

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CLAUDIA CRISTINA JARDIM DUARTE

**VALIDAÇÃO DO AUTORRELATO DE QUEIXAS AUDITIVAS E EMISSÕES
OTOACÚSTICAS EVOCADAS NO DIAGNÓSTICO DA TOXICIDADE COCLEAR
PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

Rio de Janeiro

2022

CLAUDIA CRISTINA JARDIM DUARTE

**TESE
DPCDI
2022**

CLAUDIA CRISTINA JARDIM DUARTE

**VALIDAÇÃO DO AUTORRELATO DE QUEIXAS AUDITIVAS E EMISSÕES
OTOACÚSTICAS EVOCADAS NO DIAGNÓSTICO DA TOXICIDADE COCLEAR
PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

Tese apresentada ao Curso de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Dr^a. Cláudia Maria Valete
Coorientadora: Dr^a. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

Rio de Janeiro

2022

DUARTE, CLAUDIA CRISTINA JARDIM .

VALIDAÇÃO DO AUTORRELATO DE QUEIXAS AUDITIVAS E EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS NO DIAGNÓSTICO DA TOXICIDADE COCLEAR PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA / CLAUDIA CRISTINA JARDIM DUARTE. - Rio de Janeiro, 2022.

99 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2022.

Orientadora: Cláudia Maria Valete.

Co-orientadora: Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. leishmaniose tegumentar. 2. antimoniato de meglumina. 3. toxicidade coclear. 4. autorrelato. 5. audiometria. I. Título.

CLAUDIA CRISTINA JARDIM DUARTE

**VALIDAÇÃO DO AUTORRELATO DE QUEIXAS AUDITIVAS E EMISSÕES
OTOACÚSTICAS EVOCADAS NO DIAGNÓSTICO DA TOXICIDADE COCLEAR
PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

Tese apresentada ao Curso de Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas para obtenção do grau de Doutor
em Ciências

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a. Ananda Dutra da Costa (Presidente e Revisora)
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / FIOCRUZ

Prof.^a Dr.^a. Maria Inês Fernandes Pimentel (Membro)
Doutora em Medicina (Dermatologia)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / FIOCRUZ

Prof.^a Dr.^a. Lúcia Regina do Nascimento Brahim Paes (Membro)
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / FIOCRUZ

Prof.^a Dr.^a. Raquel da Silva Pacheco (Membro)
Doutora em Biologia Celular e Molecular
Instituto Oswaldo Cruz / FIOCRUZ

Prof.^a Dr.^a. Tânia Salgado de Sousa Torraca (Membro)
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / FIOCRUZ

Prof.^a Dr.^a. Liliâne de Fátima Antônio Oliveira (Suplente)
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / FIOCRUZ

À Deus por tanto amor e misericórdia na minha vida porque Ele é essencial em todas as minhas conquistas e superações.

Aos meus filhos Carlos Henrique e Camila Cristina que são puro amor em minha vida.

Ao meu marido Carlos Junior, amor e companheiro de vida. O seu apoio e incentivo diário me faz superar os obstáculos e me faz muito feliz.

Aos meus pais (*in memoriam*) Maria de Fátima e Paulo, devo tudo, tudo mesmo. Foram eles que me proporcionaram esse caminho que levou a tantas vitórias! Vocês são meus anjos.

AGRADECIMENTOS

Minha enorme gratidão e amor à Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida com saúde, proteção, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Ao meu marido Junior, por seu amor e companheirismo, aos meus filhos maravilhosos Carlos Henrique e Camila Cristina, sem dúvida eles são meus maiores incentivadores da vida e nesse importante trabalho.

Meus amigos e familiares que sempre apoiaram e incentivaram com carinho e amizade em todos os momentos.

Em especial, à minha mãe Maria de Fátima, que vive ao lado de Deus, hoje estaria muito feliz e orgulhosa por mais uma conquista. Meu eterno amor e saudade de você minha mãe.

À Fiocruz, essa grande Instituição de Pesquisa que proporcionou crescimento profissional e pessoal.

Agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Cláudia Maria Valete por ter aceitado o desafio de me guiar nessa caminhada acadêmica, por toda contribuição científica, pela paciência, atenção e todos os ensinamentos. Com certeza foi uma grande oportunidade de aprendizagem e crescimento, uma grande honra ser orientada por uma profissional tão competente. Minha eterna gratidão.

Minha coorientadora Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, pelas análises estatísticas que foram fundamentais na construção e formação desse trabalho. Todo meu carinho e respeito pela profissional de excelência, obrigada pela atenção e paciência.

À toda equipe multidisciplinar que compõem o Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LapClinVigiLeish) e o Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ), que com um trabalho de excelência e profissionalismo produzem pesquisa de alta qualidade.

Às grandes e competentes fonoaudiólogas Débora Bezerra, Ananda Dutra e Renata de Barcelos que me receberam com todo carinho, respeito e espírito de equipe. Obrigada pelos ensinamentos, troca de conhecimentos e vivência.

À equipe administrativa sempre solícita, dedicada e competente.

Aos pacientes que participaram do estudo, contribuindo com a pesquisa, meu aprendizado e evolução como pessoa. Meu respeito e admiração.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudo.

Agradeço a todos que de alguma forma me incentivaram e torceram por mim. Muita gratidão.

“Não dá mais para negar
O mar é Deus e o barco sou eu
E o vento forte que me leva para a frente
É o amor de Deus.” (Monsenhor Jonas Abib)

DUARTE, Claudia Cristina Jardim. Validação do autorrelato de queixas auditivas e emissões otoacústicas evocadas no diagnóstico da toxicidade coclear pelo antimoniato de meglumina. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

O antimoniato de meglumina (AM) é um dos principais tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) e recentemente foi associado a toxicidade coclear (TC). Objetivou-se validar o uso do autorrelato de perda auditiva e zumbido e o uso de emissões otoacústicas evocadas, produto de distorção (EOAPD) e emissões otoacústicas evocadas transitórias (EOAT) no diagnóstico de TC por AM. Este estudo foi realizado em dois artigos. Artigo 1: Estudo prospectivo longitudinal com 102 pacientes com diagnóstico parasitológico de LTA, tratados com diferentes esquemas de AM. Presença de toxicidade auditiva clínica foi definida como o surgimento ou agravamento de perda auditiva e/ou zumbido autorreferidos durante o acompanhamento. Foram calculadas medidas de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo do autorrelato de perda auditiva e zumbido do paciente em relação ao resultado do exame audiométrico (considerado padrão-ouro). A idade dos pacientes avaliados variou de 15 a 81 anos, com mediana de 41 anos, sendo a maioria do sexo masculino (73,5%). Setenta e cinco pacientes (73,5%) apresentavam leishmaniose cutânea e 27 (26,5%) leishmaniose mucosa. Oitenta e seis pacientes (84,3%) receberam tratamento intramuscular (IM) e 16 (15,7%) foram tratados com AM intralesional. Durante o tratamento, 53 (52%) pacientes apresentaram TC confirmada por audiometria tonal limiar (ATL) e audiometria de altas frequências (AAF), dos quais 60% receberam dose de 20 mg Sb^{5+} /kg/dia ($p=0,015$) e 96,2% foram tratados com AM IM ($p=0,001$). O zumbido tem maior especificidade e valor preditivo positivo do que a perda auditiva, com baixo número de falsos positivos, mas com alto valor de falsos negativos. Artigo 2: Estudo prospectivo longitudinal com 23 pacientes com diagnóstico parasitológico de LTA com monitorização auditiva por meio de EOAPD e EOAT. Os pacientes foram submetidos a PTA, HFA e EOAE antes do início do tratamento, a cada dez dias durante o tratamento e ao final do tratamento. Dezoito pacientes (78,3%) eram do sexo masculino, com idade entre 16 e 70 anos, com mediana de 44 anos. Durante o tratamento com AM, observou-se que 10 (43,5%) pacientes apresentaram TC confirmada por ATL e AAF. A redução de 0,15 na amplitude de resposta na frequência de 1000Hz nas EOAEPD apresentou sensibilidade de 70% e a redução de 0,35 na amplitude de resposta na faixa de frequência de 2500-35000Hz nas EOAT apresentou sensibilidade de 90% na detecção precoce após 10 dias do tratamento da toxicidade coclear. O autorrelato de perda auditiva ou, mais especificamente, de zumbido, pode ser uma ferramenta útil e de fácil aplicação no diagnóstico de toxicidade coclear ao AM, indicando a necessidade de direcionar o paciente para avaliações e acompanhamento audiológicos, principalmente naqueles pacientes tratados com 20 mg Sb^{5+} /kg/dia via IM. Qualquer redução na amplitude das EOAE na frequência de 1000 Hz nas EOAPD e na faixa de 2500 e 3500 Hz nas EOAT pode ser considerada toxicidade coclear ao AM nos primeiros dez dias de tratamento, mostrando a boa aplicabilidade de utilização destes exames no seu diagnóstico precoce, em especial as EOAE que apresentam maior sensibilidade (90%) que as EOAEPD (70%).

Palavras-chave: leishmaniose tegumentar; antimoniato de meglumina; toxicidade coclear; autorrelato; audiometria tonal limiar; audiometria de altas frequências.

DUARTE, Claudia Cristina Jardim. Self-report validation of auditory complaints and evoked otoacoustic emissions in the diagnosis of cochlear toxicity by meglumine antimoniate. Thesis [Doctorate in Clinical Research in Infectious Diseases] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Meglumine Antimoniate (MA) is one of the treatments of American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) and has recently been associated with cochlear toxicity (CT). The aim was to validate the use of self-reported hearing loss and tinnitus and the use of distortion product evoked otoacoustic emissions (DPOAE) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) in the diagnosis of AM's CT. This study was carried out in two articles. Article 1: Prospective longitudinal study with 102 patients with a parasitological diagnosis of ATL, treated with different MA regimens. Presence of clinical hearing toxicity was defined as the onset or worsening of self-reported hearing loss and/or tinnitus during follow-up. Measures of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of the patient's self-report of hearing loss and tinnitus were calculated in relation to the result of the audiometric exam (considered the gold standard). The age of the evaluated patients ranged from 15 to 81 years, with a median of 41 years, most of whom were male (73.5%). Seventy-five patients (73.5%) had cutaneous leishmaniasis and 27 (26.5%) mucosal leishmaniasis. Eighty-six patients (84.3%) received intramuscular (IM) treatment and 16 (15.7%) were treated with intralesional AM. During treatment, 53 (52%) patients had CT confirmed by pure tone audiometry (TTA) and high frequency audiometry (HFA), of which 60% received a dose of 20 mg Sb⁵⁺/kg/day ($p=0.015$) and 96.2% were treated with AM IM ($p=0.001$). Tinnitus has greater specificity and positive predictive value than hearing loss, with a low number of false positives but a high value of false negatives. Article 2: Prospective longitudinal study with 23 patients with parasitological diagnosis of ATL with auditory monitoring through DPOAE and TEOAE. Patients were submitted to PTA, HFA and EOAE before the starting of the treatment, every ten days during treatment and at the end of treatment. Eighteen patients (78.3%) were male, aged between 16 and 70 years, with a median age of 44 years. During MA treatment, it was observed that 10 (43.5%) patients had CT confirmed by ATL and AAF. The reduction of 0.15 in the response amplitude in the frequency range of 1000Hz in TEOAE showed sensitivity of 70% and the reduction of 0.35 in the amplitude of response in the frequency range of 2500-35000Hz in TEOAE showed sensitivity of 90% in early detection after 10 days of cochlear toxicity treatment. The self-report of hearing loss or, more specifically, tinnitus, can be a useful and easy-to-apply tool in the diagnosis of cochlear toxicity to MA, indicating the need to direct the patient to audiological evaluations and follow-up, especially in those patients treated with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day IM. Any reduction in the amplitude of EOAE in the frequency of 1000 Hz in DPOAE and in the range of 2500 and 3500 Hz in TEOAE can be considered cochlear toxicity to MA in the first ten days of treatment, showing the good applicability of using these tests in its early diagnosis, especially TEOAE, which are more sensitive (90%) than DPOAE (70%).

Keywords: american tegumentary leishmaniasis; meglumine antimoniate; hearing loss; cochlear toxicity; pure tone audiometry; high frequency audiometry; self-report; evoked otoacoustic emissions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formas evolutivas da <i>Leishmania</i>	17
Figura 2 - Flebotomíneo durante repasto sanguíneo	17
Figura 3 - Ciclo biológico da <i>Leishmania</i> spp.	19
Figura 4 - Proporção de casos de leishmaniose cutânea e mucosa por faixa etária e sexo, Região das Américas, 2020	20
Figura 5 - Leishmaniose cutânea e mucosa no Brasil em 2020	21
Figura 6 - Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetores da leishmaniose tegumentar no Brasil, 2015.....	22
Figura 7 - Percentual de casos de LTA no Rio de Janeiro (2019-2020)	23
Figura 8 - Distribuição de casos de leishmaniose cutânea segundo sexo, no Rio de Janeiro (2019-2020).....	23
Figura 9 - Distribuição de casos de leishmaniose mucosa segundo sexo, no Rio de Janeiro (2019-2020).....	24
Figura 10 - Faixa etária segundo forma clínica cutânea e mucosa, no Rio de Janeiro (2019-2020)	24
Figura 11 - Classificação das modalidades das leishmanioses no Brasil	25
Figura 12 - Leishmaniose cutânea localizada	26
Figura 13 - Forma cutânea disseminada	26
Figura 14 - Anatomia da orelha	33
Figura 15 - Ossículos orelha média.....	34
Figura 16 - Órgão de Corti	36
Figura 17 - Fisiologia da audição	37
Figura 18 - Frequência das ondas.....	38
Figura 19 - Propagação da onda viajante na membrana basilar	39
Figura 20 - Potencial endococlear.....	40
Figura 21 - Cabine acústica	46
Figura 22 - Sonda para evocar e registrar as EOAT	49
Figura 23 - Pesquisa das emissões otoacústicas transientes.....	50
Figura 24 - Registro das emissões otoacústicas por produto de distorção na forma de DP-Growth Rate.....	51

ARTIGO 2

Figura 1 - Receiver Operation Curve (ROC) of the amplitude reduction at ten and first day of treatment at frequencies of 1000Hz in the distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) (left) and the frequency range of 2500-3500 in the transient evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) (left) and the frequency range of 2500-3500 in the transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) (right), with the respective values of Area Under Curve (AUC), sensitivity, specificity and Youden, in 23 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil. 77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características das células ciliadas.....	39
--	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from self-reported hearing loss in relation to the gold standard test of tone threshold audiometry in 102 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.65

Table 2 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from self-reported tinnitus in relation to the gold standard test of tone threshold audiometry in 102 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.....66

Table 3 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from self-reported hearing loss and tinnitus in relation to the gold standard test of tone threshold audiometry in 102 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil67

ARTIGO 2

Table 1 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) test in 23 patients with American tegumentary leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	<i>American Academy of Audiology</i>
AAF	Audiometria de altas frequências
ATL	Audiometria tonal liminar
AM	Antimoniato de meglumina
ARQA	Autorrelato de queixas auditivas
ASHA	<i>American Speech Hearing Association</i>
CCE	Células ciliadas externas
CCI	Células ciliadas internas
dB	Decibel
dBNA	Decibel nível de audição
dBNPS	Decibel nível de pressão sonora
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
EOAE	Emissões otoacústicas evocadas
EOA/D	Emissões otoacústicas evocadas produtos de distorção
EOAET	Emissões otoacústicas evocadas transientes
EV	Endovenosa
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
Hz	Hertz
IC	Intervalo de confiança
IFI	imunofluorescência indireta
IL	Intralesional
IM	Intramuscular
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
KHz	Quilohertz
LaPClinVigileish	Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses
LC	Leishmaniose cutânea
LM	Leishmaniose mucosa
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
Sb ⁺³	Antimonial trivalente
Sb ⁺⁵	Antimonial pentavalente
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TC	Toxicidade coclear
AUC	<i>Area under curve</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA	16
1.2 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA.....	28
1.3 OUTROS FÁRMACOS	31
1.3.1 Anfotericina B desoxicolato.....	31
1.3.2 Anfotericina B lipossomal.....	32
1.3.3 Pentamidinas	32
1.4 ANATOMO-FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO	32
1.5 TOXICIDADE COCLEAR INDUZIDA POR FÁRMACOS	41
1.6 EXAMES DE AVALIAÇÃO AUDITIVA	45
1.6.1 Anamnese e otoscopia.....	45
1.6.2 Audiometria tonal limiar.....	45
1.6.3 Audiometria de altas frequências.....	47
1.6.4 Emissões otoacústicas	47
1.6.5 Emissões otoacústicas transientes (EOAT)	48
1.6.6 Emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD)	50
2 JUSTIFICATIVA.....	52
3 OBJETIVOS	54
3.1 OBJETIVO GERAL	54
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
4 ARTIGOS	55
ARTIGO 1 - Self-reporting of hearing loss and tinnitus in the diagnosis of ototoxicity due to meglumine antimoniate in patients treated for American Tegumentary Leishmaniasis	55
Introduction	56
Methods	58
Results.....	59
Discussion	59
References	61

ARTIGO 2 - Evoked otoacoustic emissions in the early diagnosis of ototoxicity by meglumine antimoniate in Patients Treated for American Tegumentary Leishmaniasis	68
Introduction	69
Methods	70
Results	71
Discussion	72
References	73
5 CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE A	89
ANEXO A	96
ANEXO B	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

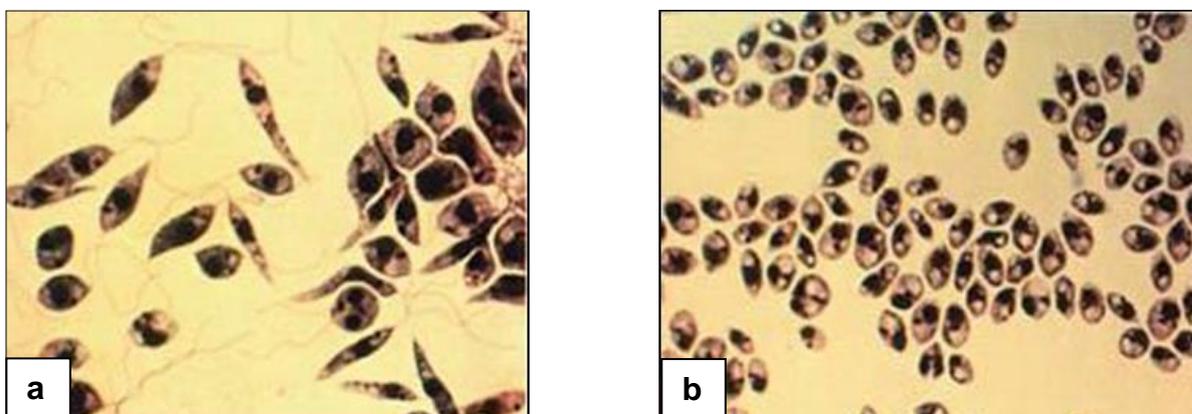
A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos por picada de vetores flebotomíneos. No homem, ocorre em diversas faixas etárias e ambos os sexos. Contudo, 90% dos casos são em maiores de 10 anos de idade e 74% no sexo masculino (BRASIL, 2017). A extensa distribuição geográfica da LTA está relacionada à presença das fêmeas de diferentes espécies de flebotomíneos com intensa tendência antropofílica, que mantém a infecção circulando em distintos ecótopos (CONCEIÇÃO-SILVA e ALVES, 2014), assim como ao comportamento humano devido aos processos migratórios, ações de desmatamentos, projetos de construções de rodovias e conflitos sociais (SHAW, 2007). Está entre as doenças infecciosas de maior importância mundial devido seu potencial deformante, que afeta a saúde mental e o trabalho do indivíduo acometido (VASCONCELOS *et al.*, 2018), estando correlacionada ao sofrimento psicológico, levando ao comprometimento na qualidade de vida uma vez que pode levar a mutilações e deformidades (BENNIS *et al.*, 2018). A Organização Mundial de Saúde (OMS) a reconhece atualmente como uma das doenças tropicais mais negligenciadas do mundo, manifestando-se em maior parte nas populações mais vulneráveis ou carentes dos países em desenvolvimento, pois não recebe muita atenção das autoridades nem fundos adequados para pesquisa (CONCEIÇÃO-SILVA e ALVES, 2014).

As manifestações clínicas da LTA são consequência de uma correlação entre a imunidade do hospedeiro e a espécie de *Leishmania* envolvida (BRASIL, 2017). Por exemplo, na dependência da espécie do parasita envolvida, podem surgir lesões teciduais acometendo tegumento cutâneo e ou mucoso (SCHUBACH e CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

Leishmania é um parasito obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, apresentando duas formas evolutivas distintas (Figura 1): a) promastigota com flagelo livre, encontrado no tubo digestivo do inseto vetor (estas são alongadas, medem de 10 a 15 μm e exibem um único flagelo anterior, que é

responsável pela motilidade do protozoário (BRASIL, 2017); b) amastigota com flagelo rudimentar, que são redondas ou ovais, medem de 2 a 5 μm e apresentam flagelo imóvel e curto encontrado nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; BRASIL, 2017).

Figura 1 - Formas evolutivas da *Leishmania*



Legenda: a) forma promastigota. b) forma amastigota.
Fonte: Brasil (2017).

Insetos flebotomíneos (Figura 2) fêmeas são consideradas os únicos vetores naturais de *Leishmania spp.* e responsáveis pela transmissão das leishmanioses (KILLICK-KENDRICK, 1999). Caracterizados pelo pequeno porte (2- 3 mm), são conhecidos popularmente dependendo da região geográfica como "asa dura", "birigui", "mosquito palha", "tatuquira", entre outros (BRASIL, 2017).

Figura 2 - Flebotomíneo durante repasto sanguíneo



Fonte: Brasil (2017).

