

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



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

**TANIA SALGADO DE SOUSA TORRACA**

**AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS AUDITIVOS**  
**DECORRENTES DA TOXICIDADE COCLEAR PELO**  
**USO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO**  
**TRATAMENTO DOS PACIENTES COM**  
**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**

Rio de Janeiro, 2014

**TESE DPCDI-IPEC**

**T.S.S.TORRACA**

**2014**

**AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS AUDITIVOS  
DECORRENTES DA TOXICIDADE COCLEAR  
PELO USO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA  
NO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**

**TANIA SALGADO DE SOUSA TORRACA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutora em Ciências, sob a orientação da Dr<sup>a</sup> Claudia Maria Valete Rosalino e do Dr. Armando de Oliveira Schubach.

Rio de Janeiro, 2014

**TANIA SALGADO DE SOUSA TORRACA**

**AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS AUDITIVOS  
DECORRENTES DA TOXICIDADE COCLEAR PELO USO  
DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO  
DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutora em Ciências

Orientadores: Dr<sup>a</sup> Claudia Maria Valete Rosalino e do Dr. Armando de Oliveira Schubach

Aprovada em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr. João Moreira (Presidente)  
IPEC/Fiocruz

---

Dra. Fátima Conceição-Silva  
IOC/Fiocruz

---

Dra. Maria Helena Araújo-Melo  
UNIRIO

---

Dr. Marco Antônio de Melo Tavares de Lima  
UFRJ

---

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira  
IPEC/Fiocruz

## AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande quanto escrever este trabalho, foi utilizar desta limitada sessão de agradecimentos, que seguramente não me permitiu agradecer, como deveria a todas as pessoas que, direta ou indiretamente me ajudaram ao longo do meu Doutorado em Doenças Infecciosas, a cumprir os meus objetivos e a realizar mais esta etapa da minha formação acadêmica. Desta forma, deixo apenas algumas poucas palavras, mas um sentimento de profundo agradecimento.

A Deus, agradeço por tudo que tem feito em minha vida, pela alegria de viver, por minha família, pelos meus amigos, pelos dons que me deu e pelos relacionamentos que me possibilitaram crescer a cada dia.

Agradeço a toda minha família, em especial ao meu pai Edísio e minha mãe Marilene, que sinto estar próxima a mim através das minhas queridas filhas Fabiana e Fernanda, a minha irmã Ana, aos meus sogros Dylson e Lourdes e ao Paulo, pai das minhas filhas, por acreditarem em mim e naquilo que faço e por todos os ensinamentos de vida e oportunidade de convívio até hoje. Espero que esta etapa, que agora termino, possa de alguma forma retribuir e compensar todo o carinho, afeto e dedicação que me deram. A vocês, dedico todo este trabalho.

A FIOCRUZ por ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração deste trabalho e por permitir a minha integração num centro de pesquisa de tão elevada qualidade e exigência científica.

A amiga e orientadora desta tese de doutorado, Professora Doutora Cláudia Valete-Rosalino, expresso o meu profundo agradecimento. O tempo todo ao meu lado, nos momentos mais difíceis, principalmente neste último ano. Sempre me fazendo acreditar que chegaria ao final desta difícil, porém gratificante etapa da minha formação. Sou grata por cada gesto de amizade, cada sorriso e pelo tempo que abdicou de estar com sua família para se dedicar e compartilhar seus conhecimentos comigo.

Ao Dr. Armando de Oliveira Schubach, co-orientador desta tese de doutorado, minha eterna admiração e obrigada pelo profissionalismo, pela

sincera amizade e pela total disponibilidade para comigo. O seu apoio foi determinante na elaboração deste trabalho.

Aos componentes da banca, Professor Doutor Marco Antonio Tavares de Lima, Professora Doutora Maria Helena de Araújo-Melo Professora Doutora Fátima Conceição-Silva, Doutor João Moreira, Doutora Mariana Palmeiro e Doutora Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, que aceitaram participar desta missão, contribuindo e enriquecendo a conclusão deste trabalho, minha enorme gratidão.

