoon et al., 2008; Chulay et al.,1983). Seu mecanismo, entretanto, não está esclarecido. Já ocorrência de manifestações de herpesvírus em pacientes tratados com antimoniato de meglumina foi relatada menos frequentemente

e, em alguns casos, incluiu a reativação de herpes simples (Sampaio et al., 1980; Marsden, 1985).

No presente estudo é apresentada uma série de 16 casos de manifestação de herpes zoster relacionado com o uso de antimoniais pentavalentes, indicado para tratamento de LTA. Em 12 (75,0%) desses pacientes essa complicação ocorreu com o uso do antimoniato de meglumina. Como pode ser visto no Quadro 1, o número de pacientes aqui descritos representa a maior casuística desse efeito colateral já descrita na literatura e o primeiro relato detalhado de herpes zoster relacionado ao antimoniato de meglumina.

Quadro 1 – Comparação dos dados do presente estudo com as informações disponíveis na literatura sobre a ocorrência de herpes zoster durante ou após tratamento das leishmanioses com antimoniais pentavalentes

<b>Origem</b>	<b>Droga utilizada</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Referência</b>
Rússia	Estibogluconato de sódio	1	Aslamazov et al., 1966
Quênia	Estibogluconato de sódio	1	Chulay et al., 1983*
Peru	Estibogluconato de sódio	1	Franke et al., 1990
Iraque	Estibogluconato de sódio	3	Wortmann et al., 1998
Belize	Estibogluconato de sódio	1	Seaton et al., 1999
Iraque	Estibogluconato de sódio	1	Hartzell et al., 2006
<i>Brasil</i>	<i>Estibogluconato de sódio</i> <i>Antimoniato de meglumina</i>	<i>4</i> <i>12</i>	<i>Presente estudo</i>

\* Leishmaniose visceral

Se considerarmos a população de pacientes tratados no período do estudo e que o Ambulatório de Referência do HUJM cumpre rigorosamente o período de seguimento de 90 dias recomendado pelo Ministério da Saúde após o tratamento da LTA, a incidência de herpes zoster observada neste estudo pode ser estimada em 30 casos/1000 pessoas-ano. Vale ressaltar que tal incidência pode estar subestimada, face ao grande número de pacientes procedentes de áreas distantes e rurais, que nem sempre cumprem a agenda de retornos recomendada, sendo possível que outros casos de reativação do VVZ, especialmente se apresentarem manifestações leves e que não exigiram tratamento, ou foram tratadas nos serviços de atenção primária.

A reativação do VVZ é relacionada à depressão da imunidade celular (Gnann & Whittley, 2002). Os antimoniais pentavalentes são compostos pouco estudados, sendo seu mecanismo de ação e a mediação dos efeitos adversos ainda não completamente conhecidos. Acredita-se que as principais alterações responsáveis pela reativação do VVZ sejam a redução do número e/ou da eficiência das células TCD<sub>4</sub> (Whittley, 2005; Dworkin et al., 2006; Arvin, 2008; Muller et al., 2008; Fucks et al., 2009).

Alterações hematológicas e imunológicas durante o tratamento com antimoniais pentavalentes já foram descritas (Yoon et al., 2008). Nesse sentido, já foi verificada a redução da contagem de linfócitos, especificamente a redução de linfócito TCD<sub>4</sub>, durante o tratamento com estibogluconato de sódio, mesmo em pacientes sem manifestação clínicas de herpes zoster, porém sem alteração no perfil de anticorpos contra o VVZ

(Yoon et al., 2008). Tal redução de CD4 e alterações nas populações de linfócitos CD8, não foram, entretanto, identificadas em um estudo que investigou o efeito do antimoniato de meglumina em pacientes tratados com esta droga para LTA (Da Cruz, 1994).

É possível que além da associação com efeitos adversos dos antimoniais pentavalentes, as reativações do VVZ identificadas durante o tratamento da LTA estejam associadas às mudanças de resposta imunológicas da fase de convalescença da leishmaniose (da Cruz et al., 1994), como as já identificadas com outros processos infecciosos, bem como nas reativações relacionadas à administração de vacinas (Bayas et al., 2007; Sørensen, 2005).

Um único paciente do grupo era soropositivo para o vírus HIV, porém sem AIDS manifesta e sem outras comorbidades ou uso de outros fármacos com potencial de imunossupressão. Apenas seis pacientes tinham mais de 65 anos, o que não justifica, pela idade, a reativação do VVZ na maior parte do grupo de pacientes. Outro aspecto a se destacar é que os serviços envolvidos neste estudo atuam como referência regional ou estadual para o tratamento da LTA. Portanto, utilizaram frequentemente, no período do estudo, outras drogas de segunda escolha, tais como a pentamidina e a anfotericina B, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2007). Nesses casos, nenhum paciente apresentou herpes zoster relacionado ao uso dessas drogas.