Esses insetos apresentam hábitos noturnos, são silenciosos, pequenos (1,5 a 3,0 mm), pilosos, possuem coloração acastanhada, com capacidade limitada de voo e são identificados por permanecerem com as asas eretas esticadas (AYHAN e

CHARREL, 2017). Eles realizam ciclo larvar em solo úmido com materiais em decomposição. As fêmeas são hematófagas. A transmissão das leishmanioses ocorre a partir da inoculação das formas promastigotas presentes nas glândulas salivares dos flebotomos fêmeas (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*) na junção derme-epiderme do hospedeiro vertebrado (CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

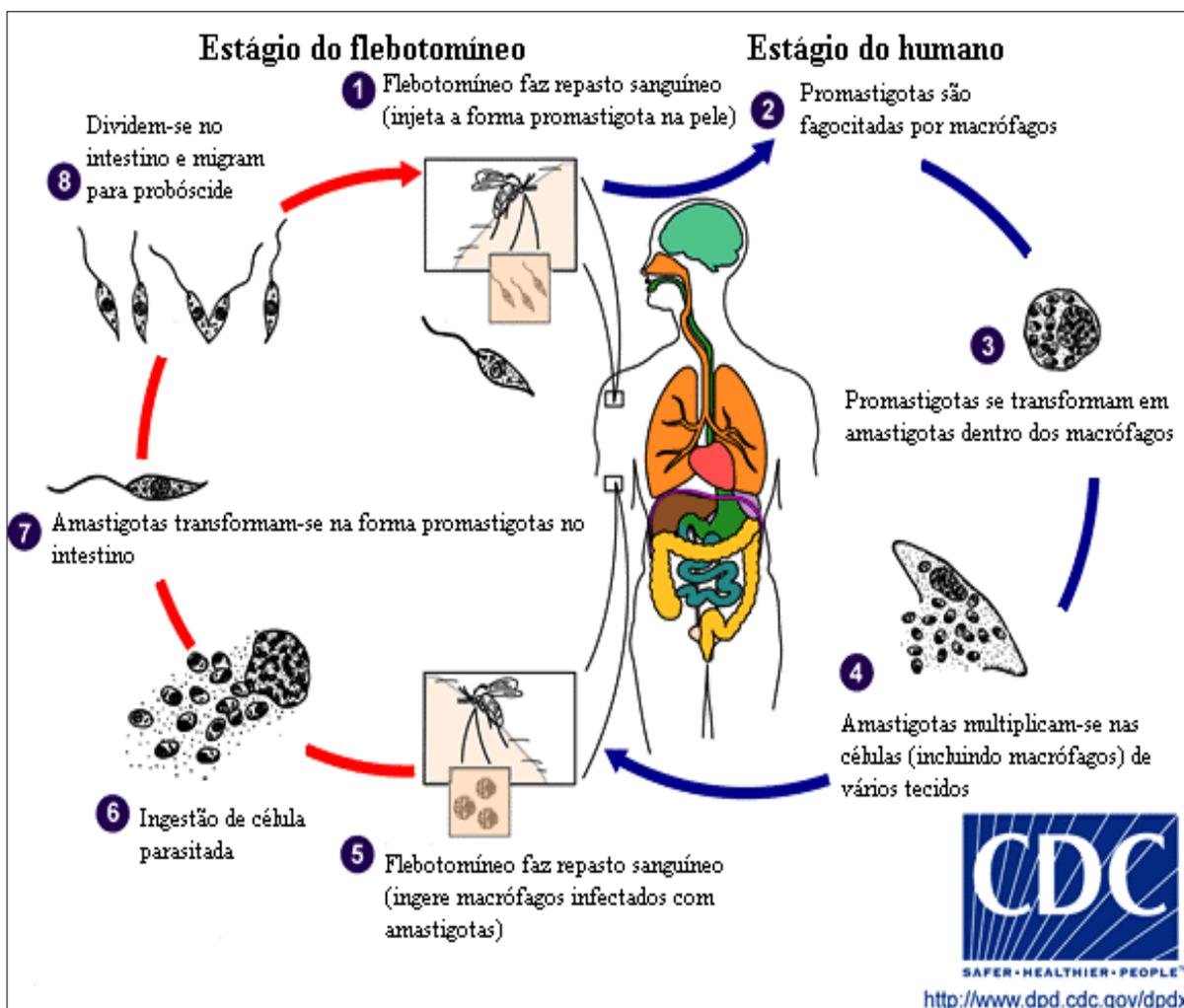
Os flebotomíneos são encontrados regularmente em todas as regiões brasileiras, especialmente em áreas de floresta, entretanto, nos últimos anos, esses vetores têm atingido com facilidade os espaços periurbanos por consequência das intervenções humanas, tais como atividades agrícolas, construção de usinas hidrelétricas e migração (MACHADO *et al.*, 2017).

O esquema do ciclo de vida das espécies de *Leishmania* spp. pode ser observado na Figura 3. Uma parte do ciclo ocorre em hospedeiro invertebrado e outra em hospedeiro vertebrado, sendo, então, digenético. Inicia-se quando uma fêmea de flebotomíneo se alimenta sobre um hospedeiro infectado e ingere as formas amastigotas juntamente com o sangue (REY, 2001).

Na necessidade de alimentar-se, em função da maturação dos ovos a fêmea do flebotomíneo faz novo repasto sanguíneo, injetando as formas infectantes e permitindo a transmissão do protozoário para outro hospedeiro (BRASIL, 2017).

O curso da doença pode ser definido por diferentes fatores do parasito (cepa, espécie, tamanho do inóculo) e do hospedeiro (células do sistema imune adaptativo e inato, sistema complemento (CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

Figura 3 - Ciclo biológico da *Leishmania* spp.



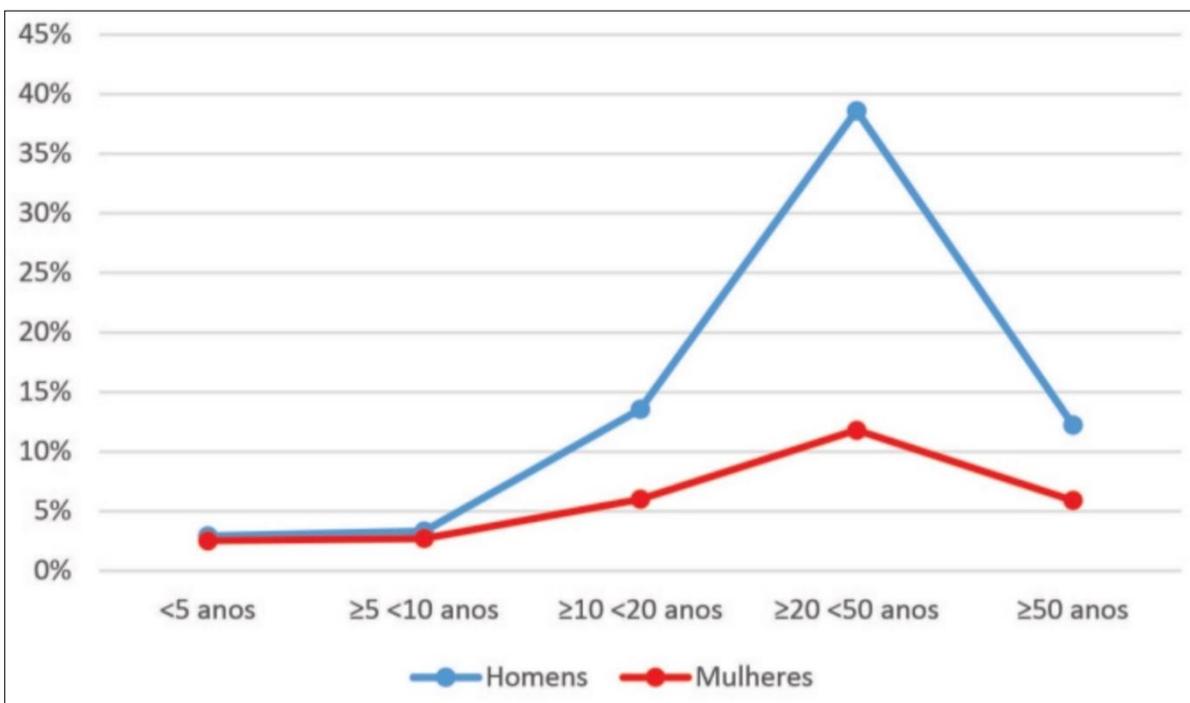
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (2014).

A leishmaniose continua sendo um dos principais problemas de saúde do mundo, incidindo nas Américas, na África, no Oeste da Ásia e no Sudeste Asiático. Estima-se que, 350 milhões de pessoas vivem em área de risco e anualmente calculasse que 700.000 a 1 milhão de novos casos, que é endêmica em 90 países. Aproximadamente 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia Central. Em 2020, mais de 85% dos novos casos de LC ocorreram em 10 países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Iraque, Líbia, Paquistão, Peru, República Árabe da Síria e Tunísia (OMS, 2021). Como apenas 33 países adotam a notificação compulsória da doença, acredita-se que os casos de leishmanioses no mundo são subnotificados. (BRAHIM, 2016).

A pandemia de COVID-19 influenciou e teve impacto nas ações de busca ativa, detecção precoce e tratamento dos casos nas américas (OPAS, 2021).

No relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2020), a informação sobre sexo estava disponível em 99,9% (41.609) do total de casos notificados sendo 70% do sexo masculino entre 20 e 50 anos. No entanto, oito países registraram mais de 35% dos casos em mulheres (OPAS, 2021) (Figura 4).

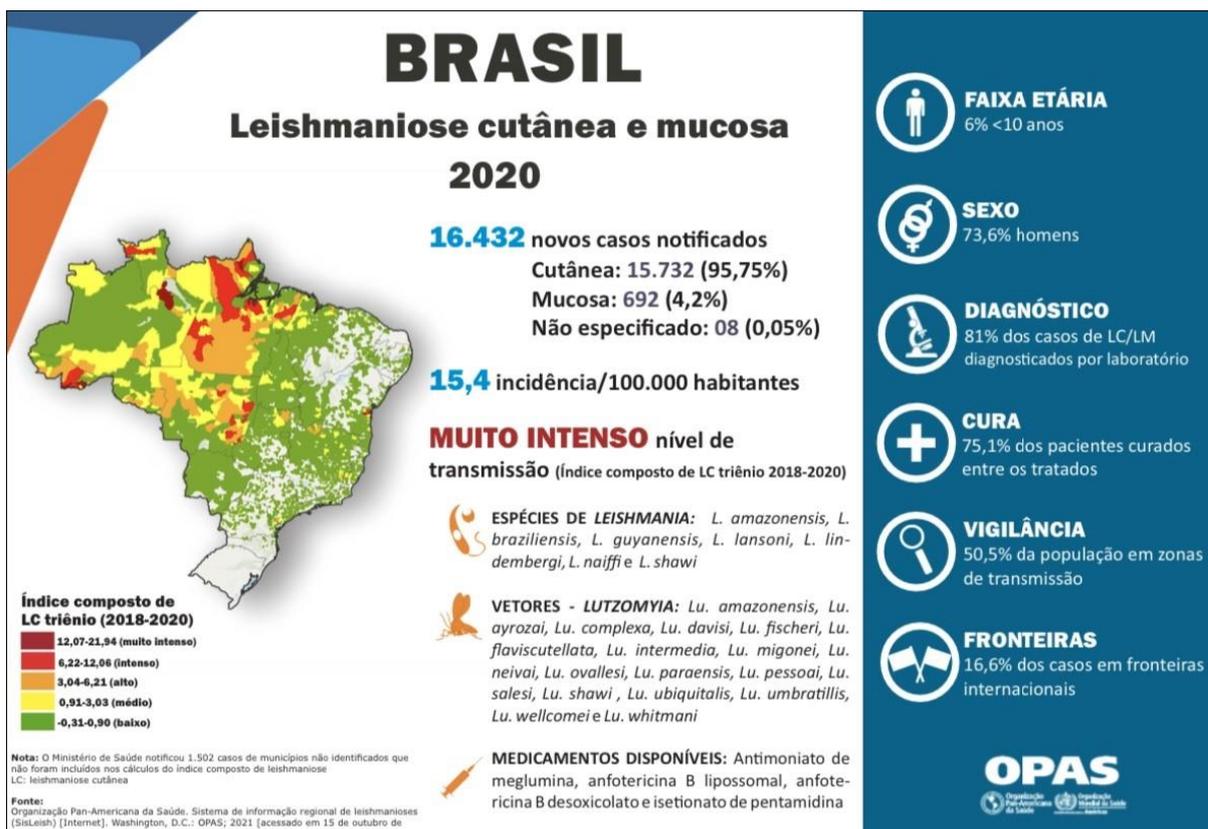
Figura 4 - Proporção de casos de leishmaniose cutânea e mucosa por faixa etária e sexo, Região das Américas, 2020



Fonte: OPAS (2021).

O boletim mais atualizado com dados do Brasil, apresenta 16.432 casos notificados em todas as regiões brasileiras, sendo a forma cutânea 15.732 (95,75%) e a forma mucosa 692 (4,2%) (Figura 5) (OPAS, 2021).

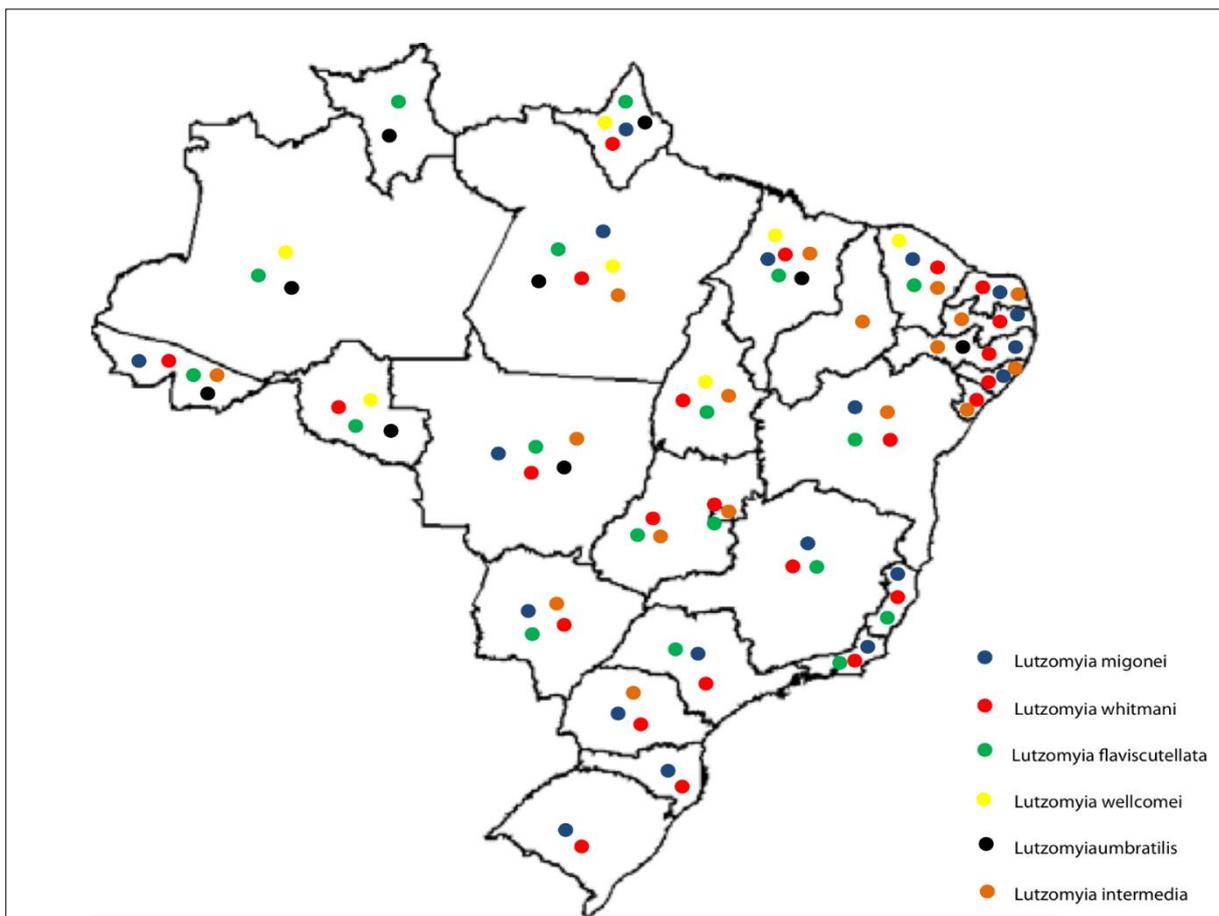
Figura 5 - Leishmaniose cutânea e mucosa no Brasil em 2020



Fonte: OPAS (2021).

No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão são: *L. flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei* (Figura 6). Não existe transmissão de pessoa a pessoa, e o período de incubação pode ocorrer no período de dois a três meses, podendo variar de duas semanas a dois anos (BRASIL, 2017).

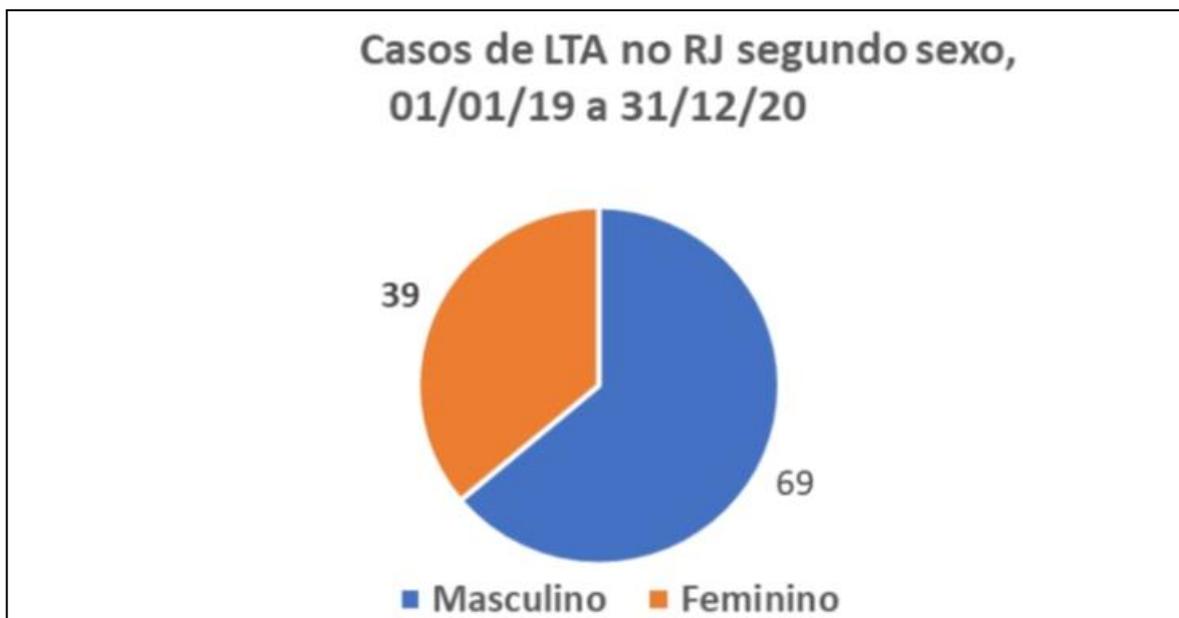
Figura 6 - Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetores da leishmaniose tegumentar no Brasil, 2015



Fonte: Brasil (2017).

A LTA, no Rio de Janeiro, é causada quase exclusivamente pelo protozoário *Leishmania (Viannia) braziliensis* (BRASIL, 2017). O número de casos notificados de LTA em residentes do Rio de Janeiro no período entre 01/01/19 e 31/12/2020 foi de 111. Em 37 dos notificados de LTA houve cura, em 67 casos a evolução estava em branco, três abandonaram o acompanhamento, e houve quatro transferências. A expressiva quantidade de casos com evolução “em branco” evidencia uma dificuldade dos municípios no acompanhamento dos pacientes. Na Figura 7 observamos que o maior percentual de casos de LTA, no Rio de Janeiro, é de pacientes do sexo masculino (69%) (BRASIL, 2017).

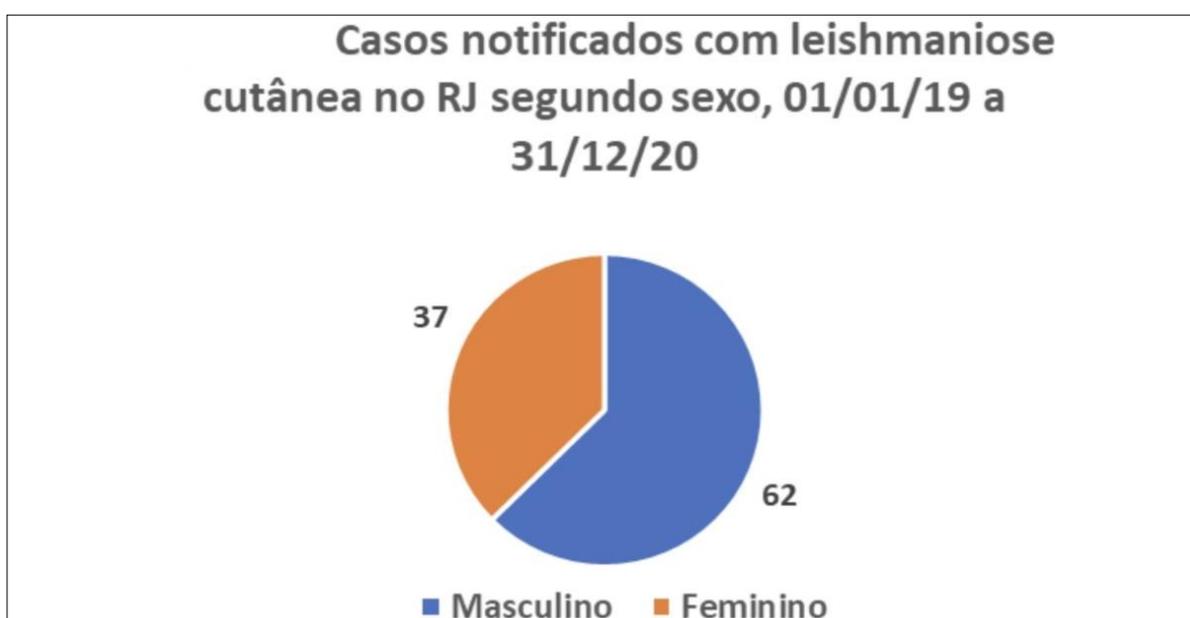
Figura 7 - Percentual de casos de LTA no Rio de Janeiro (2019-2020)



Fonte: SINANNET - Secretária do Estado de Saúde do Rio de Janeiro (2021).

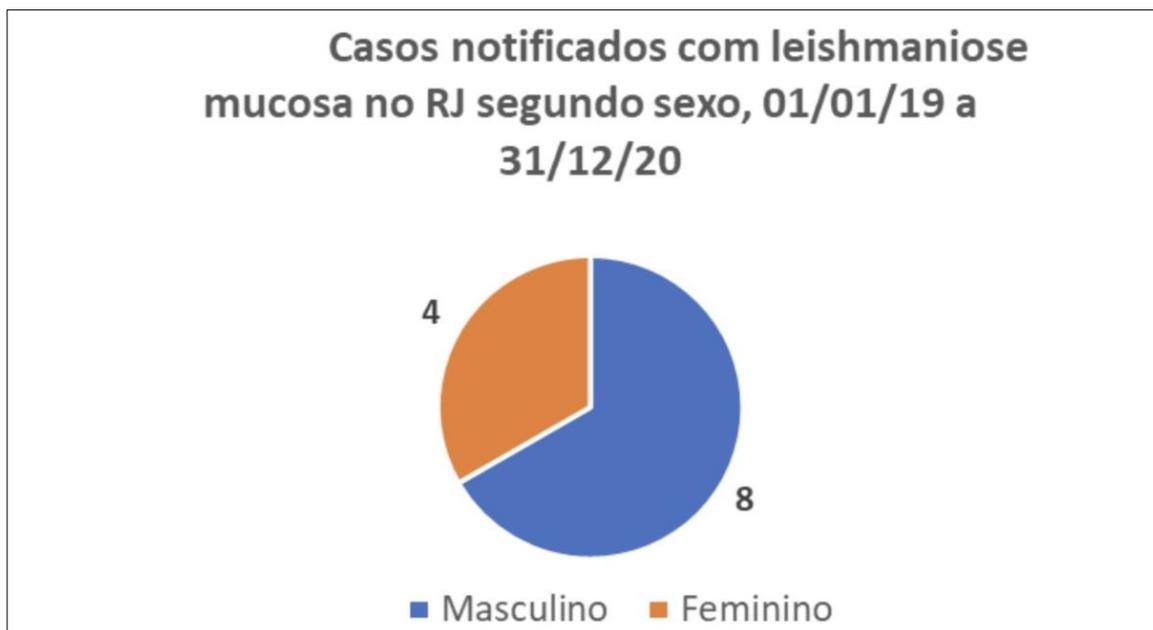
No período entre 2019 e 2020, 99 pacientes foram classificados como apresentando forma cutânea e 12 como forma mucosa. Nas Figuras 8 e 9 verificamos a respectiva distribuição de casos de LC e LM segundo sexo (SECRETÁRIA DO ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2021).