Aos colegas do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses e toda equipe multidisciplinar formada pelos colegas que compõem a área de saúde do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, agradeço pela colaboração, apoio na aquisição de dados laboratoriais e clínicos, os quais me auxiliaram na coleta e registro de dados para a confecção deste trabalho, Doutor Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro, Doutor Frederico Bom Braga, Doutora Mariza de Matos Salgueiro, Doutor Maurício Naoto Saheki, Doutor Marcelo Rosandiski Lyra, Doutora Mariana Palmeiro e em especial a Professora Doutora Maria Inês Fernandes Pimentel por sua revisão cuidadosa, a qual contribuiu grandemente na conclusão deste trabalho.

As fonoaudiólogas, Ana Cristina Ruas, Débora Cristina Oliveira Bezerra, Fernanda dos Santos da Silva e Márcia Mendonça Lucena, agradeço pelo convívio e companheirismo no dia a dia do atendimento dos pacientes no ambulatório de Leishmaniose.

A todos os funcionários da equipe do VigiLeish – Doutora Ginelza Peres Lima dos Santos, Marli Blois, Rosana Blois, Michele Aparecida Ferreira Moreira de Oliveira e Evaldo agradeço, pela paciência, dedicação e carinho com os pacientes e com todos que atendem no ambulatório do VigiLeish. A Doutora Fátima Madeira do Laboratório de Leishmaniose pela colaboração cedendo prontamente as fotos das lâminas para ilustrar o meu trabalho, obrigada e a todos funcionários do setor de ensino do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, a Priscilla Sá pela colaboração na formatação final e impressão deste trabalho, meu muito obrigada.

Aos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa clínica, minha gratidão eterna.

Ao CNPq, obrigada pelo apoio e incentivo financeiro constante em pesquisa no Brasil.

Ao meu Chefe de Serviço e Professor Titular Doutor Shiro Tomita, da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, agradeço pela liberação das minhas atividades acadêmicas, a qual possibilitou o meu ingresso no doutorado. Obrigada pelas constantes demonstrações de sabedoria, humildade e amizade, durante estes quase vinte anos de trabalho no HUCFF-UFRJ, mas principalmente pelo incentivo em me tornar finalmente Doutora.

Aos meus amigos da cidade de Petrópolis e do Rio de Janeiro, agradeço pelos eternos desabafos, pela partilha dos bons momentos nas rodas de samba, pela transmissão de confiança e de força, enfim por tudo e em todos os momentos da minha vida. Muito Obrigada!

Dedico as minhas filhas Fabiana e Fernanda, meu pai Edísio e minha querida  
mãe (*in memorium*) Marilene,



*“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos no mínimo fará coisas admiráveis” - José de Alencar*

Torraca, TSS. **Avaliação dos sintomas auditivos decorrentes da toxicidade coclear pelo uso de antimoniato de meglumina no tratamento dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana.** Rio de Janeiro, 2014. 107 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

## RESUMO

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há mais de 60 anos e continuam sendo os fármacos de primeira linha para o tratamento das leishmanioses. Esta tese é composta por dois artigos e teve como objetivo avaliar os sintomas auditivos decorrentes da toxicidade coclear de pacientes com leishmaniose tegumentar americana (LTA), tratados com diferentes esquemas de antimoniato de meglumina (AM), para descrever, comparar e avaliar as características da ototoxicidade, se existente, quanto ao início, dose-dependência e reversibilidade, assim como avaliar a presença de outros fatores de risco associados à ototoxicidade por este fármaco. No primeiro artigo foi relatado o caso de um paciente masculino de 78 anos com LTA, que apresentou um aumento expressivo dos limiares auditivos com zumbido e tontura rotatória grave durante o tratamento com AM, tendo os sintomas piorado até duas semanas após a interrupção do tratamento. No segundo artigo foi realizado um estudo prospectivo e longitudinal em 80 pacientes com LTA, participantes de um ensaio clínico e tratados com diferentes esquemas terapêuticos de AM, com o objetivo de associar fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos à ocorrência de toxicidade auditiva nestes pacientes. Conclusões: Observamos que a toxicidade auditiva sintomática pelo AM ocorre no tratamento de pacientes com LTA, independentemente da dose utilizada, sendo na maioria reversível até 30 dias após a interrupção do tratamento, e estando associada a danos cocleares prévios e provavelmente ao uso concomitante de anti-hipertensivos. Adicionalmente observamos que pode haver surgimento ou mesmo piora dos sintomas auditivos mesmo após a interrupção do tratamento, provavelmente em associação com o fato do AM ser um fármaco de depósito.