Assim, não foi possível identificar outros fatores que pudessem explicar a ocorrência de herpes zoster entre os pacientes do estudo, que não

o efeito colateral do tratamento com antimoniais pentavalentes. Por outro lado, não se avançou na identificação do perfil imunológico desse grupo de pacientes, durante o tratamento com antimoniais pentavalentes. A rotina de seguimento do serviço não inclui a contagem de CD<sub>4</sub><sup>+</sup> durante o tratamento e o acompanhamento hematológico é reservado aos pacientes com quadros de maior gravidade, não sendo possível identificar alterações nas contagens de linfócitos totais ou em quaisquer subpopulações durante ou após o tratamento da LTA.

Em síntese, o presente estudo aponta que o tratamento da LTA com antimonial pentavalente pode estar associado à ocorrência de herpes zoster como mais um efeito colateral deste grupo de drogas. É necessário, entretanto, que estudos observacionais prospectivos, bem como estudos “*in vitro*” da imunidade dos pacientes tratados, contribuam para o entendimento dos mecanismos envolvidos na gênese dessa complicação.

Capítulo 6

## **6. CONCLUSÕES**

- O tratamento da leishmaniose tegumentar com antimonial pentavalente pode estar associado à ocorrência de herpes zoster como efeito colateral deste grupo de drogas.
- Tanto o estibogluconato de sódio quanto o antimoniato de meglumina podem estar associados à manifestação clínica do herpes zoster durante ou após o tratamento da leishmaniose tegumentar.
- Herpes zoster associado ao tratamento da leishmaniose tegumentar com antimonial pentavalente pode ocorrer no período de administração da droga ou até seis semanas após a suspensão da mesma.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser Jr RA, Magill AJ, Endy TP, Coyne PE, Grogl M, Benson PM, Beard JS, Tally JD, Gambel JM, Kreutzer RD, Oster CN. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: Recent U. S. military experience. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 27:1457-1464.

Aslamazov EG, Metel'skaia AO, Tumol'skaia NI. Herpes zoster as a result of the toxic effect of antimony compounds on the organism. *Medit'sinskaia parazitologija i parazitarnye bolezni*. 1966; 35(5):600-601.

Arvin, AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197:S58-60.

Bayas JM, Gonzales-Alvares R, Guinovart C. Herpes Zoster After Yellow Fever Vaccination *Journal of Travel Medicine*. 2007; 14(1): 65–66.

Chakravarty EF. Viral Infection and Reactivation in Autoimmune Disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58(10): 2949–2957.

Chulay JD, Bhatt SM, Muigai R, Ho M, Gachihi G, Were JBO, Chunge C. A comparison of three dosage regimens of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *The Journal of Infectious Diseases*. 1983; 148(1):148-155.

Coelho V. Influência de tratamento, *in vitro*, de fagócitos humanos e de murinos

com antimoniato de meglumina sobre a fagocitose, produção de radicais de oxigênio e nitrogênio e fator de necrose tumoral alfa [tese de mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília. Pós-Graduação em Patologia Molecular, 2003.

Cucé LC, Belda Júnior W, Dias MC. Alterações renais por hipersensibilidade ao uso de antimonial pentavalente (Glucantime®) na leishmaniose Tegumentar Americana. Relato de um caso. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1990; 32(4):249-251.

Da Cruz AM, Conceição-Silva F, Bertho AL, Coutinho SG. Leishmania-reactive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells associated with cure of human cutaneous leishmaniasis. Infection and Immunity. 1994; 62(6): 2614-2618.

Demicheli C, Frézard F, Lecouvey M, Garnier-Suillerot A. Antimony (V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. Biochimica et Biophysica Acta. 2002; 1570:192-198.

Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metil-glucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2000; 33(6):535-543.

10 Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts

RF, Gershon AA, Haanpää ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tying SK, van Wijck AJM, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 44: S1-26..

Franke ED, Wignall S, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A. Efficacy and toxicity of Sodium Stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 113:934-940.

Fundação Nacional de Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde, Brasília, 2007.

Fuks L, Shitrit D, Fox BD, Amital A, Raviv Y, Bakal I, Kramer MR. Herpes zoster after lung transplantation: incidence, timing, and outcome. *The Society of Thoracic Surgeons*. 2009; 87:423-426.

Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347(5): 340-346.

Hartzell JD, Aronson NE, Nagaraja S, Whitman T, Hawkes CA, Wortmann G. Varicella zoster virus meningitis complication sodium stibogluconate treatment for cutaneous leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006; 74(4):591-592.

Hepburn HC. Cutaneous Leishmaniasis: An Overview. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2003; 49:50-54.

Koff AB & Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1994; 31:693-708.

Kopke LFF, Café MEM, Neves LB, Scherrer MAR, Pinto JM, Souza MSLA, Vale ES, Andrade ARC, Figueiredo, JOP, Silva RANP. Morte após uso de antimonial pentavalente em leishmaniose tegumentar americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1994; 68(5):259-261.

Marsden, PD. Pentavalent antimonials: old for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1985; 18(3):187-98.

Megged O & Schlesinger Y. Varicella Zoster Infection in Adults: A Preventable Disease. *Israel Medical Association Journal*. 2009; 11(5):306-307.

Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2002; 372(3):495-502.

Muller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella Zoster virus

infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurologic Clinics* 2008; 26: 675-697.

Murray HW, Miralles GD, Stoeckle MY, McDermott DF. [Role and effect of IL-2 in experimental visceral leishmaniasis.](#) *Journal of Immunology.* 1993; 15;151(2):929-938.

Murray HW, Montelibano C, Peterson R, Sypek JP. [Interleukin-12 regulates the response to chemotherapy in experimental visceral Leishmaniasis.](#) *Journal of Infectious Diseases.* 2000; 182(5):1497-1502.

Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001; 45:2185-2197.

Ouellette M, Drummelsmith J, Papadopoulou B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resistance Updates.* 2004; 7:257-266.

Pathak MK & Yi T. Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. *Journal of Immunology.* 2001; 167:3391-3397.

Rath S, Trivelin LA, Imbrunito TR, Tomazela DM, Jesús MN, Marzal PC. Andrade Junior HF, Tempone HG. Antimoniais empregados no tratamento da

leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*. 2003; 26(4):550-555.

Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARR, Fontes CJF. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Revista da Sociedade de Medicina Tropical*. 2006; 39(2):139-145.

Rodrigues AM, Hueb M, Nery AF, Fontes CJF. Possible cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors during treatment of American tegumentary leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Acta Tropica*. 2007; 102(2):113-118.

Saldanha ACR, Romero GAS, Merchan-Hamann E, Magalhães AV, Macedo VO. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP88® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999; 32(4): 383-387.

Sadeghian G, Ziaei H, Masumeh S. Eletricardiographic changes in patients with cutaneous Lishmania treated with systemic glucantime. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 2008; 37(11): 916- 918.

Sampaio RNR, Rocha RAA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. Leishmaniose Tegumentar Americana: casuística do hospital escola da UnB. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1980; 55(2):69-76.

Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, Nathwani D. Out-patient parenteral antimicrobial therapy – a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. QJM. 1999; 92:659-667.

Singh S & Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. Journal of Infectious Chemotherapy. 2004; 10:307-315.

Sharma A, Makrandi S, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2008; Leprol 74:619-621.

Soyuncu S, Berk Y, Eken C, Gulen B, Oktay C. Herpes zoster as a useful clinical marker of underlying cell-mediated immune disorders. Annals Academy of Medicine. 2009; 38:136-138.

Sørensen OS, Haar S, Møller-Larsen A, Wildenhoff K. Cell-mediated and humoral immunity to herpesviruses during and after herpes zoster infectious. Infection and Immunity. 1980; 29(2):369-375.

Sudhandiran G & Shaha C. Antimonial-induced increase in intracellular Ca<sup>2+</sup> through non-selective cation channels in the host and the parasite is responsible for apoptosis of intracellular *Leishmania donovani* amastigotes. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278:25120-25132.

Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infectious .  
Drugs. 1990; 40(2):176-202.

Wanke NCF, Ave BRCA, Gonçalves LS, Perez MA. Zoster: revisão de 67  
casos. Anais Brasileiros de Dermatologia. 1991; 66(6):289-291.

Weaver BA. Herpes Zoster Overview: Natural History and Incidence. Journal  
of the American Osteopathic Association. 2009; 109(6) Supl 2:2-6.

Whittley RJ. Varicella zoster virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed)  
Principles and practice of infectious diseases, 6<sup>a</sup> ed, Philadelphia, Elsevier,  
P 1781-1787, 2005.

World Health Organization. Report of the consultative meeting on cutaneous  
leishmaniasis. Neglected Tropical Diseases: Innovative and Intensified  
Disease Management. *Leishmaniasis Control Programme*. WHO/HTM/NTD/  
IDM/2008.7. Geneva, WHO Headquarters, 30 April to 2 May 2007.

Wortmann GW, Aronson NE, Byrd JC, Grever MR, Oster CN. Herpes zoster and  
lymphopenia associated with sodium stibogluconate therapy for cutaneous  
leishmaniasis. Clinical Infectious Diseases. 1998; 27:509-512.

Yoon IK, Cox J, Zhou Y, Lukes Y, Reinhardt B, Valencia-Micolta A, Wortmann G.

Varicella zoster virus-specific immune response after treatment with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008; 78(3):402-405.

Capítulo 8

## **8. ANEXO**

## ANEXO 1

### TERMO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Ministério da Educação  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER  
**Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller**  
Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/08/97

### TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA

*REFERÊNCIA:* Projeto : 099/CEP-HUJM/2003

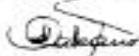
Solicitadas Alterações

Aprovado "Ad Referendum"

Aprovação Final

O projeto de pesquisa intitulado "*A AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS AO INSUCESSO DO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA*" de responsabilidade do pesquisador **ALEX MIRANDA RODRIGUES**, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, que aprovou "Ad Referendum", tendo em vista que o mesmo atende aos requisitos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos.

Cuiabá, 18 de agosto de 2003



**PROFESSORA DRA. OLGA AKIKO TAKANO**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - HUJM



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)