Figura 8 - Distribuição de casos de leishmaniose cutânea segundo sexo, no Rio de Janeiro (2019-2020)



Fonte: SINANNET - Secretária do Estado de Saúde do Rio de Janeiro (2021).

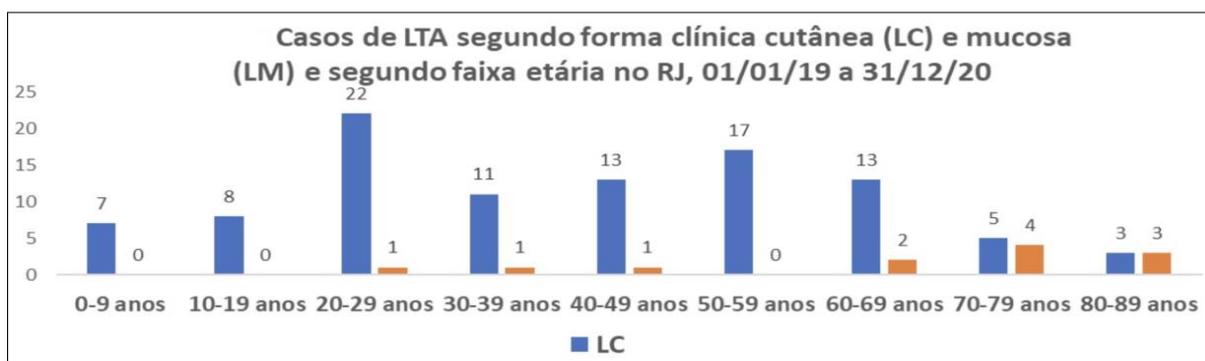
Figura 9 - Distribuição de casos de leishmaniose mucosa segundo sexo, no Rio de Janeiro (2019-2020)



Fonte: SINANNET - Secretária do Estado de Saúde do Rio de Janeiro (2021).

Em relação aos casos de LC e de LM, segundo a faixa etária (Figura 10), verificamos que a LC ocorre em todas as faixas etárias, predominando nas faixas etárias médias. Contudo, os casos de LM se distribuem maioritariamente nas faixas etárias mais maduras, a partir dos 60 anos de idade, podendo, entretanto, ocorrer em indivíduos mais novos (SECRETÁRIA DO ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2021).

Figura 10 - Faixa etária segundo forma clínica cutânea e mucosa, no Rio de Janeiro (2019-2020)

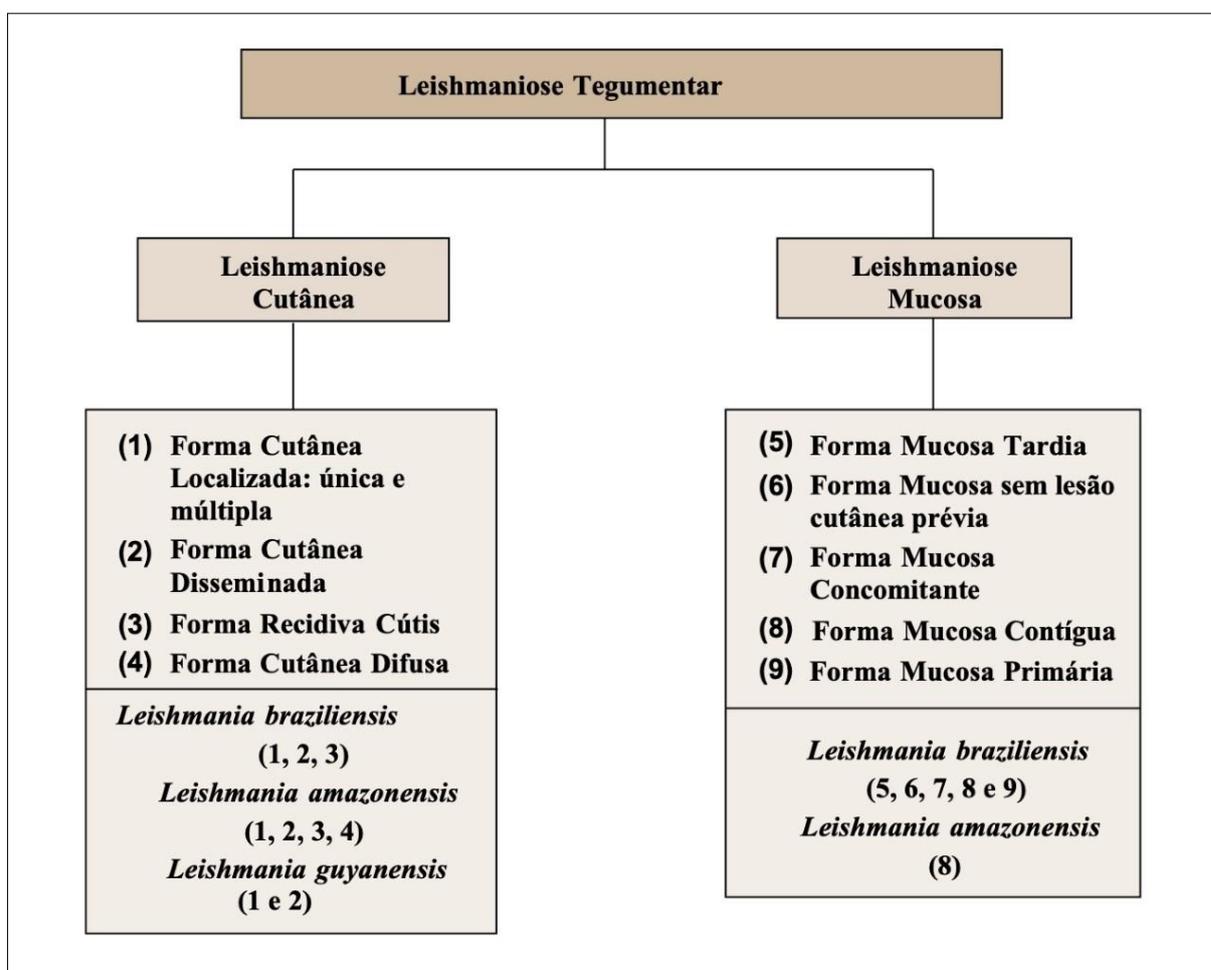


Fonte: SINANNET - Secretária do Estado de Saúde do Rio de Janeiro (2021).

O crescimento de fronteiras agrícolas e a decorrente destruição de habitats naturais, o aquecimento global e mais a popularização do ecoturismo são apenas alguns exemplos de motivos que têm levado o homem a um contato maior com esses ciclos de transmissão, permitindo o intercâmbio de parasitos entre animais silvestres, domésticos e o homem (DASZAK *et al.*, 2007; JONES *et al.*, 2008).

A classificação citada a seguir foi proposta por Marzochi e Marzochi (1994) e foi fundamentada nos aspectos clínicos e evolutivos da doença (MARZOCHI e MARZOCHI, 1994) (Figura 11).

Figura 11 - Classificação das modalidades das leishmanioses no Brasil



Fonte: Brasil (2017).

A leishmaniose cutânea (LC) ocorre principalmente como úlcera indolor, surgindo no local da inoculação de 10 dias a 3 meses após picada do vetor, como uma pápula eritematosa que progride lentamente para nódulo, com ou sem adenopatia regional e/ou linfangite (GONTIJO e CARVALHO, 2003).

Com a progressão, forma-se uma úlcera que apresenta formato arredondado ou ovalado, com bordas eritematosas, infiltradas, bem delimitadas, fundo eritematoso e com granulações grosseiras, configurando a clássica lesão com bordas em moldura (GONTIJO e CARVALHO, 2003; BRASIL, 2017).

A leishmaniose cutânea localizada (LCL) (Figura 12) é a forma mais prevalente e menos severa da doença (BRASIL, 2017).

Figura 12 - Leishmaniose cutânea localizada



Legenda: Lesão ovalada ulcerada com fundo granuloso e bordos elevados.
Fonte: Brasil (2017).

A forma cutânea disseminada (Figura 13) é caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões papulosas e de aparência acneiforme ou ulceradas (10 ou mais lesões acometendo 2 ou mais áreas do tegumento), que acometem vários segmentos corporais, distantes do sítio de inoculação. É relativamente rara ocorrendo em apenas 2% dos casos (BRASIL, 2017).

Figura 13 - Forma cutânea disseminada



Legenda: Lesão na face posterior do tronco.
Fonte: Brasil (2017).

A disseminação pode ocorrer após tratamento já iniciado para a forma cutânea localizada. O episódio de disseminação ocorre em seguida ao desenvolvimento das lesões primárias, provavelmente por disseminação do parasito por via hemática ou via linfática, mais ou menos aguda, que se estabelece em poucos dias, às vezes em 24 horas, causando lesões distantes do local da picada (BRASIL, 2017).

A forma recidiva cútis caracteriza-se por ativação nas bordas de uma lesão cutânea localizada, meses ou anos após resolução da LCL. O aspecto da lesão pode ser de pápulas, eritema, descamação, tubérculos ou nódulos, geralmente na periferia da cicatriz, indicando atividade da doença (AZEREDO-COUTINHO e MENDONÇA, 2014; BRASIL, 2017).

No Brasil, a forma cutânea difusa é causada por *L. (L.) amazonensis*, caracterizando uma forma clínica grave e rara, que ocorre com pacientes com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*. (AZEREDO-COUTINHO e MENDONÇA, 2014; BRASIL, 2017).

Na leishmaniose mucosa (LM) considerada uma das formas graves, ocorre destruição tecidual progressiva das vias aéreas e digestivas superiores devido à resposta inflamatória, podendo envolver a mucosa nasal, oral, faríngea, laríngea ou eventualmente genital pode demandar tratamento prolongado e com elevados custos sociais e financeiros (MARZOCHI, 1994; MACHADO-COELHO *et al.*, 2005; AMATO *et al.*, 2008; BRASIL, 2013). Estima-se que de 3 a 5% dos casos de LC desenvolvam lesão mucosa. contudo, em alguns municípios endêmicos, essa proporção pode ser superior a 25% (BRASIL, 2017).

A infiltração precoce da mucosa pode ser detectada com o exame otorrinolaringológico de todos os pacientes com LC. No Rio de Janeiro, a forma concomitante da LM é a mais comum (COSTA *et al.*, 2014).

O sítio mais comum da LM é a cavidade nasal. Isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos de LM (91,3%), seguida em ordem de frequência pela mucosa oral (37,9%), faringe (31,4%) e laringe (30,1%) (COSTA *et al.*, 2014). Quando ocorre o comprometimento da cavidade nasal, as queixas mais relatadas são obstrução nasal (73%), epistaxe, rinorreia e crostas. Já quando a faringe é afetada, a queixa principal é de odinofagia (30,8%), e quando a lesão acomete à laringe, as queixas são disфонia (38,5%), disfagia (26,9%) e tosse (RUAS *et al.*, 2014).

Essas lesões, mesmo quando tratadas, podem deixar sequelas (MELGARES, 2012), podendo interferir no processo de respiração, voz, fala e deglutição, precisando de reabilitação (RUAS *et al.*, 2014). Além disso, é importante ressaltar a questão nutricional na leishmaniose tegumentar americana, sugerindo que disfagia, odinofagia, obstrução nasal, dispneia e úlceras na cavidade oral podem ser responsáveis pela diminuição na ingestão de alimentos, podendo levar a um estado de deficiência nutricional (OLIVEIRA *et al.*, 2013). A presença de lesão oral é associada com fatores de pior prognóstico, necessitando de um tempo maior para cura das lesões mucosas, uma maior frequência de recidiva e uma menor frequência de conclusão do tratamento e de cura (COSTA *et al.*, 2014). A conservação dentária ou gengivite precária e inadequada tendem a ampliar a destruição tecidual e os sintomas clínicos (PALMEIRO *et al.* 2012).

O diagnóstico da LTA envolve aspectos clínicos, e técnicas laboratoriais e epidemiológicas que visam à detecção do parasito ou sua presença nos tecidos ou fluidos biológicos do hospedeiro infectado). Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, principalmente, se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose. Os casos confirmados de LTA são de notificação compulsória (BRASIL, 2017). O diagnóstico precoce da LTA é de grande relevância para determinar o tratamento específico e limitar a progressão da doença, com atenuação dos sinais e sintomas, desta forma melhorando a qualidade de vida dos pacientes (OMS, 2020).

O diagnóstico por métodos parasitológicos é fundamental, tendo em vista o número de doenças que podem ser confundidas com a LTA. O diagnóstico por métodos parasitológicos oferece informações epidemiológicas importantes, como a espécie de *Leishmania*, logo, o Ministério da Saúde (MS) preconiza a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento (BRASIL, 2017).

1.2 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

O gênero *Leishmania* foi descrito em 1903, e no ano de 1912 o médico brasileiro Gaspar Vianna introduziu no tratamento das leishmanioses o uso do tártaro

emético (tartarato de potássio e antimônio trivalente). No mundo, há duas formulações de antimoniais pentavalentes disponíveis para o tratamento: o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, sendo este último não comercializado no Brasil. A recomendação da OMS é que a dosagem da droga seja calculada para cada paciente levando em consideração a massa corpórea do mesmo ($Sb^{5+}/Kg/dia$) (SCHUBACH e CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; BRASIL, 2017).

Devido a efeitos adversos graves provocados por esse fármaco, outros compostos foram testados chegando ao antimonial pentavalente, permanecendo até os dias de hoje como primeira opção no tratamento (SCHUBACH e CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

A recomendação da OMS é tratar os pacientes com LC e com LM com doses de 20mg $Sb^{5+}/kg/dia$ de antimoniato de meglumina, via IM ou EV, por um período mínimo de quatro semanas, sendo que o tratamento da leishmaniose mucosa (LM) deverá ser prolongado por alguns dias após a cura clínica e parasitológica (OMS, 2015).

No Brasil, o fármaco de primeira escolha para o tratamento LTA é o antimoniato de meglumina, Glucantime®, que é fabricado pela Sanofi-Aventis, e distribuído para a rede de saúde pela secretaria de Vigilância em Saúde do MS (SVS/MS) (SCHUBACH e CONCEIÇÃO-SILVA, 2014). O MS (BRASIL, 2017) recomenda tratar os pacientes com leishmaniose cutânea (LC) com antimoniato de meglumina na dose de 10-20 mg $Sb^{5+}/Kg/dia$ durante 20 dias por via IM.

A partir de 2017 o MS recomenda que a LM deve ser tratada com 20mg $Sb^{5+}/Kg/dia$ IM durante 30 dias em crianças, sendo associada à pentoxifilina em adultos (a partir de 12 anos) até 50 anos. A partir de 51 anos, o MS recomenda tratar o paciente com LM com anfotericina B lipossomal. Anteriormente a 2017, o MS recomendava tratar a LM com 20mg $Sb^{5+}/Kg/dia$ IM durante 30 dias, independentemente da idade do paciente e sem associação à pentoxifilina (BRASIL, 2013). Para ambos os esquemas de tratamento de LC e LM, deve-se respeitar o limite máximo de três ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha como anfotericina B e a pentamidina (BRASIL, 2017).

No Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LapClinVigiLeish) - Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ), a dose de

5mgSb⁵⁺/kg/dia IM tem sido eficaz e bem tolerada. Os pacientes com LC são tratados por 30 dias. Porém, na LM o tratamento é continuado, preferencialmente sem interrupção, até a epiteliação e desinfiltração das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento, no máximo por 120 dias (SCHUBACH, 1990; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 1997a; OLIVEIRA-NETO, *et al.*, 1997b; OLIVEIRA-NETO, *et al.*, 2000; SCHUBACH *et al.*, 2002; SCHUBACH *et al.*, 2005).

Logo após a administração endovenosa (EV) ou intramuscular (IM), o antimoniato de meglumina é rapidamente absorvido e quase 90% do antimônio pentavalente é excretado nas primeiras 48 horas, pelos rins (LYRA *et al.*, 2013).

A ocorrência de uma maior adesão ao tratamento com uso do medicamento com dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia IM resulta de uma menor ocorrência de efeitos adversos e, com isso, menos mudanças em suas atividades de vida diárias (RIBEIRO, *et al.*, 2014). Apesar da eficácia da dose de 20mg Sb⁵⁺/Kg/dia ser maior que a de 5mgSb⁵⁺/kg/dia no tratamento da LC, este último regime de tratamento foi considerado seguro e pode ser considerado uma alternativa para o paciente incapaz de tolerar ou que tenha contraindicações para o tratamento de alta dose padrão (LYRA *et al.*, 2013), como – especialmente – no caso de pacientes idosos (RIBEIRO *et al.*, 2014). Em alguns casos, a administração do AM por via intramuscular pode ocasionar dor ligeira a moderada no local da aplicação, podendo correr a necessidade de interrupção do tratamento ou alteração na via administrada devido à dor intensa (OLIVEIRA, *et al.* 2011).

Embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento pode ocorrer um ou mais dos efeitos adversos como: nefrotoxicidade, alterações hepáticas, pancreáticas e hematológicas, exantema, artralgias, choque pirogênico, mialgia, astenia, dor abdominal, vômitos, fraqueza, cefaleia, palpitação, insônia, reação inflamatória local, náuseas, prurido generalizado, herpes zoster e alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma (OLIVEIRA, 2010; OLIVEIRA, *et al.*, 2011; BRASIL, 2017).

Ototoxicidade com sintomas de perda auditiva e zumbido (VALETE-ROSALINO *et al.*, 2014; BEZERRA *et al.*, 2017) e vestibular com tontura (ARAÚJO-MELO *et al.*, 2010) também foram relatadas, sendo que esta última foi associada principalmente ao gênero feminino, idosos e a toxicidade pancreática. Alterações no sentido do paladar também foram relatadas, como sensação metálica ou sabor amargo e hipotensão (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Em todos os casos, os pacientes em tratamento com AM devem ser monitorados com exames clínicos, eletrocardiograma, hemograma, provas de função hepática, renal e pancreática (SAHEKI *et al.*, 2017). Essas avaliações devem ser realizadas a cada sete a dez dias durante o tratamento e no trigésimo dia após seu término (OLIVEIRA *et al.*, 2011; SCHUBACH e CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

O retorno do paciente deverá ocorrer durante três meses consecutivos após o término do esquema terapêutico para ser realizada a avaliação de cura clínica, com exceção dos pacientes coinfetados com HIV, que deverão ser acompanhados mensalmente pelo período de seis meses. Após a cura, o paciente deverá ser acompanhado de dois em dois meses até completar 12 meses após o tratamento (BRASIL, 2017).

O tratamento da LTA tem como objetivos principais: cicatrização das lesões cutâneas e prevenção do envolvimento tardio das mucosas (SCHUBACH e CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

1.3 OUTROS FÁRMACOS

Caso não ocorra uma resposta eficiente com o tratamento pelo antimonial pentavalente, outros fármacos podem ser utilizados, como a anfotericina B, e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina). É considerada falha terapêutica caso ocorram dois insucessos no tratamento com Antimoniato de Meglumina (BRASIL, 2013).

1.3.1 Anfotericina B desoxicolato

No Brasil, Anfotericina B desoxicolato pode ser usado quando não se apresenta resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente, ou na impossibilidade de seu uso. As reações adversas para esse fármaco são: febre, cefaleia, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento (BRASIL, 2017).

Em casos de pacientes com coinfeção com HIV, exceto naqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes ou com idade maior ou igual a 50 anos, este fármaco é a primeira escolha terapêutica (BRASIL, 2017).

1.3.2 Anfotericina B lipossomal

A anfotericina B lipossomal é considerada primeira escolha na leishmaniose cutânea (localizada, disseminada) ou leishmaniose mucosa para pacientes ≥ 50 anos, com insuficiência renal, cardíaca ou hepática de qualquer idade, transplantados renais, cardíacos ou hepáticos e gestantes. É o tratamento de primeira escolha para gestantes.

1.3.3 Pentamidinas

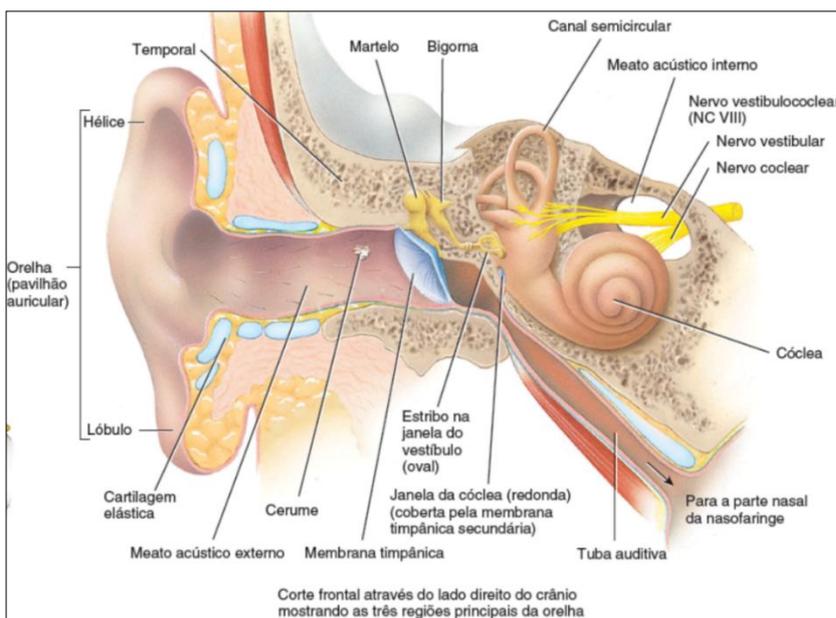
A pentamidina pode ser encontrada sob a formulação de mesilato e de isotionato, em frascos/ampolas contendo 300mg e são utilizadas como medicamentos de segunda escolha no tratamento da LTA. A dose recomendada é de 4mg/Kg/dia, por via intramuscular profunda, a cada dois dias, não ultrapassando a dose total de 2g (BRASIL, 2017).

É contraindicado em caso de gestação, diabetes mellitus, insuficiência renal, aleitamento, insuficiência hepática, doenças cardíacas, em crianças menores de um ano ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento (BRASIL, 2017).

1.4 ANATOMO-FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO

O sistema auditivo é responsável pelo sentido da audição e composto por estruturas sensoriais e conexões centrais. A porção periférica é constituída por estruturas da orelha externa, da orelha média, da orelha interna e do nervo vestibulococlear (Figura 14), localizadas na região temporal da cabeça, que é constituída pelo osso temporal, enquanto o sistema auditivo central fica localizado no tronco encefálico e áreas corticais (TORTORA e DERRICKSON, 2016).

Figura 14 - Anatomia da orelha



Fonte: Tortora e Derrickson (2016).

Na orelha externa, composta pelo pavilhão auricular, os sons externos são captados e a energia sonora é concentrada para a entrada do meato acústico externo até a membrana timpânica (HENEINE *et al.*, 2002).