**Palavras-chave:** Leishmaniose tegumentar americana; Antimoniato de meglumina; Toxicidade; Audição; Perda auditiva; Zumbido.

Torraca, TSS. **Avaliação dos sintomas auditivos decorrentes da toxicidade coclear pelo uso de antimoniato de meglumina no tratamento dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana.** Rio de Janeiro, 2014. 107 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

## ABSTRACT

Pentavalent antimonials have been employed for over 60 years and are still the first-line drugs for the treatment of leishmaniasis. This thesis consists of two papers and aimed to evaluate the auditory symptoms resulting from cochlear toxicity of patients with american tegumentary leishmaniasis (ATL), treated with different regimens of meglumine antimoniate (MA), to describe, compare and evaluate the characteristics of ototoxicity, if any, about the onset, dose-dependence and reversibility, and assess the presence of other risk factors associated with this drug-induced ototoxicity. The first article was a case report of a male patient of 78 years with ATL, which showed a significant increase in hearing thresholds with severe tinnitus and vertigo during treatment with AM, and the symptoms worsened until two weeks after stopping treatment. The second article was a prospective, longitudinal study in 80 ATL patients participating in a clinical trial and treated with different regimens of MA, with the goal of linking sociodemographic, clinical and therapeutic to occurrence of hearing toxicity factors in these patients. Conclusions: We observed that symptomatic auditory toxicity by MA occurs in the treatment of patients with ATL, regardless of the dose used, and the most reversible within 30 days after cessation of treatment, and being associated with previous cochlear damage and probably the concomitant use of antihypertensives . Additionally we note that there may be emergence or worsening of hearing symptoms even after treatment discontinuation, probably in combination with the fact that the MA be a drug depot.

**Keywords:** american tegumentary leishmaniasis; meglumine antimonate; toxicity; hearing; hearing loss; tinnitus.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido desoxirribonucléico
RNA	Ácido ribonucléico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Asha	<i>American speech-language-hearing</i>
AM	Antimoniato de meglumina
CCE	Células ciliadas Externas
cm	Centímetro
NNN	Cultivo Neal, Novy e Nicolle - cultivo NNN
dB	Decibel
OEADP	Emissão Otoacústica Produto de distorção
Sb <sup>5+</sup>	Estibogluconato de sódio pentavalente
Sb <sup>3+</sup>	Estibogluconato de sódio trivalente
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Hz	Hertz
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgG	Imunoglobulina G
IPEC	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
Kg	Kilograma
KHz	Kilohertz
LabVigileish	Laboratório de Vigilância em <i>Leishmaniose</i>
LC	Leishmaniose cutânea
LM	Leishmaniose mucosa
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
LIT	<i>Liver Infusion Triptose</i>
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
NA	Nível de audição
NPS	Nível de pressão sonora

OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
IM	Via Intramuscular
IV	Via intravenosa

**LISTA DE IMAGENS**

Figura 1	Forma amastigota de <i>Leishmania</i>	18
Figura 2	Úlcera cutânea em membro inferior com fundo vermelho granuloso e bordas elevadas	19
Figura 3	Lesão da mucosa nasal com infiltração e presença de crostas hemáticas	23
Figura 4	Seqüela de lesão de mucosa nasal tratada: perfuração septal anterior	24
Figura 5	Figura esquemática mostrando orelhas externa média e interna.	34
Figura 6	Pavilhão auricular	35
Figura 7	Sistema tímpano-ossicular da orelha média.	37
Figura 8	Orelha interna	38

