

FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCO-CUTÂNEA TRATADOS COM ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

Joel Paulo Russomano VEIGA, Tânia Torres ROSA, Tatsuto KIMACHI, Ércia R. WOLFF, Raimunda N. SAMPAIO, Antonio Ricardo T. GAGLIARDI, Luiz Fernando JUNQUEIRA JR., Jackson M. L. COSTA e Philip D. MARSDEN

RESUMO

Avaliou-se a função renal em 10 pacientes com leishmaniose muco-cutânea tratados com glucantime (antimoniato de Meglumine, Rhodia) ou Pentostam (estibogluconato de sódio, Wellcome). Durante o uso das drogas, verificou-se a existência de um defeito na capacidade concentrante do rim, obtendo-se menores valores da osmolaridade urinária máxima e de depuração negativa máxima de água livre, neste período, em relação aos testes efetuados antes do tratamento. A capacidade de concentração urinária normalizou-se em 5, de 8 pacientes estudados no período de 15 a 30 dias, após a suspensão dos medicamentos, embora com valores de osmolaridade urinária máxima inferiores aos obtidos antes do tratamento. Em dois pacientes surgiu proteinúria, acima de 150 mg/dia, com o uso dos antimonias, normalizando-se posteriormente. A depuração de creatinina endógena não se alterou significativamente com o uso das drogas. Os resultados sugerem que os antimonias pentavalentes podem levar a uma disfunção tubular renal, caracterizada por um defeito na capacidade de concentrar a urina, reversível após a retirada dos medicamentos.

INTRODUÇÃO

Os antimonias pentavalentes são as drogas de escolha no tratamento da leishmaniose visceral e tegumentar⁸. Relatos de baixa toxicidade, com rápida excreção urinária destas drogas^{4,9} tem estimulado a utilização de doses maiores, em tempo mais longo de tratamento^{12,2}. Efeitos colaterais reversíveis foram relatados com doses de 20 mg por kg de peso corporal duas vezes ao dia de glucantime (antimoniato de meglumine) ou Pentostam (estibogluconato de sódio), tais como, elevação das enzimas hepáticas, anormalidades eletrocardiográficas e proteinúria¹².

Afora o relato de raros casos de hipersensibilidade aos medicamentos e insuficiência re-

nal aguda¹⁰, os antimonias pentavalentes tem sido bem tolerados do ponto de vista funcional do rim. Entretanto, de forma preliminar, descreveu-se uma disfunção tubular renal, caracterizada por defeito na capacidade concentrante do rim, na vigência do uso dos antimonias pentavalentes¹¹.

De modo a reavaliar a possível nefrotoxicidade dos antimonias pentavalentes, no presente trabalho estudou-se a função renal em 10 pacientes selecionados com leishmaniose muco-cutânea tratados no Hospital Presidente Médici, no período de março de 1983 a abril de 1984.

Trabalho do Departamento de Medicina Especializada, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília e o Hospital Escola Presidente Médici, Brasília, DF, realizado com auxílio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) n.º 405569/83-CL

MATERIAL E MÉTODOS

As investigações foram realizadas, sob consentimento, em 10 pacientes (três mulheres e sete homens) com leishmaniose muco-cutânea, média das idades = $37,8 \pm 14,6$ (média \pm desvio padrão). Todos tinham uma reação intradérmica de Montenegro e uma reação de imunofluorescência para leishmaniose positivas. O diagnóstico de leishmaniose foi confirmado por estudo histopatológico das lesões. Os pacientes foram hospitalizados e os testes realizados antes da administração das drogas e durante o uso das mesmas (20 ou mais dias de 20 mg de SbV/kg de peso corporal, por dia). Em 8 pacientes os testes foram repetidos de 15 a 30 dias após a suspensão dos medicamentos.