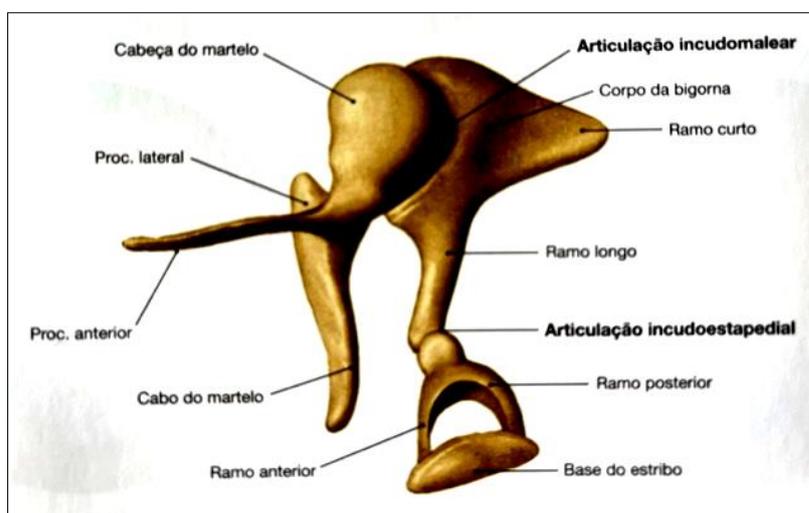
O pavilhão auricular é uma estrutura de cartilagem flexível medindo 60 a 65mm de altura por 25 a 35 mm de largura, composta por saliências e depressões denominadas hélice, tubérculo da orelha, concha da orelha, antélice, fossa triangular, escafa, trago, incisura antitrágica e lóbulo. O lóbulo é constituído por tecido adiposo recoberto por pele (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

O meato acústico externo confere a comunicação entre o meio ambiente e a orelha média. Consiste em um tubo curvado em forma de “S” de aproximadamente 2,5 cm de comprimento em adultos, possuindo um terço lateral cartilágneo e dois terços mediais ósseos, os dois revestidos de pele que se encontra no osso temporal indo de encontro a membrana timpânica. A inervação sensitiva do meato acústico é provida pelos nervos auriculotemporal, facial e vago (TORTORA e DERRICKSON, 2016).

A orelha média é constituída por uma cavidade preenchida por ar, escavada no osso temporal, denominada cavidade timpânica e revestida pela túnica mucosa. O seu interior compõe-se pelos ossículos da orelha média (Figura 15), denominados martelo (8 a 9 mm), fixado à membrana timpânica; o estribo (3,3mm), menor osso do corpo

humano, fixo à janela do vestíbulo pelo ligamento estapedial anular; e a bigorna (7mm), situada entre os dois anteriores, articulando-se entre si (BONALDI, 2004).

Figura 15 - Ossículos orelha média



Fonte: Sobota (2019).

A impedância acústica da orelha média é determinada por três fatores: massa, rigidez e fricção. O efeito de área é determinado pelo tamanho da membrana timpânica no tocante ao da janela do vestíbulo, que é amplamente diminuído e a pressão é aumentada na mesma proporção (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

No efeito de alavanca, os ossículos constituem um sistema de alavanca interfixa que atua como amplificador das ondas sonoras, em que o martelo impulsiona a bigorna que impulsiona o estribo. Simultaneamente, os ossículos da audição multiplicam a força recebida na membrana timpânica (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

O efeito força catenária significa cadeia, evidenciando que a força do deslocamento da membrana timpânica converge para o centro (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

Com aproximadamente 36mm de comprimento, no interior da cavidade timpânica (estando dividida em duas partes), a tuba auditiva ou trompa de Eustáquio consiste em um tubo achatado com direção medial, anterior e inferior interligando à cavidade timpânica com a nasofaringe. A junção das partes óssea e cartilaginosa forma o istmo da tuba auditiva. É neste local análogo a uma válvula que ocorre o controle da entrada do ar (TORTORA e DERRICKSON, 2016).

A função ventilatória consiste em arejar a orelha média e equalizar a pressão de ar externo com a pressão na orelha média. A tuba auditiva encontra-se fechada no

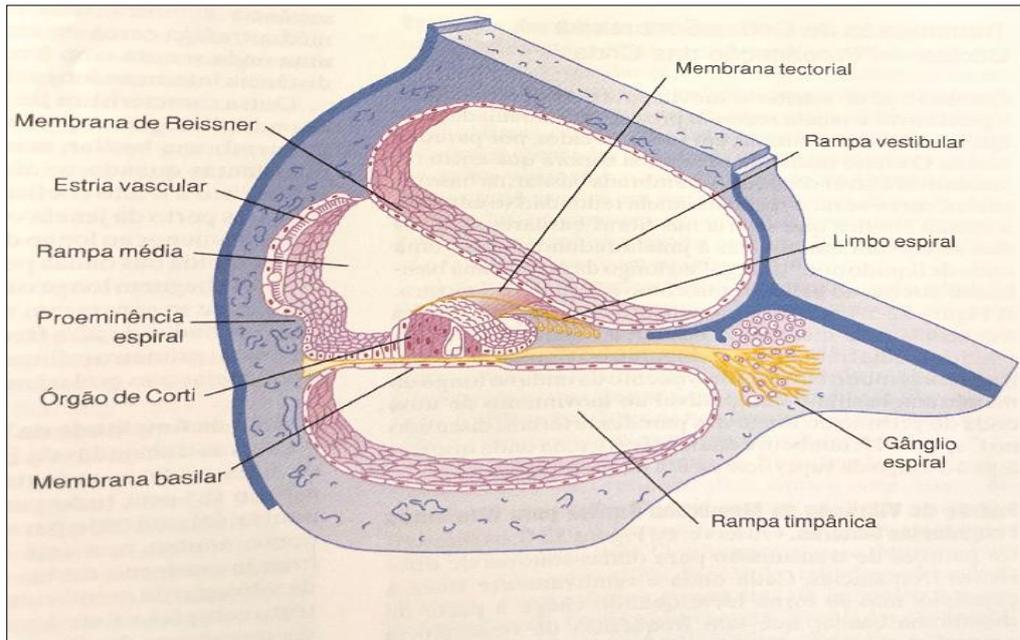
repouso e, pela ação dos músculos tensores do véu palatino e levantador do véu palatino, os quais são acionados na deglutição e/ou no bocejo. Esse mecanismo protege a orelha de mudanças rápidas de pressão, mantém a mucosa conservada e permite que a unidade tímpano-ossicular possa vibrar sem intercorrência (RUSSO e MOMENSOHN-SANTOS, 2009).

Outra função importante da tuba auditiva é a drenagem, representada por um sistema de transporte mucociliar, protegendo a orelha média do acúmulo de secreções. O músculo tensor do véu palatino é responsável por expulsar a secreção da orelha média para a porção nasal da faringe por diferentes ações que aumentam a pressão (engolir, bocejar, espirrar e gritar) (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

O controle da intensidade ocorre com o reflexo acústico por contração dos músculos tensor do tímpano e estapédio. Quando sons intensos são transmitidos através do sistema ossicular para o sistema nervoso central, ocorre um reflexo depois de um período de latência de aproximadamente 40 a 80 milissegundos. Esses reflexos são iniciados por estímulos com intensidades próximas a 80 ou 90 dB acima do limiar de audição, contraindo os músculos imediatamente após o início da estimulação sonora e interrompendo ao seu término. Este reflexo de atenuação pode reduzir a intensidade de transmissão do som com baixa frequência em 30 a 40 dB, protegendo a cóclea de som excessivamente intenso e mascarando sons de baixa frequência em ambientes com som intenso (GUYTON e HALL, 2017).

A orelha interna onde está localizado o Órgão de Corti (Figura 16) está contida na porção petrosa do osso temporal e pode ser dividida em duas partes: o labirinto ósseo e o labirinto membranoso. O labirinto ósseo compreende a cóclea, que possui função auditiva, e o vestíbulo e os canais semicirculares, que possuem função de detecção e orientação da cabeça no espaço, sendo preenchidos por perilinfa (substância rica em sódio e pobre em potássio). O labirinto membranoso, contido no labirinto ósseo, forma um sistema de ductos, preenchidos por endolinfa (alta concentração de potássio e baixa concentração de sódio), constituído por: ducto coclear, sáculo, utrículo e ductos semicirculares (BONALDI, 2004).

Figura 16 - Órgão de Corti



Fonte: Guyton e Hall (2021).

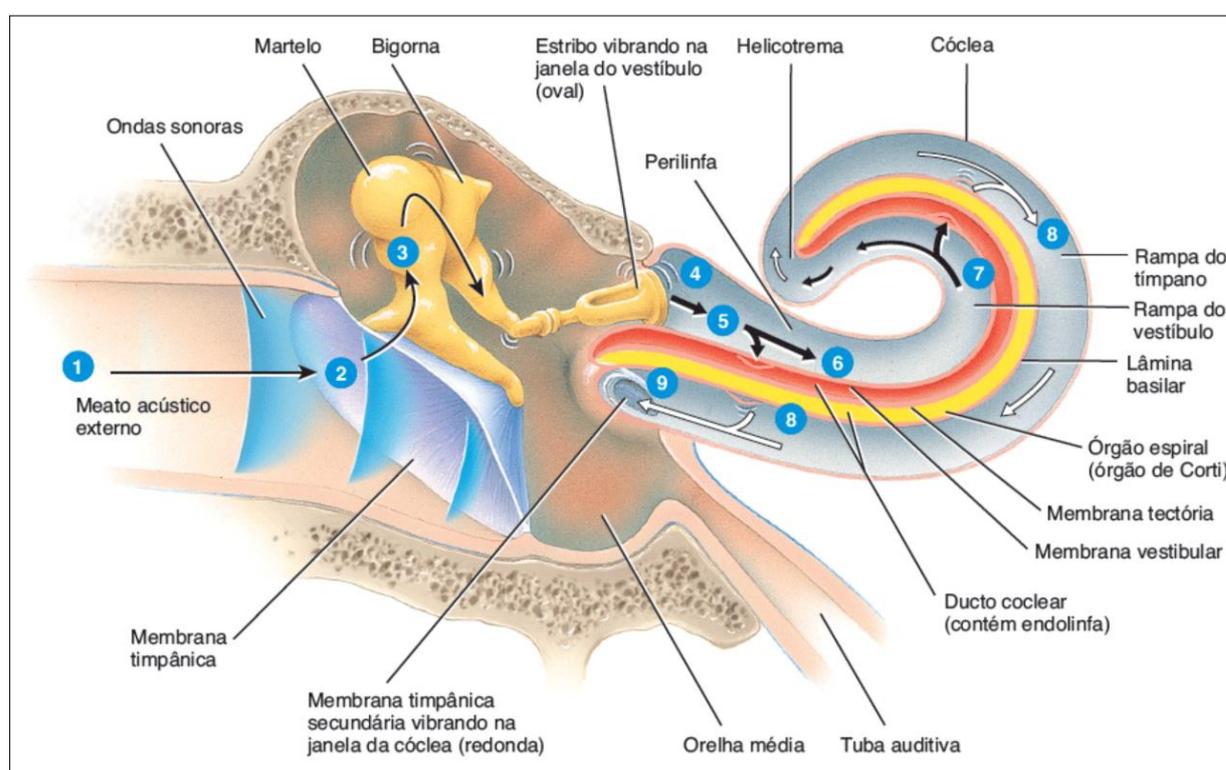
O órgão de Corti é a estrutura transdutora de energia mecânica para energia elétrica; localiza-se ao longo e sobre a membrana basilar, o qual contém as células ciliadas com cílios projetando se para dentro do ductor coclear. As ondas sonoras fazem vibrar a membrana basilar, o que resulta na flexão dos cílios e despolarização das células ciliadas (REECE *et al.*, 2015).

A fisiologia da audição é descrita na Figura 17: o pavilhão encaminha as ondas sonoras para o meato acústico externo, nesse momento em que as ondas sonoras alcançam a membrana timpânica, as ondas revezadas de pressão alta e baixa no ar fazem com que a membrana timpânica vibre para frente e para trás. A membrana timpânica vibra em resposta a sons de baixa e alta frequência, com isso área central da membrana timpânica se liga ao martelo que vibra juntamente com a membrana timpânica. Então, essa vibração é transmitida do martelo para a bigorna e seguidamente para o estribo, e através dos ossículos da orelha as vibrações são transmitidas até a janela do vestíbulo, fazendo vibrar essa janela (TORTORA e DERRICKSON, 2016).

O movimento do estribo na janela provoca onda de pressão no líquido da perilinfa da cóclea, enquanto a janela do vestíbulo é empurrada para dentro, ela empurra a perilinfa na rampa do vestíbulo com isso, as ondas de pressão são transmitidas da rampa do vestíbulo para a rampa do tímpano e, ocasionalmente, para

a janela da cóclea (redonda), fazendo com que ela se projete para fora da orelha média. Assim, as ondas de pressão atravessam por meio da perilinfa da rampa do vestíbulo, passando então para a membrana vestibular e se movendo para a endolinfa dentro do ducto coclear. Nesse momento a membrana basilar vibra devido à onda de pressão na endolinfa, fazendo com que as células ciliadas do órgão espiral se movam contra a membrana tectória, desse modo, as ondas sonoras de várias frequências fazem com que determinadas regiões da lâmina basilar vibrem mais intensamente do que outras. Os sons de alta frequência induzem vibrações na base da cóclea (próximo à janela do vestíbulo), já na direção do ápice da cóclea. A lâmina basilar é mais ampla e mais flexível, causando a vibração máxima da lâmina basilar neste local, produzindo sons de baixa frequência. A altura do som é determinada pela intensidade das ondas sonoras (TORTORA e DERRICKSON, 2016).

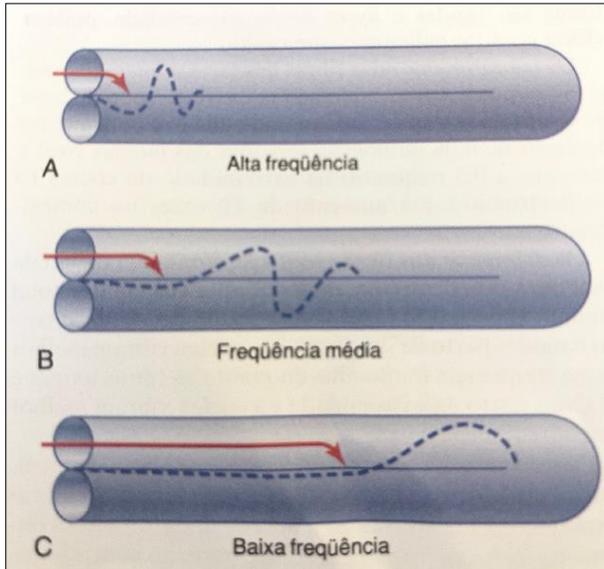
Figura 17 - Fisiologia da audição



Fonte: Tortora e Derrickson (2016).

Para cada frequência existe um ponto em que a vibração é máxima (Figura 18), de acordo com os pontos de ressonância da membrana basilar. Proporção de ondas ao longo da membrana basilar para A: sons de alta frequência: média frequência e C: baixa frequência (GUYTON e HALL, 2021).

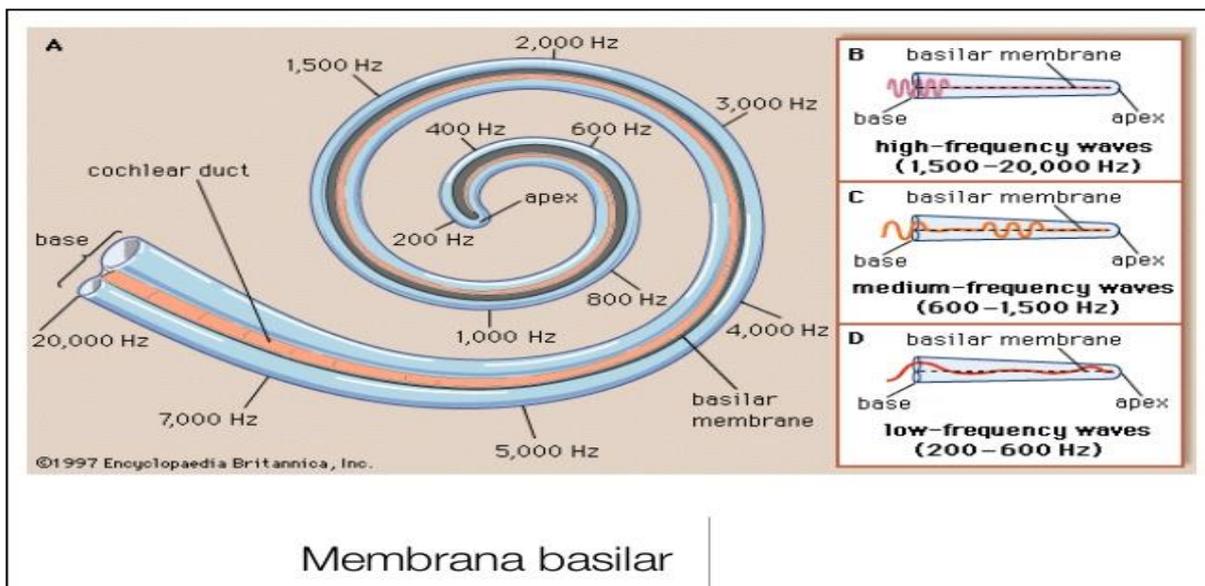
Figura 18 - Frequência das ondas



Fonte: Guyton e Hall (2021).

A tonotopia coclear (Figura 19), segundo Georg Von Békésy que descreveu a teoria das ondas viajantes onde a cóclea apresenta uma organização tonotópica que ocorre justamente por essas variações desses pontos de ressonância para as diferentes frequências. Deste modo, a base da cóclea é responsável pela audição dos sons de alta frequência, tendo um trajeto apenas curto ao longo da membrana basilar, enquanto o ápice é responsável pelos sons de baixa frequência que trafegam à distância inteira ao longo da membrana (GUYTON e HALL, 2021). Sendo assim atribuído à membrana uma estrutura onde sons agudos (até 20 kHz) têm seu pico na espira basal do ducto coclear e sons graves, na espira apical. Sons muito graves (menor que 200 Hz) provocam mobilização de toda a membrana basilar (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

Figura 19 - Propagação da onda viajante na membrana basilar



Fonte: Google Imagens. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/ear/Transmission-of-sound-within-the-inner-ear#/media/1/175622/537>. Acesso em: 13 out. 2021.

As células receptoras ciliadas podem ser diferenciadas conforme sua posição ao longo do ducto coclear em células ciliadas internas e externas (REECE *et al.*, 2015) (Quadro 1).

Quadro 1 - Características das células ciliadas

Células ciliadas internas	Células ciliadas externa
3.500 células piriformes	12.000 a 15.000 células cilíndricas
50 a 70 estereocílios por células	100 a 300 estereocílios por células
Cílios com disposição linear	Cílios dispostos em forma de "V" ou "W"
Arranjo de uma única fileira	Dispostas em um arranjo de três fileiras
Cílios não alcançam a membrana tectória	cílios inseridos na membrana tectória (cílios mais longos das fileiras externas)
Sustentadas pelas células fálngicas internas	Fixadas a lâmina basilar, parcialmente fixadas na extremidade basal às células fálngicas externas
Não apresenta espaços livres ao seu redor	Presença de espaços entre as células
Relacionada a sons intensos	Relacionada a sons menos intensos
Uma sinapse com 90% a 95% das fibras aferentes para o nervo coclear	Várias sinapses com 5 % a 10% de fibras nervosas aferentes para o nervo coclear
Sistema transdutor sensorial	Sistema amplificador coclear
Seletividade de frequência	Possuem proteínas contráteis e sistemas de cisternas alternadas e alterações de comprimento

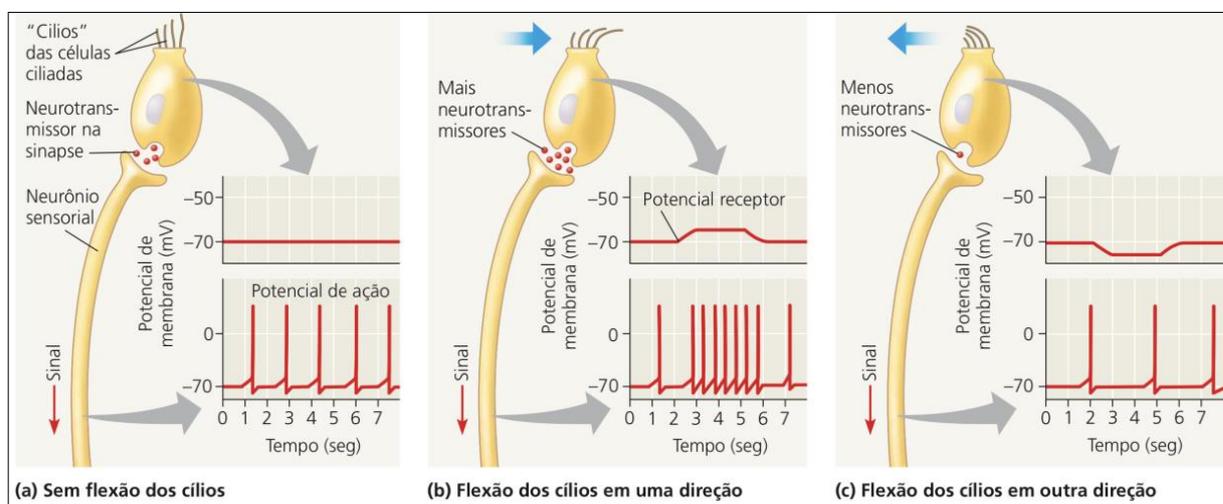
Fonte: Boéchat *et al.* (2015).

O órgão de Corti é um epitélio sensorial formado por um arranjo altamente ordenado de células sensoriais ciliadas e células não sensoriais de suporte. As células ciliadas estão conectadas diretamente aos neurônios primários no gânglio espiral e não têm capacidade de regeneração, portanto a perda destas células resulta em perda auditiva permanente (POIRRIER *et al.*, 2010).

Os receptores sensoriais do órgão de Corti são principalmente as células ciliadas externas e internas, que são fundamentais no processo de transdução do estímulo sonoro em neural. Essas células se diferenciam na função, enquanto as ciliadas externas amplificam o estímulo para que ocorra o funcionamento das células ciliadas internas, que são receptoras e codificadoras cocleares (RUSSO e MOMENSOHN-SANTOS, 2009).

O potencial endococlear (Figura 20) é gerado pela secreção de íons potássio da estria vascular para a rampa média do canal coclear. Quando ocorre a vibração sonora da vibração basilar, os cílios flexionam primeiro em uma direção e depois na outra, causando a abertura e o fechamento dos canais iônicos nas células ciliadas. O potencial de ação ocorre com a despolarização/hiperpolarização das células ciliadas que liberam um neurotransmissor excitatório em sinapse com o neurônio sensorial o qual conduz um potencial de ação para o sistema nervoso central (REECE *et al.*, 2015).

Figura 20 - Potencial endococlear



Fonte: Reece et al. (2015).

1.5 TOXICIDADE COCLEAR INDUZIDA POR FÁRMACOS

A perda auditiva, dentre as deficiências humanas, talvez seja uma das mais devastadoras em relação ao convívio social do indivíduo, fazendo com que sua capacidade de comunicação e interação com a sociedade seja prejudicada (SALES, *et al.*, 2019).

Ototoxicidade pode ser definida como perda parcial ou total da função auditiva da cóclea (toxicidade coclear) e/ou da função de equilíbrio do aparelho vestibular (toxicidade vestibular) em decorrência do uso de fármacos, geralmente com finalidades terapêuticas, ou por exposição a substâncias tóxicas (ASHA, 1994; OBASIKENE *et al.*, 2012; AAA, 2022). O grau de gravidade depende da predisposição individual, dose, duração do tratamento, via de administração, idade, tendência familiar e/ou de eventual dano prévio da orelha interna (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Quando se fala de ototoxicidade, a orelha interna é o segmento acometido (JACOB *et al.*, 2006). Os danos induzidos por medicamentos ototóxicos afetam as estruturas do ouvido interno e tecidos neurais relacionados, causando disfunção coclear (como perda auditiva ou zumbido) e/ou disfunção vestibular (como vertigem, tontura ou desequilíbrio) ou, em alguns casos, ambos os sintomas (PRAYUENYONG *et al.*, 2021; AAA, 2022).