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
1.1.	Diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial da leishmaniose tegumentar americana	16
1.2.	Antimoniais pentavalentes	26
1.3.	Tratamento da leishmaniose tegumentar americana preconizado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde	28
1.4.	Experiência clínica com doses baixas de antimoniato de meglumina no IPEC - Fiocruz	29
1.5.	Fármacos de segunda escolha	32
1.6.	Anatomo-fisiologia da Audição	34
1.7.	Ototoxicidade: definição e diagnóstico	39
1.8.	Avaliação da função auditiva	42
2.	JUSTIFICATIVA	47
3.	OBJETIVOS	49
3.1.	Objetivo Geral	49
3.2.	Objetivos Específicos	49
4.	ARTIGOS	50
4.1	Artigo 1 - Primeiro relato de ototoxicidade pelo antimoniato de meglumina	51
4.2	Artigo 2 - Toxicidade auditiva em pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana Tratados com Antimoniato de Meglumina	67
5.	CONCLUSÕES	82
6.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	83
7.	ANEXOS	94
	Anexo 1 - Avaliação de Alterações Auditivas e Vestibulares	94

Anexo 2 - Avaliação otoscópica	96
Anexo 3 - Avaliação audiológica	97
Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	98
Anexo 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	103



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial da leishmaniose tegumentar americana

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma antropozoonose endêmica no Brasil, e caracteriza-se por ser infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica acometendo pele e/ou mucosas (Ministério da Saúde, 2010).

As leishmanioses constituem um problema de saúde pública em 98 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia), com uma prevalência mundial estimada em 12 milhões de casos, com registro anual de 01 a 1,5 milhões de casos novos da doença anualmente (Martinez, 2000; Desjeux, 2004; World Health Organization, 2010; Oliveira *et al* , 2011) . É uma doença que está aumentando no Hemisfério Norte, como resultado do turismo e conflito armado em regiões tropicais (Amato, 2008; Reithinger, 2007).

As leishmanioses estão entre as seis doenças negligenciadas mais importantes no mundo (World Health Organization, 2010).

No Brasil, a LTA, apresenta alto coeficiente de detecção e risco de ocorrência de produzir deformidades no ser humano, além do envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional. Apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras (World Health Organization, 2010; Ministério da Saúde, 2010).

No período de 1985 a 2005, observaram-se uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes, verificando-se coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. A LTA ocorre em ambos os sexos e todas as faixas etárias, entretanto na média do país, predominam os maiores de 10

anos, representando 90% dos casos, e o sexo masculino representa 74% dos acometidos por esta doença (Ministério da Saúde, 2010). Em 2011, o número total de casos de LTA foi de 15.731 e o coeficiente de detecção foi de 11,1 casos por 100.000 habitantes (Brasil, 2012). Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, no estado do Rio de Janeiro foram notificados 80 casos autóctones de LTA neste mesmo ano (Brasil, 2004).

A LTA no Brasil apresenta-se em três padrões epidemiológicos característicos (Ministério da Saúde, 2010):

**Silvestre** - A transmissão ocorre em área de vegetação primária e é, fundamentalmente, uma zoonose de animais silvestres que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo enzootia.

**Ocupação e lazer** - A transmissão está associada à exploração desordenada de florestas, derrubada de matas para a construção de estradas, extração de madeiras, desenvolvimento de atividades agropecuárias, treinamentos militares e ecoturismo.

**Rural ou Peri-urbano em áreas de colonização** - Este padrão está relacionado ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais.

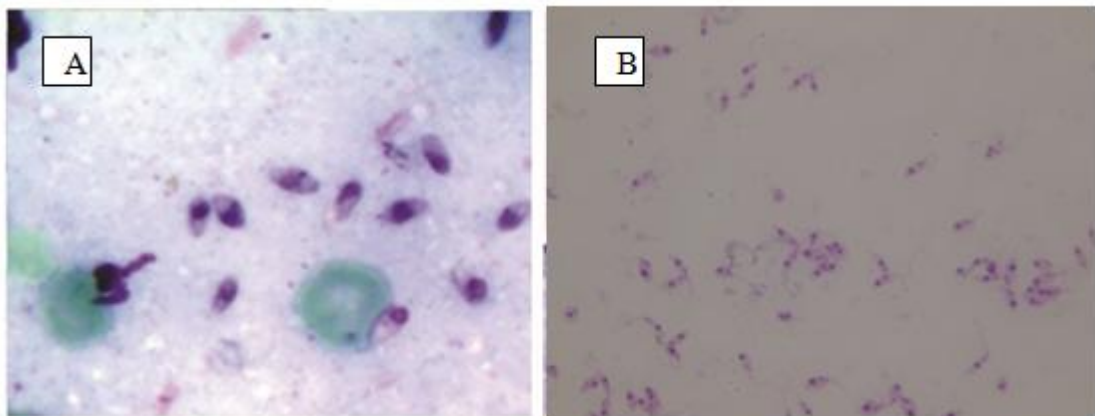
Na Região Sudeste do Brasil, esta doença apresenta um caráter de transmissão peri-domiciliar, principalmente pela adaptação do inseto vetor aos ambientes naturais modificados, possibilitando, desta forma, o envolvimento de animais domésticos (Marzochi-Marzochi, 1994).