Na véspera do dia do teste, às 20 horas, os pacientes urinaram desprezando a urina. O peso e a altura corporais foram determinados. O jantar consistiu de uma dieta seca. Então todos foram submetidos a um jejum hídrico progressivo com colheitas de urina e sangue às 8 horas, às 10 horas e às 12 horas do dia seguinte⁶. As provas eram interrompidas se o paciente perdia mais de 5% do peso corporal, para evitar interferência na taxa de filtração glomerular. Nas amostras de urina foram determinados o fluxo urinário (V), a osmolaridade urinária (U_{osm}) e a excreção de creatinina e proteína urinárias. No plasma, foram determinados a osmolaridade plasmática (P_{osm}) e a concentração de creatinina (P_{cr}). As depurações foram determinadas com fórmulas correntemente utilizadas. As osmolaridades foram obtidas com utilização de osmômetro Fiske. A concentração

de creatinina e a excreção urinária de proteínas foram determinadas por métodos colorimétricos.

Na análise dos resultados utilizou-se o teste t pareado, comparando-se os dados obtidos, durante o tratamento com os do período precedente, antes do uso das drogas (durante versus antes) e com os dados do período após o tratamento, com os anteriores ao uso dos medicamentos (após versus antes).

RESULTADOS

A Tabela I mostra os valores de fluxo urinário, V (ml/min) e da osmolaridade urinária, U_{osm} (mOsm/l) e plasmática, P_{osm} (mOsm/l) obtidos durante a hidropenia em testes efetuados antes, durante e após o uso dos antimoniais pentavalentes. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão. Esta tabela mostra que a osmolaridade plasmática aumentou no decorrer da hidropenia, possivelmente induzindo uma liberação do hormônio antidiurético. O fluxo urinário diminuiu e a osmolaridade urinária aumentou. Entretanto, a osmolaridade urinária foi menor durante o uso das drogas, somente um paciente nesta circunstância, atingindo valores maiores de 800 mOsm/l, sendo que, nos testes efetuados antes do tratamento todos os pacientes atingiram valores de U_{osm} maiores que estes. Nas provas efetuadas após a retirada dos antimoniais, de 8 pacientes 5 recuperaram a capacidade de concentrar a urina ($U_{osm} > 800$ mOsm/l), embora, neste período, com valores de osmolaridade urinária menores do que antes do uso dos medicamentos.

TABELA I
Valores de V, U_{osm} e P_{osm} na hidropenia, antes, durante e após o uso dos antimoniais pentavalentes

	V (ml/min)			U_{osm} (mOsm/l)			P_{osm} (mOsm/l)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Antes (n=10)	0,74 $\pm 0,18$	0,69 $\pm 0,26$	0,47 $\pm 0,15$	747,40 $\pm 112,50$	864,00 $\pm 121,90$	924,10 $\pm 120,80$	288,00 $\pm 3,80$	295,90 $\pm 6,90$	298,40 $\pm 6,80$
Durante (n=10)	0,93 $\pm 0,30$	0,92 $\pm 0,25$	0,67 $\pm 0,18$	565,30 $\pm 141,80$	632,10 $\pm 93,90$	678,50 $\pm 92,10$	288,50 $\pm 6,20$	292,50 $\pm 4,60$	297,40 $\pm 3,60$
Após (n=8)	0,64 $\pm 0,31$	0,74 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,26$	652,90 $\pm 164,80$	676,10 $\pm 157,20$	802,80 $\pm 180,90$	288,80 $\pm 3,30$	291,60 $\pm 3,50$	296,90 $\pm 3,70$

Os valores representam a média \pm desvio padrão

N = número de indivíduos

1, 2 e 3 referem-se aos períodos da prova, respectivamente das 20 às 8 horas (1), das 8 às 10 horas (2) e das 10 às 12 horas (3)

A Tabela II mostra os valores da depuração osmolar, C_{osm} (ml/min) e da depuração negativa de água livre, $T^{\circ}H_2O$ (ml/min) com a hidropenia, antes, durante e após o tratamento com os antimoniais pentavalentes. Os resultados estão expressos como média \pm desvio pa-

drão. Esta tabela mostra que os valores de C_{osm} não foram diferentes antes, durante e após o tratamento. Entretanto, o $T^{\circ}H_2O$ foi menor durante o uso das drogas, quando comparado com o período sem os medicamentos.