Os efeitos dos medicamentos ototóxicos podem afetar a qualidade de vida no que se refere às habilidades de reconhecimento de fala, prejudicando gravemente às necessidades comunicativas do indivíduo e suas relações sociais (ASHA, 2020). Podem causar também, danos nas células ciliadas da cóclea ou do labirinto, acarretando perdas auditivas e lesões labirínticas permanentes. A lesão decorrente do uso de medicamento ototóxico pode desencadear perda auditiva do tipo sensorineural em graus diversos, podendo ser irreversível, ou seja, sem probabilidade de retornar aos limiares auditivos anteriores, mesmo após a suspensão do medicamento (VASCONCELOS *et al.*, 2012). As reações tóxicas auditivas podem comprometer as estruturas da orelha interna, incluindo a cóclea, vestíbulo, canais semicirculares e otólitos (ASHA, 1994).

A ototoxicidade pode ocorrer em qualquer faixa etária. Com relação à cisplatina, pode ocorrer em entre 23% a 50% dos pacientes adultos levando a perda auditiva, e zumbido em até 60% em crianças. Entretanto, alguns estudos relataram limiares auditivos elevados em até 100% dos pacientes com câncer tratados com cisplatina,

enquanto é estimado em 63% com aminoglicosídeos e 6-7% com furosemida (RYBAK, 1993; GANESAN *et al.*, 2018). Outro estudo nos Estados Unidos revelou que a falta de conhecimento das práticas de audiologia de médicos infectologistas e oncologistas está influenciando diretamente no êxito de um programa de monitoramento de toxicidade (DILLE, 2018).

Os aminoglicosídeos são os medicamentos mais estudados quanto à sua ototoxicidade. Pelo baixo custo e efetividade, ainda são antibióticos muito usados contra bacilos Gram-negativos em muitos países, principalmente aqueles em desenvolvimento, porém, seus efeitos colaterais, como alterações vestibulares e auditivas, são detectados em quase metade dos pacientes nas audiometrias de altas frequências (OLIVEIRA, 2002).

Pode ser que a prevalência das alterações auditivas seja ainda maior em períodos mais longos após o tratamento, ao considerar a semi-vida do fármaco no ouvido interno, causando danos irreversíveis nas células ciliadas (HUTH *et al.*, 2015).

As perdas auditivas devido ao uso de medicamentos (os aminoglicosídeos), podem ser descritas como: bilateral, permanente, irreversível em grande maioria dos casos, perda auditiva sensorineural inicialmente para altas frequências. As células ciliadas externas são mais suscetíveis a ototoxicidade, porém também ocorrem danos nas células ciliadas internas com doses prolongadas ou altas doses. Pode, ainda, ocorrer perda auditiva após meses ao uso do medicamento (DHAR e HALL, 2018).

No decorrer do tratamento com antimoniato de meglumina em paciente com LTA, foi relatado pela primeira vez o aumento no limiar auditivo com zumbido e tontura, com piora dos sintomas, mesmo após duas semanas depois da interrupção do tratamento (VALETE-ROSALINO *et al.*, 2014). O antimoniato de meglumina deve ser um agente causador de toxicidade coclear com maior predomínio em pacientes do sexo feminino, em pacientes mais velhos e com danos auditivos prévios, podendo ocorrer mesmo após o término da administração do fármaco (BEZERRA *et al.*, 2017). A tontura, sobretudo em mulheres, idosos e indivíduos com aumento da lipase sérica pode ser outro efeito adverso desse fármaco (ARAÚJO-MELO *et al.*, 2010). Dentre esses fatores, tipo e dosagem do medicamento e predisposição genética são importantes para definir o grau da perda auditiva (VASCONCELOS *et al.*, 2012).

O desafio clínico na gestão médica com drogas potencialmente ototóxicas de qualquer paciente, é maximizar o benefício terapêutico da medicação para prolongar

a vida, minimizando o impacto negativo do mesmo medicamento na audição e, por sua vez, na qualidade de vida (DHAR e HALL, 2018).

O zumbido relatado na toxicidade, é conhecido também pelos nomes de acúfeno ou *tinnitus*, é conhecido como um som fantasma, percebido na ausência de uma estimulação acústica (AMERICAN TINNITUS ASSOCIATION, 1997). Este sintoma é considerado um grande obstáculo de saúde pública, porque afeta a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo, tendo como principal causa danos a cóclea que podem estar ocultos e/ou serem detectados anos após a lesão (EGGERMONT e ROBERTS, 2012). Habitualmente, é relatado pelos pacientes de muitas formas, que pode ser tão simples quanto único tom puro, e tão complexo quanto uma combinação de diferentes sons (STOUFFER e TYLER, 1990).

Além da ototoxicidade, o zumbido pode ser causado por inúmeras afecções, incluindo otológicas, metabólicas, neurológicas, ortopédicas, cardiovasculares, farmacológicas, odontológicas e ou psicológicas, que, por sua vez, podem estar presentes ao mesmo tempo no mesmo indivíduo (BURLE *et al.*, 2021). É apontado como o terceiro pior sintoma para o ser humano, só superado por dores e tonturas intensas e intratáveis (MANTELLO *et al.*, 2020).

Há duas classificações para o zumbido: objetivo e subjetivo. De forma simplificada, pode-se dizer que o zumbido subjetivo é o tipo mais comum de zumbido e, constantemente, está associado a distúrbios na orelha externa, orelha média, orelha interna, nervo auditivo e cérebro, onde próprio paciente tem a percepção do som (BOÉCHAT *et al.*, 2015). O zumbido objetivo é o tipo mais incomum e pode ser causada em decorrência de distúrbios nos vasos sanguíneos, nas contrações musculares ou ainda devido uma alteração óssea do ouvido médio. Nesse caso, o som pode ser ouvido pelo profissional que atende o paciente (HERTZANO *et al.*, 2016).

Na literatura, a associação entre o zumbido e a perda auditiva já foi bem descrita. Segundo os diferentes relatos, 85 a 96% dos pacientes com zumbido apresentam algum grau de perda auditiva e apenas 8 a 10% apresentam audiometria normal. A presença do zumbido torna-se muitas vezes um fator de grande repercussão negativa na vida do indivíduo, dificultando o sono, a concentração nas atividades diárias e profissionais, bem como a vida social. Constantemente altera o equilíbrio emocional do paciente, desencadeando ou agravando estados de ansiedade e depressão (SANCHEZ *et al.*, 2005).

Existem algumas situações clínicas que causam perda auditiva e simultaneamente o zumbido, como exposição a ruídos, a presbiacusia, trauma e uso de medicamentos ototóxicos (BOÉCHAT *et al.*, 2015). Estudos com pacientes com perda auditiva e com pacientes com audição normal verificaram que o zumbido interfere no processamento auditivo e na percepção da fala em ambiente ruidoso para algumas habilidades auditivas, independente das pistas contextuais que são fornecidas durante o diálogo, afetando, portanto, a comunicação do indivíduo (BURLE *et al.*, 2021).

Visando o monitoramento da toxicidade coclear (TC) através da realização de exames em série, a *American Speech Hearing Association* - ASHA (ASHA,1994) desenvolveu critérios para avaliação do quadro. Para a ASHA, é considerada a ototoxicidade de uma substância quando, diante de seu uso, se observa nas audiometrias tonais convencionais e de altas frequências aumento do limiar auditivo de 20 dB ou mais, em pelo menos, uma frequência; aumento do limiar auditivo a partir de 10 dB em duas frequências adjacentes; ou quando as altas frequências no exame de referência estavam presentes e tornam-se ausentes nos exames seguintes (ASHA,1994).

Além das medidas de avaliações com audiometria tonais e de altas frequências, a *American Academy of Audiology* (AAA) recomenda também as medidas objetivas como produto de distorção das emissões otoacústicas (EOAPD), emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT), timpanometria, juntamente com questionários de autoavaliação. Cada medida fornece informações valiosas em um programa de monitoramento de ototoxicidade (GANESAN *et al.*, 2018).

O monitoramento audiológico é realizado com os objetivos de detecção precoce de alterações na audição, e intervenção audiológica precoce quando ocorre a perda auditiva, ajudando o paciente e/ou família do paciente a manter uma comunicação eficaz, especialmente à medida em que a perda auditiva progride. Infelizmente, a deficiência auditiva pode ser inevitável, mesmo com monitoramento proativo da ototoxicidade, pois a prioridade é o tratamento eficaz da doença por meio da terapia medicamentosa administrada (AAA, 2009).

Identificar danos precoces em pacientes que necessitam de tratamento com fármacos com TC é muito importante para a qualidade de vida do indivíduo, evitando o isolamento que a perda auditiva causa e danos irreversíveis. A identificação precoce e monitoramento da perda auditiva fornecem a médicos e fonoaudiólogos a

oportunidade de realizar a reabilitação adequada durante e após o tratamento (DAWN *et al.*, 2005).

A ototoxicidade é um efeito adverso de muitas terapias com medicamentos que salvam vidas e pode afetar relevantemente a qualidade da comunicação de indivíduos durante e após o tratamento. O objetivo final do monitoramento da ototoxicidade é prevenir danos auditivos que podem prejudicar a qualidade de vida do paciente no âmbito social, profissional e emocional em longo prazo (BRUNGART *et al.*, 2018).

1.6 EXAMES DE AVALIAÇÃO AUDITIVA

1.6.1 Anamnese e otoscopia

A anamnese audiológica sempre deve preceder a avaliação auditiva, independentemente da idade do indivíduo, e tem como principal objetivo investigar a queixa auditiva (FROTA, 2003).

Para a realização do processo de diagnóstico audiológico é realizada a inspeção do meato acústico externo e membrana do tímpano, procedimento denominado como otoscopia (BOÉCHAT *et al.*, 2015) que, por intermédio de um espéculo auricular, com iluminação direta através do otoscópio, verifica eventual obstrução do meato acústico externo por cerúmen ou comprometimento na orelha externa e/ou média que dificultem a realização ou alterem os resultados das avaliações auditivas (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

Rolhas de cera podem causar perdas auditivas de até 40 dB (FROTA, 2003). Ao exame otoscópico normal, a membrana timpânica é cinza e sua vascularidade e transparência podem variar. Os principais pontos de referência vistos na parte tensa da membrana timpânica normal são: processo lateral e cabo do martelo e o reflexo luminoso (HUNGRIA, 1995).

1.6.2 Audiometria tonal limiar

A audiometria tonal limiar é considerada o padrão ouro da avaliação da audição, sendo indispensável para o processo diagnóstico audiológico e para

determinar os limiares auditivos, comparando os valores obtidos com os padrões de normalidade, usando como referência o tom puro (LOPES, MUNHOZ e BOZZA, 2015).

A audiometria tonal tem por finalidade fixar o limiar da audição em cada frequência (Hz) e a intensidade (dB), através da obtenção dos limiares auditivos aéreos e ósseos por meio de fones e vibrador ósseo empregando como estímulo acústico o tom puro (FROTA, 2003).

Os sons são detectados na faixa de 250 a 8.000 (Hz), onde são pesquisados os níveis de intensidade 0 a 120 ou 125 (dBNA), conforme a saída máxima de cada aparelho, para os limiares de condução aérea, e entre 50 a 65 (dBNA), para os limiares de condução óssea (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

A graduação da intensidade para cada frequência é feita de 5 em 5 decibéis (dB), tendo como intuito a determinação dos limiares de audibilidade. Nos audiômetros, o zero dB é o limiar mínimo de audibilidade média normal para cada frequência sonora. Cabe esclarecer que o 0 dB (zero audiométrico) corresponde não à ausência de som, mas à média dos limiares de audição de indivíduos normais (HUNGRIA, 1995).

A audiometria tonal precisa ser realizada em ambiente acusticamente tratado e em cabine acústica (Figura 21) conforme resolução do Conselho Federal de Fonoaudiologia (CFFa nº 364/2009) e Norma ISO 8253-1 (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

Figura 21 - Cabine acústica



Fonte: Google Imagens. Disponível em: <https://www.vibrasom.ind.br/produtos-audiologia/cabine-audiometrica.html>. Acesso em: 13 out. 2021.

1.6.3 Audiometria de altas frequências

A audiometria tonal de altas frequências é um exame realizado em cabine acústica que avalia as respostas basais da cóclea, analisando a audição com fones de ouvido especialmente calibrados para emitir sons extremamente agudos, nas frequências de 9000 a 16.000 Hz (FROTA, 2003).

Esse exame contribui para a melhor compreensão da lesão coclear em frequências mais agudas, o que não se obtém com a audiometria convencional, cuja faixa de frequência compreende somente até 8.000 Hz (FROTA, 2003). É um exame ideal para detectar fases precoces de doenças que envolvem o sistema auditivo e para monitorar estados de riscos para a audição, antes mesmo da queixa ou de alterações na audiometria tonal, principalmente em indivíduos expostos a agentes etiológicos degenerativos como medicamentos ototóxicos, zumbido, envelhecimento e a intensidades elevadas de ruído (BOÉCHAT *et al.*, 2015). A audiometria de altas frequências tem se destacado na literatura internacional como uma ferramenta sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas (CAUMO *et al.*, 2017).

Há várias possibilidades de intervenção que podem ser tomadas a partir da determinação do limiar de audibilidade das frequências, tais como: reabilitação auditiva, tratamentos médico-cirúrgicos, além de medidas de prevenção de perda auditiva (RUSSO e MOMENSOHN-SANTOS, 2009).

1.6.4 Emissões otoacústicas

As emissões Otoacústicas (EOA) são sons registrados que foram observados e descritos pela primeira vez por David Kemp, em 1978, como liberação de energia sonora produzida na cóclea que se propaga pela orelha média até o meato acústico externo, mais especificamente pela atividade micromecânica não linear das células ciliadas externas (CCE) do Órgão de Corti (SOUSA *et al.*, 2016).

Com os avanços tecnológicos em 1980, as EOA passam a ser um potente instrumento não invasivo que dispensa o uso de eletrodos, e que pode ser realizado em qualquer faixa etária. Permite de maneira objetiva, a avaliação do funcionamento da cóclea (especificamente das CCE), possibilitando: a verificação da função coclear

básica em populações difíceis de serem avaliadas, o diagnóstico diferencial entre alterações sensoriais e neurais, o monitoramento em pacientes com diferentes agentes de risco para perda auditiva como exposição ao ruído ou uso de medicamentos ototóxicos (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

O procedimento para o registro das EOA consiste no posicionamento de uma sonda altamente sensível na entrada do conduto auditivo externo, para que haja a captação das contrações das CCE que apresentam uma mobilidade que gera energia mecânica dentro da cóclea, que se propaga em direção ao meio exterior por meio do sistema ossicular e da vibração da membrana timpânica, gerando o sinal acústico captado pelo microfone (HUNGRIA, 2000).

A sensibilidade da captura das EOA tem sido calculada entre 85% a 95% com especificidade acima de 90%, dessa forma uma pequena parcela dos indivíduos com perda auditiva não é identificada pela triagem auditiva quando são usados as EOA como método de avaliação (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

As EOA Evocadas são classificadas em três tipos de acordo com o estímulo:

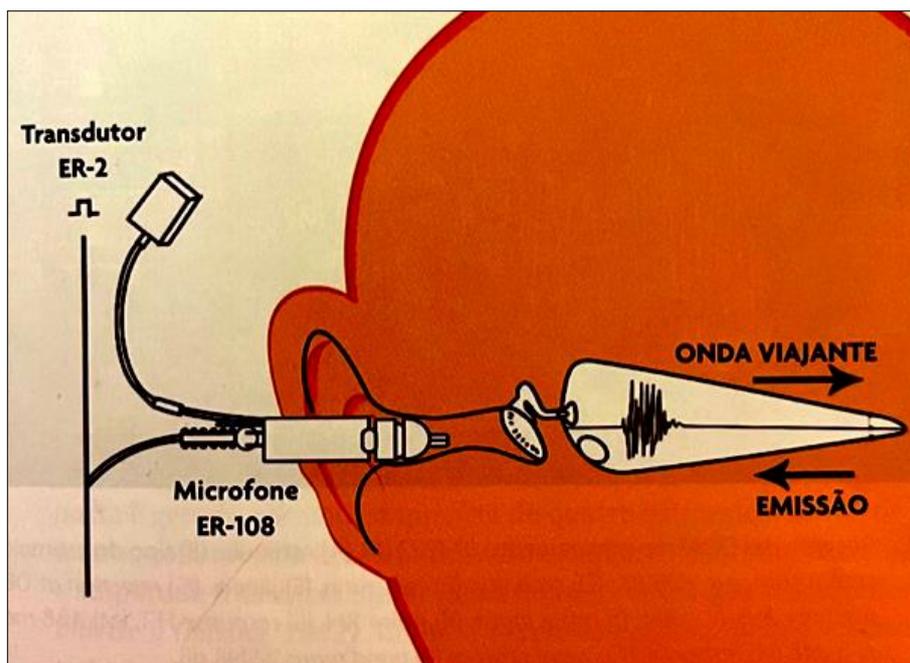
- Emissões Otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAET)
- Emissões Otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD)
- Emissões Otoacústicas evocadas por estímulo-frequência

Em virtude da grande prevalência em orelhas normais, superior a 99% as EOAT e EOPD são as mais usadas clinicamente (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

1.6.5 Emissões otoacústicas transientes (EOAT)

São sons de fraca intensidade produzidos pela cóclea, que são captadas através de uma sonda no meato acústico externo (Figura 22), essa sonda deve apresentar dois tubos, o transdutor para emitir o estímulo que deverá ser o clique ou tone Burt e o microfone para captação das mesmas, abrange faixa de frequência de 0.5 Hz a 4Hz. O estímulo clique é o mais utilizado na prática clínica. As EOAT podem ser detectadas em quase todos os ouvidos com audição dentro da normalidade, independente da idade ou sexo (SOUSA *et al.*, 2016).

Figura 22 - Sonda para evocar e registrar as EOAT

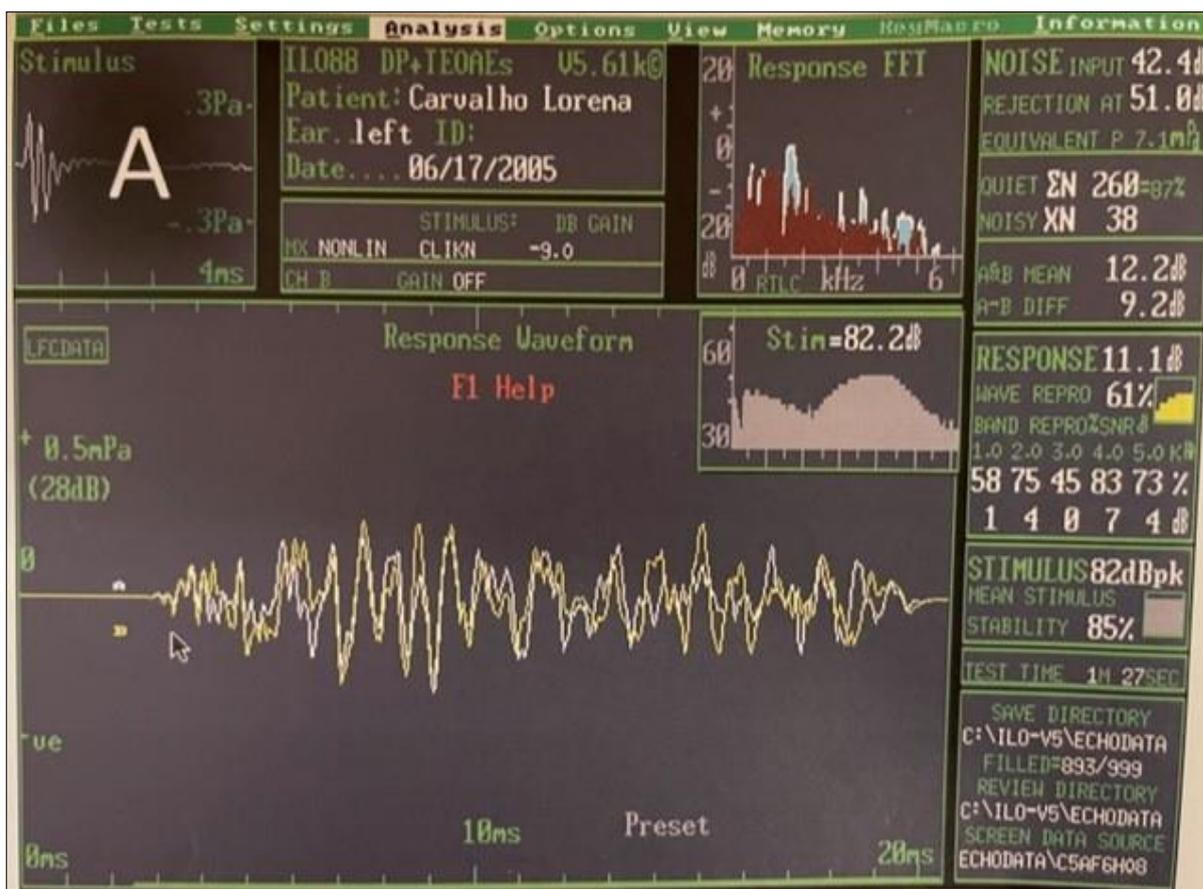


Fonte: Sousa *et al.* (2016).

Com essa avaliação é possível detectar de perdas auditivas leves a moderadas (AZEVEDO, 2003). Além do mais, estudos demonstram que nos estágios iniciais a maioria das perdas auditivas sensoriais estão relacionadas a resposta coclear mecânica reduzida, tornando possível o uso das EOA no monitoramento da fisiologia coclear durante a exposição de vários agentes ototóxicos (BOÉCHAT *et al.*, 2015).

Os parâmetros para captação (Figura 23), registro de análise das respostas são: a estabilidade da sonda $\geq 70\%$, reprodutibilidade geral $\geq 50\%$, reprodutibilidade por banda de frequência $\geq 70\%$, a relação sinal-ruído ≥ 3 dBNPS (decibel nível de pressão sonora) em adultos e ≥ 6 dBNPS em crianças (SOUSA *et al.*, 2016).