Os principais fatores de risco relacionados à leishmaniose cutânea zoonótica, em diversas regiões do mundo, são a urbanização, o desmatamento, o estabelecimento de novos povoados, a domesticação do ciclo de transmissão e o desenvolvimento de agricultura com construção de represas para irrigação (Desjeux, 2004).

A LTA acomete a pele e as mucosas das vias aero-digestivas superiores, sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida através da picada das fêmeas de flebotomos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). A *Leishmania* é um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae, parasito intracelular obrigatório das células do

sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (FIGURA 1) (Ministério da Saúde, 2010).

A multiplicidade de espécies de *Leishmania*, de flebótomos vetores e de reservatórios vertebrados, em diferentes ambientes geográficos, propicia a existência de diferentes apresentações clínicas da LTA (Pêsoa & Barretto, 1948; Marsden, 1986).



**Figura 1:** A) Forma amastigota de *Leishmania*. B) Forma promastigota de *Leishmania*. Fonte: Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas – FIOCRUZ (IPEC – FIOCRUZ)

A úlcera típica de leishmaniose cutânea (LC) é indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos; com formato arredondado ou ovalado; medindo até alguns centímetros de diâmetro; base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras (Figura 2). A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato sero-purulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. A infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto (Pessoa & Barretto, 1948; Marsden, 1986).



**Figura 2:** Úlcera cutânea em membro inferior com fundo vermelho granuloso e bordas elevadas. Fonte: Lab Vigileish - IPEC - FIOCRUZ.

Outras apresentações cutâneas menos frequentes podem ser encontradas. As lesões iniciais podem ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se úlcero-vegetantes por proliferação do fundo granuloso. Com o passar do tempo, essas lesões podem se recobrir por epitélio tomando um aspecto verrucoso com superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação. Ao redor da lesão principal, poderão surgir endureção subcutânea e pápulas satélites que podem coalescer formando placas infiltradas (Kubba *et al.*, 1987; Kubba *et al.*, 1988). A linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional, quando presente, costuma estar recoberta por pele íntegra ou eritematosa. Após o tratamento, as lesões cutâneas costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, de superfície lisa, com áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes podem tornar-se hipertróficas ou podem passar despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização. Caso não tratadas as lesões tendem à cura espontânea (Marsden *et al.*, 1984; Costa *et al.*, 1990) em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e

coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) (Pessoa & Barretto, 1948; Marsden, 1986).

A LC apresenta-se sob as seguintes formas clínicas (Ministério Da Saúde, 2010):

**Forma cutânea localizada:** é o acometimento primário da pele. A lesão é geralmente do tipo úlcera, com tendência a cura espontânea e apresenta boa resposta ao tratamento, podendo ser única ou múltipla.

**Forma cutânea disseminada:** é uma forma geralmente rara que pode ser observada em até 2 % dos casos. É caracterizada pelo aparecimento de múltiplas ( $\geq 10$ ) lesões ulceradas papulosas e de aparência acneiforme, que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência face e tronco. O número de lesões pode chegar a centenas.

**Forma recidiva cútis:** caracteriza-se por evoluir com cicatrização espontânea ou medicamentosa da úlcera, com reativação localizada geralmente na borda da lesão.

**Forma cutânea difusa:** caracteriza-se por ser rara, porém grave, que ocorre em paciente com anergia e deficiência específica na resposta imune celular a antígenos da *Leishmania*. Inicia-se de forma insidiosa, com lesão única e má resposta ao tratamento; evolui de forma lenta com formação de placas e múltiplas nodulações não ulceradas recobrimdo grandes extensões cutâneas.