TABELA II
Valores de C_{osm} e do $T^{\circ}H_2O$ na hidropenia, antes, durante e após o uso dos antimoniais pentavalentes

	Cosm(ml/min)			$T^{\circ}H_2O$ (ml/min)		
	1	2	3	1	2	3
Antes (n=10)	1,95 $\pm 0,61$	2,03 $\pm 0,90$	1,52 $\pm 0,69$	1,18 $\pm 0,44$	1,34 $\pm 0,67$	1,04 $\pm 0,54$
Durante (n=10)	1,74 $\pm 0,53$	1,94 $\pm 0,48$	1,46 $\pm 0,46$	0,81 $\pm 0,37$	1,05 $\pm 0,34$	0,72 $\pm 0,40$
Após (n=8)	1,37 $\pm 0,55$	1,61 $\pm 0,40$	1,30 $\pm 0,64$	0,72 $\pm 0,33$	0,87 $\pm 0,25$	0,81 $\pm 0,42$

Os valores representam a média \pm desvio padrão
n = número de indivíduos

1, 2 e 3 referem-se aos períodos da prova, respectivamente das 20 às 8 horas (1), das 8 às 10 horas (2) e das 10 às 12 horas (3)

A Tabela III mostra os valores individuais da osmolaridade urinária máxima, U_{osm} máx. (mOsm/l) e da depuração negativa máxima de água livre, $T^{\circ}H_2O$ max. (ml/min) obtidos antes, durante e após o tratamento. Também estão expressos a média \pm desvio padrão para cada período. Verifica-se, nesta tabela, que a U_{osm} máx. foi significativamente menor, durante e após o tratamento em relação ao período antes do uso das drogas ($p < 0,01$). Também, a Tabela III mostra que o $T^{\circ}H_2O$ foi significativamente menor, durante e após o tratamento em relação ao período sem a utilização dos medicamentos ($p < 0,05$).

A depuração de creatinina endógena permaneceu dentro de estreita faixa de variação tanto antes ($123,3 \pm 13,9$) como durante o uso das drogas ($122,0 \pm 15,3$) (média \pm desvio padrão).

Em dois pacientes (A.N. e V.M.) documentou-se proteinúria (402 e 530 mg/dia/1,73 m² de superfície corporal, respectivamente). Esta proteinúria leve reverteu-se inteiramente, após a suspensão dos medicamentos.

DISCUSSÃO

Os antimoniais pentavalentes foram introduzidos antes da segunda guerra mundial e per-

manecem como base do tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral. A baixa incidência de efeitos colaterais sérios tem permitido o uso de doses crescentes, principalmente no Quênia, onde o calazar tem mostrado resistência às doses convencionais^{1,2}.

Recentemente, MARSDEN⁸, comenta a tendência de abandonar-se o esquema clássico, com séries de 10 dias de tratamento, intercaladas com 10 dias de descanso, a favor da utilização de esquemas contínuos, com 30 dias ou mais de uso das drogas. Nestes casos, principalmente, torna-se interessante uma avaliação mais cuidadosa dos efeitos colaterais dos medicamentos. Além da proteinúria reversível e de rara reação de hipersensibilidade com insuficiência renal aguda¹⁰, nenhum outro efeito colateral funcional sobre o rim tem sido descrito, com o uso dos antimoniais pentavalentes. Entretanto, observou-se de forma preliminar, uma disfunção tubular renal em pacientes com leishmaniose muco-cutânea tratados com antimoniais pentavalentes, caracterizada por um distúrbio na capacidade concentrante do rim¹¹.