Figura 23 - Pesquisa das emissões otoacústicas transientes



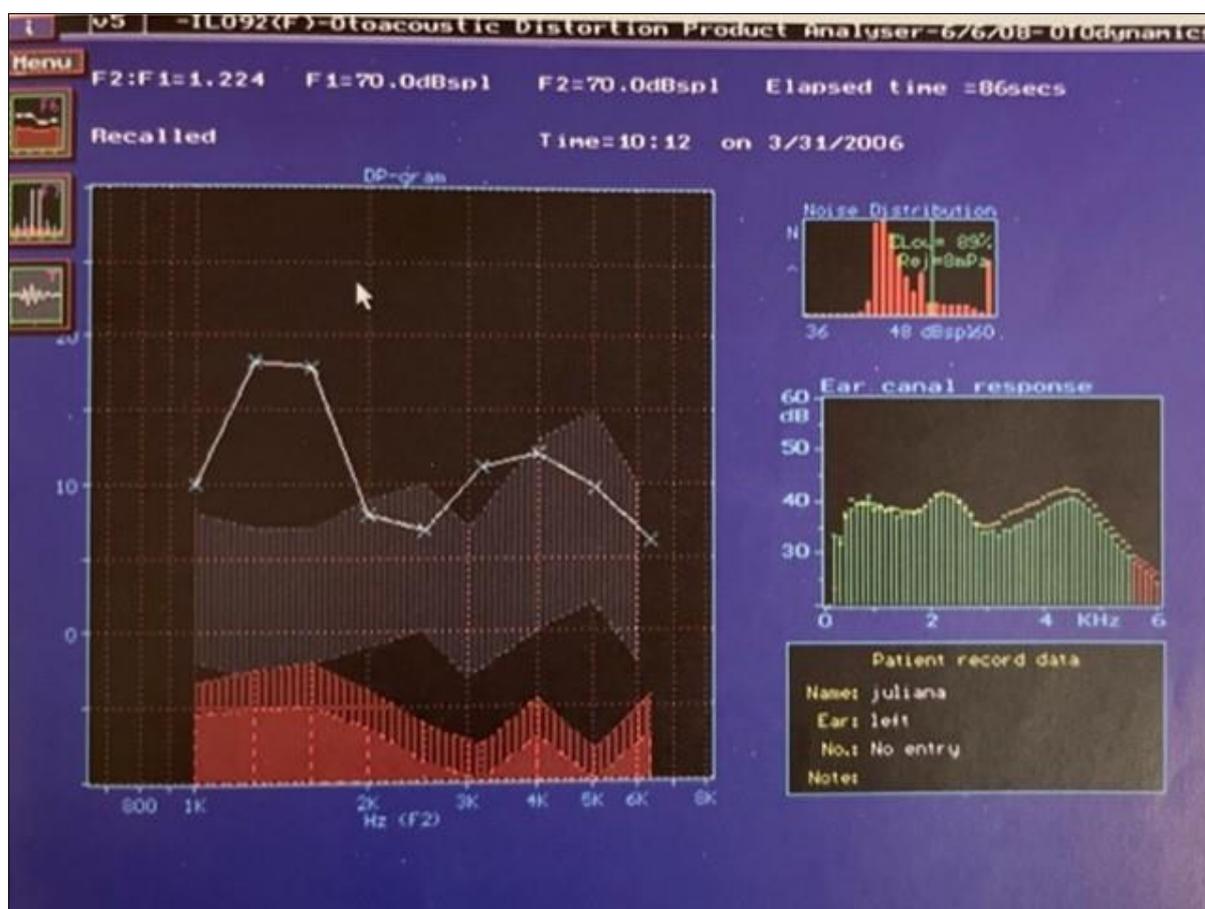
Fonte: Sousa *et al.* (2016).

1.6.6 Emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD)

Permite avaliar objetivamente regiões específicas de frequência da cóclea, sendo respostas geradas pela cóclea evocadas por dois tons puros de frequências diferentes, na relação $F2/F1 = 1,22$, para a região de 500 Hz a 8000 Hz. Pode ser feito de duas formas: PD-grama (DP-Gram), que compreende à amplitude das EOA em função das frequências dos estímulos apresentados para uma intensidade constante dos estímulos (SOUSA *et al.*, 2016), e curvas de crescimento (DP-Growth Rate), que compreendem a amplitude das EOA em função da intensidade apresentada (resposta/crescimento), mantendo fixa a frequência dos dois tons puros, isto é, há aumento sistemático nas intensidades dos tons primários (Figura 27).

As EOAPD geralmente não estão presentes nas orelhas com perda auditiva superior a 55 dBNA, podendo ser detectadas perdas moderadas, severas e profundas (SOUSA *et al.*, 2016).

Figura 24 - Registro das Emissões otoacústicas por produto de distorção na forma de DP-Growth Rate



Fonte: Sousa et al. (2016).

2 JUSTIFICATIVA

A audição é essencial no desenvolvimento global do ser humano por ser considerada um dos principais sentidos. Qualquer distúrbio que a afete, em qualquer grau, tem impacto no estado funcional, na qualidade de vida e na função cognitiva, bem como no bem-estar emocional, comportamental e social (SALATA *et al.*, 2019).

A perda auditiva é uma deficiência que dificulta ao indivíduo realizar suas atividades de vida diária, levando ao afastamento do meio familiar e social, e podendo originar ou agravar quadros de isolamento ou depressão (TEIXEIRA *et al.*, 2008; RUSSO e MOMENSOHN-SANTOS, 2009). Em 2014, foi pela primeira vez relatada a TC pelo AM, fármaco mais usado no tratamento da LTA (VALETE-ROSALINO *et al.*, 2014). A TC ao AM foi observada em 57,7% dos pacientes de LC, sendo o parâmetro alterado mais encontrado o aumento do limiar auditivo ≥ 10 dB em 2 frequências adjacentes. O comprometimento sensorineural bilateral foi mais frequente a partir de 6kHz e com o maior número de alterações em 9kHz. Em 73,3%, a TC começou até 10 dias depois do início do AM e 80% tiveram uma perda auditiva irreversível, até 2 meses após o final de tratamento (BEZERRA, 2017). Como fatores de risco à TC pelo AM, foram relatados a alta dose (20mg Sb⁵⁺/Kg/dia), sexo feminino, idade avançada, tabagismo e hipertensão arterial (DUARTE, 2017).

O autorrelato de perda auditiva ou zumbido de pacientes em tratamento de LTA em uso de AM foi referido como uma ferramenta útil na detecção da toxicidade coclear por este medicamento, podendo ser usada no diagnóstico de TC em unidades básicas de saúde onde não seja possível realizar audiometria tonal liminar (ATL) e de altas frequências (AAF), método considerado padrão-ouro na detecção de TC pelos critérios da ASHA (ASHA, 1994; TORRACA, 2014). O uso de emissões otoacústicas evocadas (EOAE) ou por produto de distorção (EOAEPD) e transientes (EOAET), também foram consideradas técnicas úteis para o monitoramento clínico da TC pelo AM, sendo simples de serem aplicados, permitindo que o clínico possa, diante de seus resultados, tomar a conduta mais acertada para cada paciente e, assim, evitar perda auditiva irreversível na faixa de frequência da fala (BEZERRA *et al.*, 2017). Além disso, é um método objetivo, e pode fornecer evidências precoces de danos cocleares, antes mesmo da ocorrência de alterações nos limiares auditivos obtidos pela audiometria tonal (BHAGAT *et al.*, 2013).

Apesar dos resultados encorajadores do diagnóstico da TC por AM, tanto com autorrelato de queixas auditivas, quanto por EOAE, esses métodos não foram validados e, portanto, não podem ser rotineiramente empregados no diagnóstico de TC. A validação destes métodos pode contribuir para a sua introdução na rotina clínica de detecção de TC em pacientes submetidos a tratamentos como o AM, entre outros, como por exemplo, os quimioterápicos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Validar o uso do autorrelato de perda auditiva e zumbido e o uso de EOATPD no diagnóstico de TC por AM.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Validar o autorrelato de perda auditiva e zumbido no diagnóstico de TC;
- Validar as OEAT no diagnóstico de TC;
- Validar as OEAPD no diagnóstico de TC.

4 ARTIGOS

ARTIGO 1

Title: Self-reporting of hearing loss and tinnitus in the diagnosis of ototoxicity due to meglumine antimoniate in patients treated for American Tegumentary Leishmaniasis

Short running title: Auditory complaint of meglumine antimoniate ototoxicity

Claudia Cristina Jardim Duarte¹, Tania Salgado de Sousa Torraca², Débora de Oliveira Bezerra¹, Renata de Barcelos Oliveira¹, Ananda Dutra da Costa¹, Nayany Kerollyany Sousa Leite⁶, Lúcia Regina do Nascimento Brahim¹, Paes, Maria Inês Fernandes Pimentel¹, Maria Helena Araújo-Melo³, Mariza Mattos Salgueiro¹, Érica de Camargo Ferreira Vasconcellos⁴, Marcelo Rosandiski Lyra¹, Armando de Oliveira Schubach^{1, 5}, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira¹, Cláudia Maria Valete^{1,2,5}.

¹Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

² Department of Otorhinolaryngology and Ophtalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

³Department of Otorhinolaryngology, Federal University of the Estate of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Medicine School, Souza Marques Technical and Scientific Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

⁵ Productivity fellowship holder of the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPQ)

⁶ Brazil's navy, Rio de Janeiro, Brazil

Cláudia Maria Valete – claudia.valete@ini.fiocruz.br
 Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses
 Av. Brasil, 4365 - Manguinhos, Rio de Janeiro CEP: 21040-360 Tel. (0xx21)3865-9541

Abstract

Introduction: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) treatment is pentavalent antimonials (Sb⁵⁺), but these drugs have been associated to several adverse effects. Hearing loss and tinnitus during treatment with meglumine antimoniate (MA) have already been reported. This study aimed to describe the usefulness of self-reporting of hearing loss and tinnitus in diagnosing MA-induced ototoxicity. **Methods:** A prospective longitudinal study was conducted with 102 patients with parasitological

diagnosis of ATL, treated with different MA schemes. The presence of clinical auditory toxicity was defined as the emergence or worsening of self-reporting hearing loss and/or tinnitus during monitoring. Measures of sensitivity, specificity, and the positive and negative predictive values of the patient's self-reporting of hearing loss and tinnitus in relation to the result of the audiometric test (considered the gold standard) were calculated. **Results:** The age of the evaluated patients ranged from 15 to 81 years, with a median of 41 years, and most were male (73.5%). Seventy-five patients (73.5%) had cutaneous leishmaniasis and 27 (26.5%) mucosal leishmaniasis. Eighty-six patients (84.3%) received intramuscular (IM) treatment and 16 (15.7%) were treated with intralesional MA. During treatment, 53 (52%) patients had cochlear toxicity confirmed by tone threshold audiometry and high frequency audiometry, from which 60% received a dose of 20 mg Sb⁵⁺/kg/day (p=0.015) and 96.2% were treated with IM MA (p=0.001). Tinnitus has greater specificity and positive predictive value than hearing loss, with a low number of false positives, but with a high false negative value. **Conclusion:** Although the large number of false negatives suggests that self-report of hearing loss or tinnitus cannot be considered a good screening test for referring the patient to audiometry, the low number of false positives suggests the need to value the patient's complaint for referral. Otherwise, this study reinforces the importance of audiological monitoring during treatment with MA, especially in those patients with self-reporting of hearing loss or tinnitus when treated with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day via IM.

Keywords: american tegumentary leishmaniasis; hearing loss; tinnitus; antimony; meglumine antimoniate; toxicity.

Introduction

American tegumentary Leishmaniasis (ATL) is a non-contagious infectious disease caused by different types of protozoa of the *Leishmania* genus that affects skin (cutaneous leishmaniasis – CL) and mucous membranes (mucosal leishmaniasis – ML) (BRASIL, 2017).

Meglumine Antimoniate (MA) (Glucantime ®) has been the most used ATL treatment, particularly in Brazil (BRASIL, 2017). World Health Organization (WHO) recommends ATL treatment with pentavalent antimonials 20 mg Sb⁵⁺/kg/day intramuscular (IM) during 20 days for CL and during 30 days for ML with no limits for maximum daily dose. Brazilian Ministry of Health recommends the same dose as WHO

but limited to a maximum daily dose of 1,215 mg Sb⁵⁺, which is equivalent to 3 MA vials or 15 mL (BRASIL, 2017). An alternative treatment plan for ATL is the use of 5 mg Sb⁵⁺/kg/day IM during 30 days for CL, and until mucosal lesion healing with a maximum of 120 doses for ML (SCHUBACH *et al.*, 2005; BRASIL, 2017). Alternatively, CL may also be treated with up to three intralesional (IL) antimoniate (via subcutaneous) injections with good therapeutic results (BRASIL, 2017). The most common adverse effects of MA include general symptoms as myalgia and arthralgia, elevated serum urea, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, amylase and lipase, and electrocardiographic alterations, being more frequent and more severe in the elderly and patients with comorbidities (VASCONCELLOS *et al.*, 2010; BRASIL, 2017; SAHEKI *et al.*, 2017).

Ototoxicity is described as damage of the cochlea and/or vestibular apparatus caused by the exposure to chemical substances. Particularly, cochlear toxicity refers to damage affecting the auditory system resulting in sensorineural hearing loss and/or tinnitus. The use of ototoxic drugs is common, but the evaluation of the auditory function with adequate exams is not frequently available in clinical practice in primary health units (COFFIN *et al.*, 2021). The gold standard test for cochlear toxicity diagnosis is tone threshold audiometry (TTA) and high frequency audiometry (HFA) (ASHA, 1994). Criteria to define cochlear toxicity are increase in TTA ≥ 25 dB in one frequency or ≥ 10 dB in two adjacent frequencies or when the high frequencies observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations (ASHA, 1994). It has been described that self-reporting is related to moderate hearing losses and that audiometric evidence is needed for establishing the diagnosis (VALETE-ROSALINO e ROZENFELD, 2005).

Dizziness during ML treatment with MA was previously reported (ARAÚJO-MELO *et al.*, 2010). Our group reported the first proven case of cochleovestibular ototoxicity in an elderly ML patient being treated with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day MA (VALETE-ROSALINO *et al.*, 2014), and subsequently changes in otoacoustic emissions associated with ototoxicity due to the use of MA were demonstrated (BEZERRA *et al.*, 2017). The aim of this study is to describe the usefulness of self-reporting of hearing loss and tinnitus in diagnosing MA-induced ototoxicity.

Methods

This is a prospective and longitudinal study with patients older than 15 years with parasitological confirmed diagnosis of ATL by one or more methods (direct examination - skin smear or imprint, histopathology, culture, immunohistochemistry, or polymerase chain reaction), and treated with MA, at Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, from 2008 to 2015.

The study was approved by the Ethics Committee of INI (approval number 3.420.434), and all the patients agreed to participate in this study and signed a free informed consent form.

Before, during, and at the end of treatment, and within one and two months after the end of treatment, patients answered a questionnaire with information about hearing loss and tinnitus, underwent otoscopy, tone threshold audiometry (TTA) (0.25 Hz to 8 Hz) and high frequency audiometry (HFA) (9 to 16 Hz) (MADSEN ITERA II audiometer, GN Otometrics). All the examinations were conducted in an acoustic booth. Auditory thresholds above 25 dB in TTA and HFA were considered as hearing loss. Patients who had not answered to the standardized questionnaire or had not performed tone threshold audiometry (TTA) and high-frequency audiometry (HFA) pre-treatment, during, and after treatment were excluded. Sex, age, clinical form of ATL and treatment scheme of MA were collected from the medical records.

The presence of clinical auditory toxicity was defined as the emergence or worsening of self-reporting hearing loss and/or tinnitus during monitoring. To find the best accuracy of complaints of hearing loss and tinnitus in relation to the presence of ototoxicity, the gold standard was evaluated separately in three different ways: 1) ≥ 25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 16000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥ 10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 16000Hz; and/or high frequencies (9000 to 16000 Hz) observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations (ASHA, 1994). 2) ≥ 25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 8000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥ 10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 8000Hz; 3) ≥ 25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥ 10 dB in two adjacent frequencies of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz.

Data was analyzed in the software R version 4.1.2 (R Core Team, 2021). The normality of the age was rejected by the Shapiro-Wilk test. Proportions were calculated for the categorical variables (sex, clinical form of ATL and treatment scheme of MA) and the summary measures (median, minimum and maximum) for the age. Measures of sensitivity, specificity, and the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the patient's complaints in relation to the result of the audiometric test (considered the gold standard) were calculated. Accuracy was stratified according to age to assess possible confusing effects.

Results

A total of 102 patients with ATL treated with MA were included and evaluated in the study, 75 (73.5%) with CL and 27 (26.5%) with ML. Eighty-six patients (84.3%) received IM treatment and 16 (15.7%) were treated with IL MA. The age ranged from 15 to 81 years old (median of 41 years old), most being male (73.5%). During treatment, it was observed that 53 (52%) patients had cochlear toxicity confirmed by tone threshold audiometry and high frequency audiometry, from which 60% were treated with a MA dose of 20 mg Sb⁵⁺/kg/day ($p=0.015$) and 96.2% were treated with IM MA ($p=0.001$). During the auditory monitoring, seven patients (6.9%) reported solely onset or worsening of hearing loss, 18 patients (17.6%) only tinnitus, and 23 patients (22.5%) reported onset or worsening of both hearing loss and tinnitus. The measures of sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, false positive and false negative of self-reported hearing loss in relation to the gold standard tests are described in Table 1, of self-reported tinnitus in relation to the gold standard tests are described in Table 2 and of self-reported hearing loss or tinnitus in relation to the gold standard tests are described in Table 3.

Discussion

When validating hearing complaints in comparison with audiometry for the diagnosis of ototoxicity, we observed that tinnitus evaluated isolately had greater specificity and positive predictive value in relation to all 3 gold standards researched, with a low number of false positives, but with a high false negative value.

We observed a higher frequency of CL cases in relation to ML, which is already described in the literature (BRAHIM, 2016). The highest frequency of ML among the cases treated at our service when compared with the frequency of ML in Brazil has been previously described (BRAHIM, 2016). Likewise, we observed a higher frequency of men in relation to women, which is in accordance with the American Tegumentary Leishmaniasis endemic in Brazil (BRASIL, 2017).

Cochlear toxicity was confirmed by tonal audiometry and high frequency audiometry in 53 (52%) patients. We found in literature several drugs with the potential to cause ototoxicity (CIANFRONE *et al.*, 2011) among them aminoglycoside antibiotics that may cause hearing loss in up to 50% of patients (HUTH *et al.*, 2015), cisplatin in 40%~97% of children and 20%~60% of adults (WANG *et al.*, 2022), loop diuretics, antibiotics and antimalarials (ARSLAN, ORZAN e SANTARELLI, 1999). However, cochlear toxicity by MA was only recently described (VALETE-ROSALINO *et al.*, 2014; BEZERRA *et al.*, 2017).

Our findings showed that ototoxicity was associated with MA treatment with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day and with IM treatment. Cochlear toxicity due to MA was previously associated with high dose (20mg Sb⁵⁺/kg/day), especially in females and ML patients (DUARTE, 2017). Likewise, hearing loss resulting from the use of cisplatin and vancomycin has been considered dose-dependent, being associated with high doses of these drugs (CALLEJO *et al.*, 2015; GARINIS *et al.*, 2017).

During auditory monitoring, tinnitus was more frequently self-reported than hearing loss. The complaints of hearing loss and/or tinnitus, which we consider as a sign of clinical toxicity, are already described in cochlear toxicity (LANVERS-KAMINSKY *et al.*, 2017). Since the perception of the presence of tinnitus is easier than that of hearing loss, tinnitus symptom is frequently reported by the patient before any perception of aminoglycoside-induced hearing loss (VAN HECKE *et al.*, 2017).

The analysis of sensitivity and specificity of self-reported hearing complaints with MA showed lower sensitivity values than specificity values in all evaluated categories. A previous study found that regarding the question "hears well" the sensitivity and specificity values were very low (41% and 31% respectively), so this specific question did not allow the professional to discriminate between who had or didn't have hearing loss after evaluating the answer (CALVITI e PEREIRA, 2009). Nonetheless, in another recent study with the use of chloroquine and hydroxychloroquine, the self-report of hearing loss and tinnitus was considered a

useful tool for referral to a hearing assessment (PRAYUENYONG, KASBEKAR e BAGULEY, 2020).

ATL is a neglected disease, distributed among the poorest segments of the population (ALVAR, YACTAYO e BERNA, 2006), with limited access to health care systems and hence to serial audiometric evaluation during treatment. Self-reported hearing loss and tinnitus could be a simple method in the primary health units to raise the suspicion of moderate to severe ototoxicity, requiring intervention in patients under treatment with MA. Although the high specificity could suggest that the absence of hearing complaints could rule out the presence of ototoxicity, making self-report a useful and easy-to-apply tool as screening test for not referring the patient to audiometry, the high value of false negatives suggests the opposite. Therefore, it would be recommended that audiometric evaluation should be performed for patients treated with MA when treated via IM. We acknowledge the great challenge that this recommendation represents, due to the difficulty of resources like an appropriate room with audiological cabin and the availability of specialized professionals. Nonetheless, the low number of false positives suggests the need to value the patient's complaint for referral. Therefore, the anamnesis with specific questions related to hearing complaints, more specifically tinnitus, might be a useful instrument to direct the patient to audiological evaluations, especially in those patients treated with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day via IM.

Acknowledgments

We Wish to thank all the study participant and the following research staff: Michele Aparecida Moreira de Oliveira, Fatima Peres Lima Dantas, Benivaldo Ferreira Terceiro, Fátima da Conceição Silva, Mariana Reuter Palmeiro, Daniel Cesar Silva da Costa, Fernanda Santos Silva, Márcia Mendonça Lucena, Marli Blois da Silva Moreira and Rosana Blois da Silva Moreira. In memoriam of Mauricio Naoto Saheki.

References

ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERNA, C. Leishmaniose e pobreza. **Tendências Parasitol.**, v. 22, n. 12, p. 552-7, 2006.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy**, v.36, p. 11-19, 1994.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Scope of practice in audiology**, 2018.

ARAÚJO-MELO, M. H. *et al.* Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil. **J. Laryngol. Otol.** 124, p. 1056-1060, 2010.

ARSLAN, E.; ORZAN, E.; SANTARELLI, R. Global problem of drug-induced hearing loss. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 884, p. 1–14, 1999.

BEZERRA, D. C. O. *et al.* Alterations in evoked otoacoustic emissions by the use of meglumine antimoniate in American tegumentary leishmaniasis patients. **Rev. Plos One**, v. 12, n. 1, p.1-12, 2017.

BRAHIM, L.R.N.P. **Distribuição espacial e temporal dos casos humanos de LTA notificados no estado do rio de janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais**, 2016. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2ª ed. Normas e Manuais Técnicos. **Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. Brasília (DF), 2017.

CALLEJO, A. *et al.* Ototoxicidade induzida por cisplatina: Efeitos, mecanismos e estratégias de proteção. **Tóxicos**, v.3, n.3, p. 268-293, 2015.

CALVITI, K. C. F. K.; PEREIRA, L. D. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da queixa auditiva comparados com diferentes médias audiométricas. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 75, n. 6, p. 794-800, 2009.

CIANFRONE, G. *et al.* Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms, and tinnitus: a reasoned and updated guide. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 15, n. 6, p. 601–636, 2011.

COFFIN, A. B. *et al.* Detecting Novel Ototoxins and Potentiation of Ototoxicity by Disease Settings. **Front. Neurol.**, v. 12, 2021.

DUARTE, C. C. J. **Fatores de risco associados a toxicidade coclear pelo uso do antimoniato de meglumina**, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências aplicadas à infectologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

GARINIS, A. C. *et al.* The cumulative effects of intravenous antibiotic treatments on hearing in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 3, p. 401-409, 2017.

HUTH, M. E. *et al.* Designer aminoglycosides prevent cochlear hair cell loss and hearing loss. **J. Clin. Invest.**, v.125, n. 2, p. 583-592, 2015.

LANVERS-KAMINSKY, C. *et al.* Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, pharmacogenetics and protective strategies. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 101, n. 4, p. 491–500, 2017.

LIBERMAN, P. H. P. *et al.* What are the audiometric frequencies affected are the responsible for the hearing complaint in the hearing loss for ototoxicity after the oncological treatment? **Arq. Int. Otorrinolaringol.**, v.16, n.1, p. 26-31, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Monitorização da segurança de medicamentos:** diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacologia. Brasília: OMS, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Control of the leishmaniasis:** report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva: WHO, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Leishmaniasis:** situation and trends. Geneva: WHO, 2015.

PATTYN, T. *et al.* Zumbido e transtornos de ansiedade: Uma revisão. **Hearing research**, 333 , p. 255-265, 2016.

PRAYUENYONG, P.; KASBEKAR, A. V.; BAGULEY, D. M. Clinical Implications of Chloroquine and Hydroxychloroquine Ototoxicity for COVID-19 Treatment: A Mini-Review. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 252, 2020.

SAHEKI, M. N. *et al.* Dose baixa versus alta de antimônio para leishmaniose tegumentar americana: um estudo randomizado controlado cego de não inferioridade no Rio de Janeiro, Brasil. **Plos One**, v. 12, n. 5, e0178592, 2017.

SCHUBACH, A. O. *et al.* Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 7, p.102–103, 2002.

SCHUBACH, A. O. *et al.* Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 3, p. 213-217, 2005.

VALETE-ROSALINO, C. M.; ROZENFELD, S. Auditory screening in the elderly: comparison between self-report and audiometry. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 71, n.2, p. 193-200, 2005.

VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.* First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 56, n. 5, p. 439-422, 2014.

VAN HECKE, R. *et al.* Systemic Aminoglycosides-Induced Vestibulotoxicity in Humans. **Ear Hear.**, v. 38, n. 6, p. 653-662, 2017.

VASCONCELLOS, E. C. F. *et al.* American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 58, n. 3, p. 614-616, 2010.

WANG, N. *et al.* Melatonin Attenuates Cisplatin-Induced Ototoxicity via Regulating the Cell Apoptosis of the Inner Ear. **Comput. Math Methods Med.**, 2022.

Table 1 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from self-reported hearing loss in relation to the gold standard test of tone threshold audiometry in 102 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Gold Standard	Category	Sensitivity % (CI)	Specificity % (CI)	PPV % (CI)	NPV % (CI)	FP % (CI)	FN % (CI)
1	Total	9 (3-21)	96 (86-100)	71 (29-96)	49 (39-60)	4 (0-14)	91(79-97)
	Up to 59 years	5 (1-17)	97 (87-100)	67 (9-99)	50 (38-62)	3 (0-13)	95 (83-99)
	≥ 60 years	25 (5-57)	89 (52-100)	75 (19-99)	47 (23-72)	11 (0-48)	75 (43-95)
2	Total	15 (4-35)	96 (81-100)	80 (28-99)	54 (39-69)	4 (0-19)	85 (65-96)
	Up to 59 years	11 (1-35)	100 (85-100)	100 (16-100)	59 (42-74)	0 (0-15)	89 (65-99)
	≥ 60 years	25 (3-65)	75 (19-99)	67 (9-99)	33 (7-70)	25 (1-81)	75 (35-97)
3	Total	17 (4-41)	94 (81-99)	60 (15-95)	69 (54-81)	6 (1-19)	83 (59-96)
	Up to 59 years	13 (2-40)	100 (87-100)	100 (16-100)	67 (50-81)	0 (0-13)	87 (60-98)
	≥ 60 years	33 (1-91)	78 (40-97)	33 (1-91)	78 (40-97)	22 (3-60)	67 (9-99)

PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; FP= false positive; FN=false negative; 1) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 16000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 16000Hz; and/or high frequencies (9000 to 16000 Hz) observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations (ASHA,1994). 2) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 8000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 8000Hz; 3) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz.

Table 2 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from self-reported tinnitus in relation to the gold standard test of tone threshold audiometry in 102 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Gold Standard	Category	Sensitivity % (CI)	Specificity % (CI)	PPV % (CI)	NPV % (CI)	FP % (CI)	FN % (CI)
1	Total	23 (12-36)	100 (54-100)	100 (74-100)	13(56-26)	0 (0-46)	77 (64-88)
	Up to 59 years	20 (0-35)	85 (70-94)	57 (29-82)	51 (38-63)	15 (6-30)	80 (65-91)
	≥ 60 years	33 (10-65)	100 (66-100)	100 (40-100)	53 (28-77)	0 (0-34)	67 (35-90)
2	Total	27 (12-48)	100 (48-100)	100 (59-100)	21 (7-42)	0 (0-52)	73 (52-88)
	Up to 59 years	22 (6-48)	83 (61 - 95)	50 (16 - 84)	58 (39-75)	17 (5-39)	78 (52-94)
	≥ 60 years	38 (9 -76)	75 (19- 99)	75 (19 - 99)	38 (9 -76)	25 (1-81)	62 (24-91)
3	Total	22 (6-48)	100 (63-100)	100 (40-100)	36 (17-59)	0 (0-37)	78 (52-94)
	Up to 59 years	27 (8-55)	85 (65 - 96)	50 (16 - 84)	67 (48-82)	15 (4-35)	73 (45-92)
	≥ 60 years	0 (0-71)	56 (21–86)	0 (0-60)	62 (24-91)	44 (14-79)	1 (29-100)

PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; FP= false positive; FN=false negative; 1) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 16000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 16000Hz; and/or high frequencies (9000 to 16000 Hz) observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations (ASHA,1994). 2) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 8000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 8000Hz; 3) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz.

Table 3 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from self-reported hearing loss and tinnitus in relation to the gold standard test of tone threshold audiometry in 102 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Gold Standard	Category	Sensitivity % (CI)	Specificity % (CI)	PPV % (CI)	NPV % (CI)	FP % (CI)	FN % (CI)
1	Total	28 (17-42)	84 (70-93)	65 (43-84)	52 (40-63)	16 (7-30)	72 (58-83)
	Up to 59 years	22 (11-38)	82 (67-93)	56 (30-80)	51 (38-63)	18 (7-33)	78 (62-89)
	≥ 60 years	50 (21-79)	89 (52-100)	86 (42-100)	57 (29-82)	11 (0-48)	50 (21-79)
2	Total	35 (17-56)	78 (58-91)	60 (32-84)	55 (38-71)	22 (9-42)	65 (44-83)
	Up to 59 years	28 (10-53)	83 (61 - 95)	56 (21 - 86)	59 (41-76)	17 (5-39)	72 (47-90)
	≥ 60 years	50 (16-84)	50 (7 - 93)	67 (22 - 96)	33 (4 -78)	50 (7-93)	50 (16-84)
3	Total	33 (13-59)	74 (57- 88)	40 (16-68)	68 (51-82)	26 (12-43)	67 (41-87)
	Up to 59 years	33 (12-62)	85 (65-96)	56 (21-86)	69 (50-84)	15 (4-35)	67 (38-88)
	≥ 60 years	33 (1-91)	44 (14-79)	17 (0-64)	67 (22-96)	56 (21-86)	67 (9-99)

PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; FP= false positive; FN=false negative; 1) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 16000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 16000Hz; and/or high frequencies (9000 to 16000 Hz) observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations (ASHA,1994). 2) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 250Hz to 8000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 250Hz to 8000Hz; 3) ≥25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz; and/or auditory threshold increase from ≥10 dB in two adjacent frequencies of 500Hz, 1000Hz, 2000Hz and 4000Hz.

ARTIGO 2

Title: Evoked otoacoustic emissions in the early diagnosis of ototoxicity by meglumine antimoniate in Patients Treated for American Tegumentary Leishmaniasis

Short running title: Evoked otoacoustic emissions in the early diagnosis of ototoxicity

Claudia Cristina Jardim Duarte¹, Débora de Oliveira Bezerra¹, Renata de Barcelos Oliveira¹, Ananda Dutra da Costa¹, Tania Salgado de Sousa Torraca², Lúcia Regina do Nascimento Brahim Paes¹, Ester Cleisla dos Anjos Soares¹, Maria Inês Fernandes Pimentel¹, Marcelo Rosandiski Lyra¹, Armando de Oliveira Schubach¹, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira¹, Cláudia Maria Valete^{1,2}.

¹Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

²Department of Otorhinolaryngology and Ophtalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Cláudia Maria Valete – claudia.valete@ini.fiocruz.br
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos, Rio de Janeiro CEP: 21040-360 Tel. (0xx21)3865-9541

Abstract

Introduction: Meglumine Antimoniate (MA) is the most used treatment for the treatment of American tegumentary leishmaniasis (ATL) and has recently been associated with cochlear toxicity. To validate evoked otoacoustic emissions (EOAE) in the early diagnosis of cochlear toxicity by MA. **Methods:** A prospective longitudinal study was conducted with 23 patients with parasitological diagnosis of ATL with auditory monitoring through distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE). Patients were submitted to pure tone audiometry (PTA), high frequency audiometry (HFA) and EOAE before starting treatment, every ten days during treatment and at the end of treatment. **Results:** Of 23 patients monitored, 18 (78,3%) were male, aged between 16 and 70 years, with median 44 years. During treatment with MA, it was observed that 10 (43,5%) patients had cochlear toxicity confirmed by PTA and HFA. A reduction of 0.15 in response amplitude at a frequency of 1000Hz in DPOAE showed a sensitivity of

70% and a reduction of 0.35 in response amplitude in the frequency range of 2500-35000Hz in TEOAE showed a sensitivity of 90% in early detection after 10 days of cochlear toxicity of treatment with MA. **Conclusion:** This is the first study to validate EOAE in the early diagnosis of cochlear toxicity in patients with ATL using MA. The results of this study suggest that any reduction in the amplitude of EOAE in the frequency of 1000 Hz in DPOAE and in the range of 2500 and 3500 Hz in TEOAE may be considered cochlear toxicity to MA in the first ten days of treatment. Therefore, the use of EOAE can help the physician to take the most appropriate measures for each patient, avoiding permanent hearing damage.

Keywords: american tegumentary leishmaniasis; hearing loss; tinnitus; antimony; meglumine antimoniate; toxicity.

Introduction

Ototoxicity is defined as temporary or long lasting damage that may affect the auditory nerve or the inner ear, caused by the exposure to chemical substances, resulting in hearing loss and imbalance, and that can occur in all age groups (GANESAN *et al.*, 2018). In cochlear toxicity, the auditory symptoms can have a sudden or insidious onset, even after the drug administration is finished. There is usually a direct relationship between the administered dose and the severity of the cochlear lesion (ALMEIDA *et al.*, 2008). Although the drug-induced hearing loss is not a life-threatening condition, it may have a negative impact on communication, affecting socialization and causing psychosocial damage (KNIGHT, KRAEMER e NEUWELT *et al.*, 2005).

Auditory monitoring for cochlear toxicity aims to early detect auditory disorders, enabling the hearing preservation or an early auditory rehabilitation. Pure tone audiometry (PTA), high frequency audiometry (HFA) and evoked otoacoustic emissions (EOAE) have been used for cochlear toxicity monitoring, separately or combined (AAA, 2009). The criteria to define cochlear toxicity from PTA and HFA according to ASHA (1994) are: increase in the audiometric tonal threshold ≥ 25 dB in one frequency or ≥ 10 dB in two adjacent frequencies, or when the high frequencies observed before the beginning of the treatment become absent in the subsequent exams. The distortion product evoked otoacoustic emissions (DPOAE) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) are objective tests whose measurements

reflect the function of the outer ciliated cells (OHC), and which are widely used in studies of acquired hearing loss (KEMP *et al.*, 1978, KONRAD *et al.*, 2014). Criteria for diagnosing cochlear toxicity using EOAE include a decrease greater than 2dB in the amplitude of DPOEA, but audiological protocols can be modified depending on the ototoxic drug. Furthermore, several studies confirm the value of DPOAE in the early detection of cochlear toxicity of most potentially ototoxic drugs (DHAR *et al.*, 2018).

Meglumine Antimoniate (MA) is the most used treatment for American tegumentary leishmaniasis (ATL) and has recently been associated with cochlear toxicity (VALETE-ROSALINO *et al.*, 2014). Based on auditory monitoring with PTA and HFA of patients with ATL treated with MA, cochlear toxicity was observed in 57.7% of cases (BEZERRA, 2011). An increase in altered EOAE results was also observed at the end of the treatment, in the frequencies of 2 kHz and 4 kHz in the DPOAE and in the range of 1.75 to 2.5 kHz in the TEOAE (BEZERRA *et al.*, 2017). However, a validation of the use of EOEA has not been carried out to determine the value of reduction in EOEA amplitude that can be considered cochlear toxicity to MA, nor whether its use allows an early diagnosis of cochlear toxicity. Therefore, the objective of this research was to validate otoacoustic emissions in the early diagnosis of cochlear toxicity by MA.

Methods

A prospective longitudinal study conducted from March 2010 to October 2014, with auditory monitoring through DPOAE and TEOAE, in patients with parasitological diagnosis of ATL by one or more methods (direct examination- skin smear or imprint, histopathology, culture, immunohistochemistry or polymerase chain reaction), older than 15 years and treated with intramuscular MA. The study was approved by the Committee on Ethics in Research of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) of the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil and all the patients signed a free and informed consent form. For the adolescents that participated on this study, we obtained the free and informed consent form from their parents or legal representatives.

Patients were submitted to PTA, HFA and EOAE before starting treatment, every ten days during treatment and at the end of treatment. All the examinations were conducted in a soundproof booth. PTA and HFA were performed with a MADSEN

ITERA II (GN Otometrics) audiometer and Sennheiser HDA 200 (SENNHEIER) phones, by determination of aerial auditory thresholds in both ears, with frequencies from 0.25 to 16 kHz. In EOAE a MADSEN CAPELLA (GN Otometrics) equipment was used, with platform of Noah software, accepting probe stability above 70%, and with stimulus between 75 and 85 dB NPS. The frequencies evaluated in TEOAE testing were 1.25\1.75 kHz, 1.75\2.5 kHz, 2.5\3.5 kHz, 3.5\4.5 kHz. DPEOAE testing were 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz and 8000Hz. Differences in EOAE values were calculated for each frequency (1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz, 8000Hz, 0.75 to 1.25Hz, 1.25 to 2.5Hz, 2.5 to 3.5Hz, 3.5 to 4.5Hz), separately, between medial appointment 10 and 1. Negative values indicate reduction in consultation 10. Receiver Operation Curve (ROC) curves were performed to identify cutoff points for each difference value at different frequencies. Accuracy was interpreted by the Area Under Curve (AUC) and values greater than 0.6 indicated fair or good predictive power. The cutoff point was determined by the value with the highest Youden, which indicates the point with the best balance between sensitivity and specificity.

Subsequently, the variables of differences were categorized by cutoff points, to show the counts and measures of validity measures of sensitivity, specificity, and the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

The analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 statistical program.

Results

Twenty – three patients were monitored, aged between 16 and 70 years, with median 44 years from which 18 (78,3%) were male. During treatment with MA, it was observed that 10 (43,5%) patients had cochlear toxicity confirmed by PTA and HFA.

Good accuracy was observed in the determination of cochlear toxicity in the frequency of 1000Hz in DPEOAE and in the frequency range of 2500-35000Hz in TEOAE. At the other frequencies, good accuracy was not observed (Figure 1 and Table 1).

Discussion

The results of this study suggest that any reduction in the amplitude of EOAE in the frequency of 1000 Hz in DPOAE and in the range of 2500 and 3500 Hz in TEOAE can be considered cochlear toxicity to meglumine antimonite in the first ten days of treatment. Ototoxic drugs have the capacity to cause relevant morbidity, but they play an important role in modern medicine (KONRAD *et al.*, 2014). Therefore, one of the main challenges in the evaluation and treatment of ototoxicity is the delay in its diagnosis, when the hearing loss has become severe and affects speech frequencies (KHOZA-SHANGASE *et al.*, 2013).

We observed that a reduction of only 0.15 in response amplitude at a frequency of 1000Hz in DPOAE showed a sensitivity of 70% in early detection after 10 days of cochlear toxicity treatment. Decreases in DPOAE amplitudes before the change in pure tone thresholds by the use of tobramycin and cisplatin are reported, showing their early detection role in cochlear toxicity (HALL *et al.*, 2004, BIRO *et al.*, 2006a, 2006 b; YILMAZ, ÖKTEM e KARAMAN *et al.*, 2010). While it is reported that DPOAE findings alone indicate whether hearing has changed with cisplatin treatment, especially at higher frequencies (REAVIS *et al.*, 2011), changes in DPOAE amplitudes have also been reported at lower frequencies, up to 1500 Hz, as described in our study. In a previous study, we found that at the end of treatment with meglumine antimoniate, significant changes occur in the DPOAE frequencies of 2 kHz and 4 kHz and that these changes tend to decrease 1 or 2 months after the end of treatment (BEZERRA *et al.*, 2017). Similarly, DPOAE abnormalities have been found in patients with bilateral propylthiouracil hearing loss (SANO, KITAHARA e KUNIKATA, 2004).

We observed that a reduction of only 0.35 in response amplitude in the frequency range of 2500-35000Hz in TEOAE showed a sensitivity of 90% in early detection after 10 days of cochlear toxicity treatment. Cisplatin ototoxicity can be discovered with the TEOAE test at frequencies of 1000, 2000 and 4000 Hz before alterations in the auditory threshold are registered (DHAR e HALL, 2018). TEOAE amplitude also reduced with styrene exposure (TOGNOLA *et al.*, 2015). The usefulness in early diagnosis was also observed in patients using aspirin, since TEOAE disappeared on the first day of use of this medication (WECKER e LAUBERT, 2004). In a previous study, we verified that at the end of treatment with meglumine antimoniate, significant alterations occur in the range of 1.75–2.5 kHz in TEOAE, and

that these alterations tend to decrease 1 or 2 months after the end of treatment (BEZERRA *et al.*, 2017). Likewise, 53% of abnormal TEOAE findings with cisplatin use (STRUMBERG *et al.*, 2002) and the reappearance of TEOAE after 5 days of discontinuing aspirin (WECKER e LAUBERT, 2004) have been reported.

We observed greater sensitivity in the reduction of the response amplitude in the frequency range of 2500-35000Hz in DPOAE (90%) than in the reducing of the response amplitude in the 1000Hz frequency in DPOAE (70%). However, the guidelines define as justification for relying on DPOAE over TEOAE for ototoxicity monitoring the sensitivity of DPOAE to cochlear dysfunction in a higher frequency region and the presence of DPOAE in patients with major sensory hearing loss (AAA, 2009). While TEOAE evaluate the cochlea only up to 4 kHz and are more sensitive to mild hearing loss, DPOAE are not as sensitive to mild hearing loss, but assess high frequencies (SANTOS *et al.*, 2009) providing information about the state of outer hair cell function towards the base of the cochlea that are usually first affected by ototoxic drugs (DHAR e HALL, 2018). In our study, we may have observed changes in the lower frequencies (1000Hz and range 2500-3500Hz) in the speech range due to the fact that ATL patients are mostly adult and elderly men (BRASIL, 2017), where worse hearing is expected at higher frequencies in baseline audiometry before treatment, which decreases the ability to observe changes in response amplitudes both in tonal thresholds and in EOAE responses.

This is the first study to validate otoacoustic emissions in the early diagnosis of cochlear toxicity in patients with ATL using MA. EOAEs are a simple, quick, objective, non-invasive and painless method that have been shown to be sensitive, especially TEOAE, in the early diagnosis of cochlear toxicity to MA. The clinical challenge in the medical management of potentially ototoxic drugs is to maximize the therapeutic benefits of the medication and minimize the negative impact of the same medication on hearing. Therefore, the use of EOAE can help the physician to take the most appropriate measures for each patient, avoiding permanent hearing damage.

References

ALLEN, G. C.; TIU, C.; KOIKE, K. Transient otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapeutic. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 118, n. 5, p. 584-588, 1998.

ALMEIDA, E. O. C. *et al.* Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 74, n. 3, p. 382–90, 2008.

AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY (AAA). **Position Statement and Clinical Practice Guidelines Ototoxicity Monitoring**, 2009. Disponível em: http://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/OtoMonGuidelines.pdf_539974c40999c1.58842217.pdf. Acesso em: 03 out. 2020

AMERICAN SPEECH LANGUAGE HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy**, v. 36, n. 12, p. 11-19, 1994.

BEZERRA, D. C. O. **Toxicidade coclear decorrente do uso de antimoniato de meglumina no tratamento dos pacientes com leishmaniose cutânea**, 2011. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

BEZERRA, D.C.O. *et al.* Alterations in evoked otoacoustic emissions by the use of meglumine antimoniate in American tegumentary leishmaniasis patients. **Revista Plos One**, v. 12, n. 1, p.1-12, 2017.

BIRO K. *et al.* Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. **Oncology**, v. 70, n. 3, p. 177-84, 2006a.

BIRO, K. *et al.* Ciszplatinnal kezelt heretumoros betegek késői halláskárosodásának vizsgálata disztorziós otoakusztikus emissziós (DOAE) készülékkel [Detection of late ototoxic side effect of cisplatin by distortion otoacoustic emission (DPOAE)]. **Magy Onkol.**, v. 50, n. 4, p. 329-35, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília (DF), 2017.

DHAR, S.; HALL, J. W. **Otoacoustic emissions: principles, procedures, and protocols**. 2ª ed. San Diego, CA: Plural Publishing, Inc, 2018.

GANESAN P. *et al.* Ototoxicidade: Um desafio no diagnóstico e tratamento. **J. Audiol. Otol.**, v. 22, n. 2, p. 59–68, 2018.

KEMP, D. T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. **J. Acoust. Soc. Am.**, v. 64, n.5, p. 1386–91, 1978.

KHOZA-SHANGASE, K. Ototoxicity in tuberculosis treatment in South Africa: Views from healthcare workers involved in the management of TB. **Afr. J. Pharm. Pharmacol.**, v. 7, n. 30 p. 2141-5, 2013.

KNIGHT, K. R.; KRAEMER, D. F.; NEUWELT, E. A. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, n. 34, p. 8588-96, 2005.

KONRAD-MARTIN, D. *et al.* Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). **J. Rehabil. Res. Dev.**, v. 51, n. 1, p. 81-100, 2014.

REAVIS, K. M. *et al.* Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. **Ear Hear**, v. 32, n. 1, p. 61-74, 2011.

SANO, M.; KITAHARA, N.; KUNIKATA, R. Progressive bilateral sensorineural hearing loss induced by an antithyroid drug. **J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.**, v. 66, n. 5, p. 281-5, 2004.

SANTOS, A. F. *et al.* Características das emissões otoacústicas em lactentes expostos à medicação ototóxica. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, v. 14, n. 3, p. 521-7, 2009.

STRUMBERG, D. *et al.* Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. **Ann. Oncol.**, v. 13, n. 2, p. 229-36, 2002.

SZCZEPEK, A. J. Ototoxicity: old and new foes. In: HATZOPOULOS, S. (ed.). **Advances in Clinical Audiology**. London: IntechOpen, 2017.

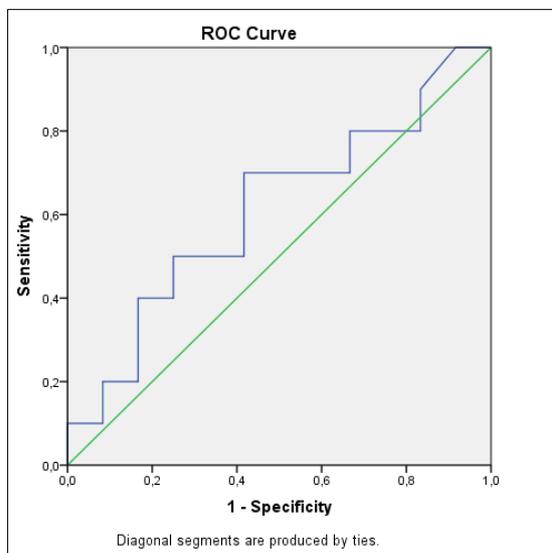
TOGNOLA, G. *et al.* Susceptibility of linear and nonlinear otoacoustic emission components to low-dose styrene exposure. **Int. J. Audiol.**, v. 54, n. 3, p. 199-209, 2015.