No presente estudo avaliou-se a função renal em 10 pacientes com leishmaniose muco-cutânea tratados com antimoniais pentavalentes. Os resultados são sugestivos de um efeito dos

T A B E L A III

Valores de Uosm max. e do TeH₂O max. na hidropenia, antes, durante e após o uso dos antimoniais pentavalentes

Paciente	Uosm máxima (mOsm/l)			TeH ₂ O máximo (ml/min)		
	Antes	Durante	Após	Antes	Durante	Após
M.V.M.	835,00	510,00	598,00	1,25	0,85	0,64
A.N.	850,00	632,00	580,00	1,46	0,99	1,07
L.A.	1.180,00	694,00	940,00	2,66	0,83	0,82
J.S.B.	920,00	732,00	860,00	1,52	0,93	1,20
D.F.	882,50	809,50	—	1,60	1,56	—
M.P.	915,50	779,50	—	1,33	1,21	—
R.S.	871,50	751,00	663,00	0,53	0,70	0,86
A.F.S.	1.050,00	598,50	805,00	2,22	0,98	1,45
E.A.S.	960,00	735,00	835,00	1,63	1,57	0,96
L.B.	929,00	671,00	902,00	1,44	1,35	0,92
$\bar{x} \pm Sd$	939,30± 104,50	691,20±* 90,80	772,80±* 139,80	1,56± 0,56	1,09±** 0,30	0,99±** 0,24
N	10	10	8	10	10	8

* p < 0.01

** p < 0.05

N = número de indivíduos

\bar{x} = média

Sd = desvio padrão

antimoniais na capacidade de concentração urinária. Isto pode ser visualizado pelos menores valores da osmolaridade urinária e da depuração negativa de água livre obtidos durante o uso das drogas, em relação ao período sem as mesmas (Tabela III). A capacidade de concentrar a urina é uma das funções que primeiramente se altera na vigência do uso de drogas nefrotóxicas e, em geral, o teste de concentração urinária é considerado uma excelente prova, nos estudos de nefrotoxicidade⁷.

O modo pelo qual os antimoniais pentavalentes interferem na capacidade de concentração urinária está sob investigação. Dados obtidos no estudo do fluxo osmótico de água, em bexiga isolada de sapo, sugerem fortemente que os antimoniais pentavalentes são antagonistas não competitivos dos hormônios neuro-hipofisários⁵. Além disto, os efeitos dos antimoniais na inibição do fluxo osmótico de água na bexiga de sapo foram revertidos com o uso de substâncias inibidoras da fosfodiesterase. O pentacloreto de antimônio reproduziu os efeitos dos antimoniais na preparação isolada de bexiga de sapo, sugerindo que o metal pesado seja o

responsável por estas alterações. (GAGLIARDI & col., dados em preparação para publicação).

Evidências recentes apontam a membrana tubular como sítio de predileção dos efeitos funcionais dos metais pesados no rim, embora estes formem complexos intra-celulares com proteínas³.

Os resultados do presente estudo sugerem que este efeito relativo aos antimoniais pentavalentes sobre a concentração urinária seja reversível, pois de 8 pacientes estudados, 15 a 30 dias após a suspensão do tratamento, em 5 houve recuperação da função renal, embora, com valores de osmolaridade urinária menores do que antes do uso das drogas. Dos 3 pacientes que não recuperaram a função, 2 tinham idade superior a 50 anos (53 e 64 anos), este fator podendo ter importância, dada a menor reserva funcional do rim em idades mais avançadas. A existência deste defeito funcional do rim conseqüente ao uso dos antimoniais pentavalentes deve alertar para um possível risco de desidratação, em pacientes tratados em áreas de clima quente e de baixa umidade. A este respeito, ratos tratados com 100 mg de Sb^v por kg/dia

mostraram poliúria e perda de peso compatível com depleção de volume. (VEIGA & col., dados não publicados).