VALETE-ROSALINO, C. M. *et al.* First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 56, n. 4, p. 439–442, 2014.

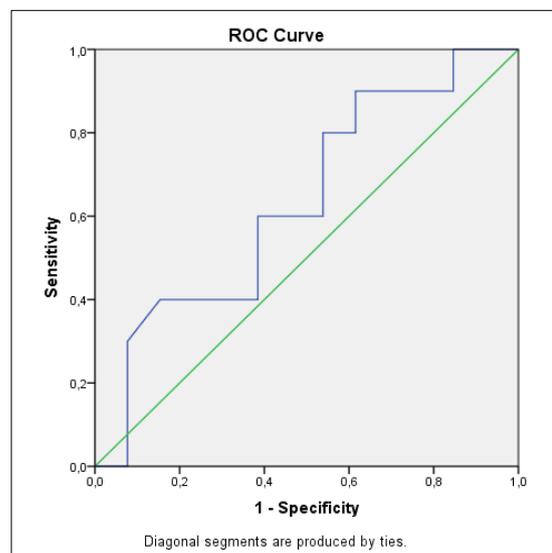
WECKER, H.; LAUBERT, A. Reversible reduction in hearing with acute salicylate intoxication. **HNO**, v. 52, p. 347-351, 2004.

YILMAZ, S.; ÖKTEM, F.; KARAMAN, E. Detection of cisplatin-induced ototoxicity with transient evoked otoacoustic emission test before pure tone audiometer. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 267, n. 7, p. 104041-4, 2010.

Figure 1 - Receiver Operation Curve (ROC) of the amplitude reduction at ten and first day of treatment at frequencies of 1000Hz in the distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) (left) and the frequency range of 2500-3500 in the transient evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) (left) and the frequency range of 2500-3500 in the transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) (right), with the respective values of Area Under Curve (AUC), sensibility, specificity and Youden, in 23 patients with American Tegumentary Leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.



**Amplitude 1000Hz PDEOAE day 10 –
Amplitude 1000Hz PDEOAE day 1= -0,15
AUC= 0,613
Sensibility= 70%
Specificity= 58%
Youden= 0,283**



**Amplitude 2500-3500Hz TEOAE day 10 -
Amplitude 2500-3500Hz TEOAE day 1= -0,35
AUC= 0,635
Sensibility= 90%
Specificity= 39%
Youden= 0,285**

Table 1 - Sensitivity, Specificity, Predictive Values, False Positives and False Negatives in the diagnosis of cochlear toxicity from distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) test in 23 patients with American tegumentary leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Test	Accuracy % (CI)	Sensitivity % (CI)	Specificity % (CI)	PPV % (CI)	NPV % (CI)	FP % (CI)	FN % (CI)
1000Hz - DPEOAE	64(41-83)	70 (35-93)	58 (28-85)	58 (39-75)	70 (45-87)	42 (15-72)	30 (7-65)
2500-3500Hz - TEOAE	61(38-80)	90 (55-100)	39 (14-68)	53 (41-64)	83 (41-97)	61 (32-86)	10 (0-45)

1000Hz – DPEOAE= Amplitude 1000Hz PDEOAE day 10 - Amplitude 1000Hz PDEOAE day 1= -0,15

2500-3500Hz – TEOAE= Amplitude 2500-3500Hz TEOAE day 10 - Amplitude 2500-3500Hz TEOAE day 1= -0,35

5 CONCLUSÕES

O autorrelato de perda auditiva ou, mais especificamente, de zumbido, pode ser uma ferramenta útil e de fácil aplicação no diagnóstico de toxicidade coclear ao AM, indicando a necessidade de direcionar o paciente para avaliações e acompanhamento audiológicos, principalmente naqueles pacientes tratados com 20 mg Sb^{5+} /kg/dia via IM.

Qualquer redução na amplitude das EOAE na frequência de 1000 Hz nas D EOAEPD e na faixa de 2500 e 3500 Hz nas EOAT pode ser considerada toxicidade coclear ao AM nos primeiros dez dias de tratamento, mostrando a boa aplicabilidade de utilização destes exames no seu diagnóstico precoce, em especial as EOAE que apresentam maior sensibilidade (90%) que as EOAEPD (70%).

Portanto, este estudo relata dois métodos simples e rápidos para detecção da toxicidade coclear ao AM, que também podem vir a ser usados como modelo no estudo da toxicidade coclear a outros medicamentos.

REFERÊNCIAS

AMATO, V. S. *et al.* Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. **Acta Tropica**, v. 105, n. 1, p. 1–9, 2008.

AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY (AAA). **Position Statement and Clinical Practice Guidelines Ototoxicity Monitoring**, p. 3-9, 2009.

AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY (AAA). **Position Statement and Clinical Practice Guidelines Ototoxicity Monitoring**, 2022.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). **Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy**, v. 36, n. 12, p. 11-19, 1994.

AMERICAN TINNITUS ASSOCIATION. **Information about tinnitus**. Portland, 1997.

ANTONIO, L. F. *et al.* Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 56, n. 5, p. 375–380, 2014.

ARAÚJO-MELO, M. H. *et al.* Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil. **J. Laryngol. Otol.** 124, p. 1056-1060, 2010.

AYHAN, N.; CHARREL, R. N. Of phlebotomines (sandflies) and viruses: a comprehensive perspective on a complex situation. **Curr. Opin. Insect. Sci.**, n. 22, p. 117–124, 2017.

AZEREDO-COUTINHO, R. B.; MENDONÇA, S. C. F. Formas clínicas das leishmanioses tegumentares nas Américas. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F. **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2014. p. 311-326.

AZEVEDO, M. S. Emissões otoacústicas. In: FIGUEIREDO, M. S. **Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera**. São José dos Campos: Pulso, 2003. p. 35-84.

BENNIS, I. *et al.* Carga psicossocial da leishmaniose cutânea localizada: uma revisão de escopo. **BMC Saúde Pública**, v. 358, n. 18, p. 1-12, 2018.

BEZERRA, D.C.O. *et al.* Alterations in evoked otoacoustic emissions by the use of meglumine antimoniate in American tegumentary leishmaniasis patients. **Rev. Plos One**, v. 12, n. 1, p.1-12, 2017.

BHAGAT, S. *et al.* Time-frequency analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in children exposed to carboplatin chemotherapy. **Audiology and Neurotology**, v. 18, n. 2, p. 71–82, 2013.

BOÉCHAT, E. *et al.* **Tratado de Audiologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

BONALDI, L. V. **Bases anatômicas da audição e do equilíbrio**. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2004.

BONI, S. M. *et al.* Efficiency of noninvasive sampling methods (swab) together with Polymerase Chain Reaction (PCR) for diagnosing American Tegumentary Leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, n. 59, p. 1-7, 2017.

BRAHIM, L.R.N.P. **Distribuição espacial e temporal dos casos humanos de LTA notificados no Estado do Rio de Janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais**, 2016. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2ª Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. **Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. Brasília (DF), 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília (DF), 2017.

BRUNGART, D. *et al.* Using tablet-based technology to deliver time-efficient ototoxicity monitoring. **International Journal of Audiology**, v. 57, n. 4, p. 78–86, 2018.

BURLE, N. L. O. *et al.* Effect of tinnitus habituation therapy on auditory abilities. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 25, n. 1, p. 18–26, 2021.

CAUMO, D. T. M. *et al.* Hearing thresholds at high frequency in patients with cystic fibrosis: a systematic review. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 83, n. 4, p. 464–474, 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2014. Disponível em: **CDC - Leishmaniose - Biologia**. Acesso em: 01 dez. 2022.

CONCEIÇÃO- SILVA F, MORGADO FN, COUTINHO SG. A resposta imune na leishmaniose tegumentar americana ativa. In: CONCEIÇÃO- SILVA, F. **Leishmanioses do continente americano**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA. **Dispõe sobre o nível de pressão sonora das cabinas/salas de testes audiológicos e dá outras providências**. Resolução n. 364, de 30 de março de 2009.

COSTA, D. C. S. *et al.* Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. **Plos One**, v. 9, n. 11: e109790, 2014.

DASZAK, P. *et al.* Collaborative Research Approaches to the Role of Wildlife in Zoonotic Disease Emergence. In: CHILDS, J. E.; MACKENZIE, J. S.; RICHT, J. A. **Wildlife and emerging zoonotic diseases: the biology, circumstances and consequences of cross-species transmission**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. p. 463–475.

DHAR, S.; HALL, J. W. **Otoacoustic emissions: principles, procedures, and protocols**. 2ª ed. San Diego, CA: Plural Publishing, 2018.

DILLE, M. Barreiras e soluções potenciais para aumentar o sucesso dos programas de monitoramento de ototoxicidade. **ASHA**, 2018. Disponível em: <https://www.asha.org/articles/barriers-and-potential-solutions-to-increase-the-success-of-ototoxicity-monitoring-programs/>. Acesso em: 01 dez. 2022.

DUARTE, C. C. J. **Fatores de risco associados a toxicidade coclear pelo uso do antimoniato de meglumina**, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências aplicadas à infectologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

EGGERMONT, J.; ROBERTS, L. The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 6, p. 53, 2012.

FROTA, S. **Fundamentos em fonoaudiologia: audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

GANESAN, P. *et al.* Ototoxicity: A challenge in diagnosis and treatment. **J. Audiol. Otol.**, v. 22, n. 2, p. 59–68, 2018.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana. American cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 36, p. 71-80, 2003.

GUEDES, D. C. *et al.* New strategy to improve quality control of Montenegro skin test at the production level. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 50, n. 6, p. 788–794, 2017.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 14^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. 12^a ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2011.

HENEINE, I. F. *et al.* **Biofísica básica**. São Paulo: Atheneu, 2002.

HERTZANO, R.; TEPLITZKY, T. B.; EISENMAN, D. J. Clinical Evaluation of Tinnitus. **Neuroimagem Clin N Am.**, v. 26, n. 2, p. 197–205, 2016.

HUNGRIA, H. **Otorrinolaringologia**. 7^a ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1995.

HUNGRIA, H. **Otorrinolaringologia**. 8^a ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2000.

HUTH, M. E. *et al.* Designer aminoglycosides prevent cochlear hair cell loss and hearing loss. **J. Clin. Invest.**, v.125, n. 2, p. 583-592, 2015.

JACOB, L. C. B. *et al.* Monitoramento auditivo na ototoxicidade. **Rev. Bras. Otorrinol.**, v. 72, p. 836-844, 2006.

JONES, K. E. *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990–993, 2008.

KILLICK-KENDRICK, R. The biology and control of phlebotomine sand flies. **Clinics in Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 279–289, 1999.

LESSA, M. M. *et al.* Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 73, n. 6, p.843-847, 2007.

LOPES, A. C.; MUNHOZ, G. S.; BOZZA, A. Audiometria tonal liminar e de altas frequências. **Tratado de audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

LYRA, M. R. **Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina**, 2013. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

MACHADO, T. D. O. *et al.* The role of gallery forests in maintaining phlebotominae populations: potential *Leishmania* spp. vectors in the Brazilian savanna. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 10, p. 681–691, 2017.

MACHADO-COELHO, G. L. L. *et al.* Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, n. 99, p. 55–61, 2005.

MAYRINK, W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, n. 99, p. 55-61, 2005.

MANTELLLO, E. B. *et al.* Functional impact of tinnitus in patients with hearing loss. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 24, n. 2, p.191–197, 2020.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. **Cad. Saúde Pública**, v. 10, n. 2, p. 359-375, 1994.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil – emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. **Cad. Saúde Pública**, v. 10, n. 2, p. 359-375, 1994. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v10s2/v10supl2a14.pdf>. Acesso em: 03 ago. 2020.

MELGARES, M. C. V. **Efetividade e segurança do antimoniato de meglumina nos esquemas contínuo e intermitente com dose baixa (5 mg Sb⁵⁺/kg/dia) no tratamento da leishmaniose mucosa**, 2012. Dissertação (Mestrado Ciências) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

OBASIKENE, G. et al. Prevalence of ototoxicity in University of Benin Teaching Hospital, Benin city: A 5. year review. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 15, n. 4, p. 453-457, 2012.

OLIVEIRA, A. G. L. *et al.* Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 128, n. 1, p. 36-40, 2013.

OLIVEIRA, J. A. *et al.* Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 68, n. 1, p.07-13, 2002.

OLIVEIRA, L. F. **Revisão sistemática da segurança do tratamento da leishmaniose cutânea no Novo Mundo**, 2010. Dissertação (Mestrado Ciências) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

OLIVEIRA, L. F. *et al.* Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the new world. **Acta Tropica**, v. 118, n. 2, p. 87-96, 2011. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0001706X11000325/1-s2.0-S0001706X11000325-main.pdf?_tid=ca7bd660-7880-11e7-ac74-00000aacb35e&acdnat=1501788201_6476326f21516bbc70750bf925ba421a. Acesso em: 03 ago. 2020.

OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). **Am J. Trop. Med. Hyg.**, v. 57, n.6, p. 651-655, 1997a.

OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. **Pathol. Biol.**, v. 45, n. 6, p. 496-9, 1997b.

OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, n. 42, p. 321-325, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Leishmaniasis**. Geneva, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Leishmaniasis fact sheet**. Geneva, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Leishmanioses**: Informe Epidemiológico nas Américas. Washington, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Sistema de informação regional de leishmaniose (SisLeish)**. Washington, 2021.

PALMEIRO, M. R. *et al.* Comparative study of the in situ immune response in oral and nasal mucosal leishmaniasis. **Parasite Immunol.**, n. 34, p. 23–31, 2012.

POIRRIER, A. L. *et al.* Oxidative stress in the cochlea: an update. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 31, p. 1-14, 2010.

PRAYUENYONG, P. *et al.* Preferential cochleotoxicity of cisplatin. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021.

REECE, J. B. *et al.* **Biologia de Campbell**. 10^a ed. São Paulo: Artmed, 2015.

REY, L. **Parasitologia**. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RIBEIRO, M. N. *et al.* Factors associated to adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 56, n. 4, p. 291-296, 2014.

RUAS, A. C. N. *et al.* Voice disorders in mucosal leishmaniasis. **Rev. Plos One**, v. 9, n. 7, p. 1-4, 2014.

RUSSO, I. C. P.; MOMENSOHN-SANTOS, T. M. **Prática da audiologia clínica**. 7^a ed. São Paulo: Cortez, 2009.

RYBAK, L. P. Ototoxicity of loop diuretics. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 26, n. 5, p. 829-44, 1993.

SAHEKI, M. N. *et al.* Dose baixa versus alta de antimônio para leishmaniose tegumentar americana: um estudo randomizado controlado cego de não inferioridade no Rio de Janeiro, Brasil. **Plos One**, v. 12, n. 5, e0178592, 2017.

SALATA, T. M. *et al.* Hearing disorders - findings on computed tomography and magnetic resonance imaging: pictorial essay. **Radiol. Bras.**, v. 52, n. 1, p. 54–59, 2019.

SALES, C. B.; RESENDE, L. M.; AMARAL, C. F. S. Auditory rehabilitation in adults: results of a training program. **Revista CEFAC**, v. 21, n. 5, p. 1-12, 2019.

SANCHEZ, T, G. *et al.* Tinnitus in normally hearing patients: clinical aspects and repercussions. **Rev. Bras. Otorrinol**, v. 71, p. 427-431, 2005.

SCHUBACH, A. O. CONCEIÇÃO-SILVA, F. Estado da arte no tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F. **Leishmanioses do continente americano**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2014. p. 391-412.

SCHUBACH, A. **Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados**, 1990. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1990.

SCHUBACH, A. O. *et al.* Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 7, p.102–103, 2002.

SCHUBACH, A. O. *et al.* Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 3, p. 213-217, 2005.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Cenário epidemiológico de leishmanioses em humanos no Estado do Rio de Janeiro. **Boletim epidemiológico Leishmanioses** Nº 001/2021 - Período: 01/01/2019 a 31/12/2020. Disponível em: [MostrarArquivo.aspx](#) (riocomsaude.rj.gov.br). Acesso em: 13 out. 2021.

SEVILHA-SANTOS, L. *et al.* Accuracy of qPCR for quantifying *Leishmania* kDNA in different skin layers of patients with American tegumentary leishmaniasis. **Clin. Microbiol. Infectar.**, v. 25, n. 2, p. 242-247,2018.

SHAW, J. The leishmaniasis-survival and expansion in a changing world: a mini-review. **Jornal Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 5, p. 541-547, 2007.

SKRABA, C. M. *et al.* Diagnosis of American cutaneous leishmaniasis by enzyme immunoassay using membrane antigens of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Jornal Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 78, n. 4, p. 411-7, 2014.

SOUSA, L. C. A. *et al.* **Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas**. 3ª ed. São Paulo: Book Toy, 2016.

STOUFFER, J. L.; TYLER, Richard S. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. **Journal of Speech and Hearing Disorders**, v. 55, n. 3, p. 439-453, 1990.

TEIXEIRA, A. R. *et al.* Qualidade de vida de adultos e idosos pós adaptação de próteses auditivas. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, v. 13, n. 4, p. 357-361, 2008.

TORRACA, T. **Avaliação dos sintomas auditivos decorrentes da toxicidade coclear pelo uso de antimoniato de meglumina no tratamento dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana**, 2014. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

TORRES-GUERRERO, E. *et al.* Leishmaniasis: a review. **F1000 Research**, v. 6, 2017.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14ª ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2016.

VALETE-ROSALINO, C.M. *et al.* First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 56, n. 5, p. 439-422, 2014.

VASCONCELOS, A. K. *et al.* Avaliação audiométrica de pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar. **J. Bras. Pneumol.**, v. 38, n. 1, p. 81-87, 2012.

VASCONCELOS, J. M. *et al.* American tegumentary leishmaniasis: epidemiological profile, diagnosis and treatment. **RBAC**, v. 50, n. 3, 2018.

APÊNDICE A – Formulário de ototoxicidade

Número Identificador Ensaio: _____

Número Triagem: _____

Número do Prontuário: _____

Nome do Paciente: _____

Data do Preenchimento: _____

Data de Nascimento: _____

Idade ao Preenchimento: _____

Data do início do tratamento: _____

Consulta número: _____

Raça: Branca Negro Pardo AmareloSexo: Masculino FemininoTratamento: Tratamento: Contínuo IntermitentePosologia: ml totalVia aplicação: Intramuscular Intralesional**AVALIAÇÃO COCLEAR**Perda auditiva: Sim NãoOrelha: Direita Esquerda BilateralInício: Súbito ProgressivoIntensidade: Leve Moderado IntensaDuração: Segundos Minutos Horas Dias

Distorção de sons: [___] Sim [___] Não

Ouvido cheio: [___] Sim [___] Não

Otalgia: [___] Sim [___] Não

Algiacusia [___] Sim [___] Não

Zumbido: [___] Sim [___] Não

Local: [___] Direito [___] Esquerdo [___] Bilateral

Tipo: [___] Constante [___] Pulsátil [___] Em crises [___] Outros

M - Duração: [___] Segundos [___] Minutos [___] Horas [___] Dias

N - Intensidade: [___] Leve [___] Moderada [___] Intensa

ANTECEDENTES

A - Exposição a ruído profissional [___] Sim [___] Não

B - Exposição a ruído não profissional [___] Sim [___] Não

C - Fuma [___] Sim [___] Não

D - Álcool [___] Sim [___] Não

E - História familiar de perda auditiva [___] Sim [___] Não

F - História familiar de tontura [___] Sim [___] Não

G - História familiar de zumbido [___] Sim [___] Não

OTOSCOPIA ORELHA DIREITA

Pavilhão auricular normal [___] Sim [___] Não

Conduto auditivo externo normal [___] Sim [___] Não

Conduto auditivo externo cerume [___] Sim [___] Não

Conduto auditivo externo estenose	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo exostose	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo hiperemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo otite	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo corpo estranho	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo outro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica normal	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica atelectasia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica atrofia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica colesteatoma	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica hiperemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica líquido na orelha média	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica otite aguda	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica perfuração	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica retração	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica timpanosclerose	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica outros	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

OTOSCOPIA ORELHA ESQUERDA

Pavilhão auricular normal	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo normal	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo cerume	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo estenose	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo exostose	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Conduto auditivo externo hiperemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo otite	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo corpo estranho	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Conduto auditivo externo outro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica normal	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica atelectasia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica atrofia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica colesteatoma	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica hiperemia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica líquido na orelha média	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica otite aguda	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica perfuração	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica retração	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica timpanosclerose	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Membrana timpânica outros	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

TIMPANOMETRIA

1 - TIPO A 2 - TIPO B 3 - TIPO C 4 - TIPO AD 5 - TIPO AR

A - Orelha Direita [_____]

B - Orelha Esquerda [_____]

REFLEXOS ACÚSTICOS CONTRALATERAL ORELHA DIREITA

1 - Presente 2 - Ausente

A - 500 Hz [____] B - 1KHz [____] C - 2KHz [____] D - 4KHz [____]

REFLEXOS ACÚSTICOS CONTRALATERAL ORELHA ESQUERDA

1 - Presente 2 - Ausente

A - 500 Hz [____] B - 1KHz [____] C - 2KHz [____] D - 4KHz [____]

AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

1 - Normal 2 - Alterada

OD [_____]

Limiar auditivo Aéreo em 250Hz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 500Hz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 500Hz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 1KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 1KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 2KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 2KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 3KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 3KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 4KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 4KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 6KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 8KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 9KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 10KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 112KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 125KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 140KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 160KHz: _____

Média Tritonal Aéreo OD: _____

Média Tritonal Ósseo OD: _____

1 - Normal 2 - Alterada

OE [_____]

Limiar auditivo Aéreo em 250Hz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 500Hz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 500Hz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 1KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 1KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 2KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 2KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 3KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 3KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 4KHz: _____

Limiar auditivo Ósseo em 4KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 6KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 8KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 9KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 10KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 112KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 125KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 140KHz: _____

Limiar auditivo Aéreo em 160KHz: _____

Média Tritonal Aéreo OE: _____

Média Tritonal Ósseo OE: _____

**ANEXO A - Pedido de Autorização para Dispensa de Aplicação do
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

À Dra. Léa Camillo Coura

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do INI-Fiocruz,

Venho por meio deste, solicitar à V. Sa. a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente ao projeto de pesquisa intitulado “Validação de autorrelato de queixas auditivas e emissões otoacústicas evocadas no diagnóstico da toxicidade coclear pelo antimoniato de meglumina”

Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários e dados previamente coletados no projeto “Avaliação da ototoxicidade decorrente do uso de antimoniato de meglumina utilizado no tratamento dos pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana, atendidos no IPEC- FIOCRUZ” aprovado pelo CEP-INI em 17 de outubro de 2007 sob o número 0055.0.009.000-07.

Não obstante, anexo ao presente o **Termo de Compromisso e Responsabilidade** devidamente assinados, assumindo o compromisso com o sigilo das informações obtidas

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Pesquisador responsável

ANEXO B - Termo de Compromisso e Responsabilidade

Eu, Cláudia Maria Valete, responsável pelo projeto do projeto de pesquisa intitulado “Validação de autorrelato de queixas auditivas e emissões otoacústicas evocadas no diagnóstico da toxicidade coclear pelo antimoniato de meglumina”, me comprometo em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Cláudia Maria Valete