A manutenção da depuração de creatinina endógena antes e após o tratamento está concordante com dados anteriores que não mostram efeitos deletérios dos antimoniais sobre a filtração glomerular. A detecção de proteinúria leve e reversível em dois pacientes não se constituiu em problema clínico de importância.

SUMMARY

Renal function in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials

The renal function in ten patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with Glucantime (meglumine antimoniate, Rhodia) or Pentostam (Sodium Stibogluconate, Wellcome) was assessed. During the use of these drugs a defect in concentrating capacity of the kidney was observed expressed as low values of maximum urinary osmolality and negative maximum clearance of free water in relation to tests made before treatment. The urinary concentrating capacity returned to normal in 5 of the 8 patients studied 15-30 days after the end of treatment. However the maximal urinary osmolality values were still inferior to those obtained before treatment. In two patients there was a proteinuria above 150 mg/24 hours after antimonials which disappeared later. The clearance of endogenous creatinine do not alter significantly with the use of these drugs. The results suggest that pentavalent antimonials can rescue in a defect in urine concentrating capacity which is partially reversible after antimonial therapy has ceased.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANABWANI, G. M.; NGIRA, J. A.; DIMITI, G. & BRYCESON, A. D. M. — Comparison of two dosage schedules of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Lancet* 29: 210-212, 1983.

2. CHULAY, J. D.; BHATT, S. M.; MUIGAI, R.; HO, M.; GACHIHI, G.; WERE, J. B. O.; CHUNGE, C. & BRYCESON, A. D. M. — A comparison of three dosage regimens of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *J. Infect. Dis.* 148: 148-155, 1983.

3. IOULKES, E. C. — Tubular sites of action of heavy metals, and the nature of their inhibition of amino acid reabsorption. *Fed. Proc.* 42: 2965-2968, 1983.

4. GAGLIARDI, A. R. T.; VEIGA, J. P. R. & MARSDEN, P. D. — Efeito do estibogluconato de sódio (Pentostam) sobre a ação permeabilizante dos polipeptídeos neuro-hipofisários na bexiga de sapo isolada. In *Resumos do XX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Salvador, Bahia, 90-91, 1984.

5. GOODWIN, L. G. & PAGE, J. E. — A study of the excretion of organic antimonials using a polarographic procedure. *Biochemical J.* 37: 198-209, 1943.

6. KIMACHI, T.; LOMONACO, A. D.; GOMES, A. U.; LIMA-FILHO, E. C. & AZEVEDO-MARQUES, M. M. — Distúrbio do mecanismo de concentração urinária em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 20: 6-14, 1978.

7. KLUWE, W. M. — Renal function tests as indicators of kidney injury in subacute toxicity studies. *Toxicol. & Appl. Pharmacol.* 57: 414-424, 1981.

8. MARSDEN, P. D. — Editorial. New light on pentavalent antimonials in the treatment of leishmaniasis. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 16: 172-174, 1983.

9. REES, P. H.; KEATING, M. I.; KAGER, P. A. & HOCKMEYER, W. T. — Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet* 2: 226-229, 1980.

10. SAMPAIO, R. N. E.; ROCHA, R. A. A.; MARSDEN, P. D.; CUBA, C. C. & BARRETO, A. C. — Leishmaniose Tegumentar Americana. Casuística do Hospital Escola da UnB. *Anais Brasil. Dermat.* 55: 69-76, 1980.

11. VEIGA, J. P. R.; WOLFF, E. R.; SAMPAIO, R. N. & MARSDEN, P. D. — Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* 3: 569, 1983.

12. WORLD HEALTH ORGANIZATION — Report of the Informal meeting on the Chemotherapy of Visceral Leishmaniasis. Mimeographed document TDR/CHEM -- LEISH/VL 82.3, 1982.

Recebido para publicação em 4/9/1984.