A leishmaniose mucosa (LM) acredita-se ocorrer mesmo vários anos após a cicatrização da lesão cutânea primária (Dutra e Silva, 1915; Rabello, 1923; Villela, pestana, Pessoa, 1939; Lainson, 1983; Jones *et al.*, 1987). Evidências sugerem que, dentre os pacientes que evoluirão para LM, metade o faça dentro dos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas e 90% dentro de 10 anos (Marsden *et al.*, 1984). Acredita-se que tal forma clínica seja consequente a metástases hemáticas, vindo a acometer mucosas de vias aéreas superiores (Bowdre *et al.*, 1981; Lianos-Cuentas *et al.*, 1985). O mecanismo exato da lesão mucosa e os fatores que desencadeiam a doença são ainda pouco conhecidos (Pessoa & Barretto, 1948; Walton *et al.*, 1973; Marsden, 1986; Martinez *et al.*, 1992).

Pela dificuldade de se obter um bom modelo experimental que reproduza a doença humana, as observações são feitas em casos clínicos

esporádicos e em evidências epidemiológicas. Assim, já foram observados pacientes com lesões cutâneas que evoluíram para LM após período de cura clínica aparente (Marsden, 1986; Netto *et al.*, 1986). Frequentemente, pacientes com LM referem lesões cutâneas compatíveis com LC no passado e apresentam uma ou mais cicatrizes “cutâneas sugestivas” (Pessoa & Barretto, 1948; Marsden, 1986; Jones *et al.*, 1987; Moreira, 1994; Schubach, 1997). Alguns dos pacientes com LM apresentam história de ausência de tratamento ou de tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares constituem risco para o surgimento de lesão mucosa (D’UTRA E SILVA, 1915; Pessoa & Barretto, 1948; Walton *et al.*, 1973; Marsden, 1986; Jones *et al.*, 1987; Schubach, 1997). Atualmente, a frequência desta complicação não costuma exceder a 3% dos casos nas áreas endêmicas conhecidas (Netto *et al.* 1986; Mendonça *et al.*, 1988), provavelmente devido ao diagnóstico e tratamento precoces da LC. No entanto, em um estudo epidemiológico, em que se estabelecia uma correlação entre o nível endêmico da leishmaniose tegumentar em diferentes regiões do Brasil durante 2002-2009, e o número de casos de leishmaniose mucosa ou mucocutânea, mostrou-se que a proporção de LM foi inversamente correlacionada com a prevalência da infecção, ou seja, em áreas com uma prevalência de infecção mais baixa, a proporção de LM foi superior (Bedoya-Pacheco *et al.*, 2011). Este dado é confirmado por dados do MS de 2004, quando foram registrados elevados percentuais da forma clínica mucosa nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, que são áreas com uma prevalência de infecção mais baixa, quando comparado aos estados da Região Norte (Ministério da Saúde, 2010).

Dentre as formas de LM descritas podemos citar (Marzochi & Marzochi, 1994):

#### **Leishmaniose Mucocutânea ou Mista:**

**Forma mucosa contígua** - Ocorre por propagação direta de lesão cutânea, localizada próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aéreas digestivas. A lesão cutânea poderá encontrar-se em atividade ou cicatrizada na ocasião do diagnóstico.

**Forma mucosa concomitante** - Quando a lesão mucosa ocorre à distância, porém ao mesmo tempo em que a lesão cutânea ativa (não contígua aos orifícios naturais).

#### **Leishmaniose Mucosa:**

**Forma mucosa tardia** - Possivelmente a forma mais comum, pode surgir até vários anos após a cicatrização da forma cutânea. Classicamente está associada a lesões cutâneas múltiplas ou de longa duração, às curas espontâneas ou tratamentos insuficientes da LC (Marsden, 1986; Llanos-Cuentas *et al.*, 1984).

**Forma mucosa de origem indeterminada** - Quando a LM apresenta-se clinicamente isolada, não sendo possível detectar nenhuma outra evidência de LC prévia. Tais formas estariam provavelmente associadas a infecções subclínicas ou lesões pequenas, não ulceradas, de evolução rápida, que teriam passado despercebidas e curadas, sem deixar cicatrizes perceptíveis.

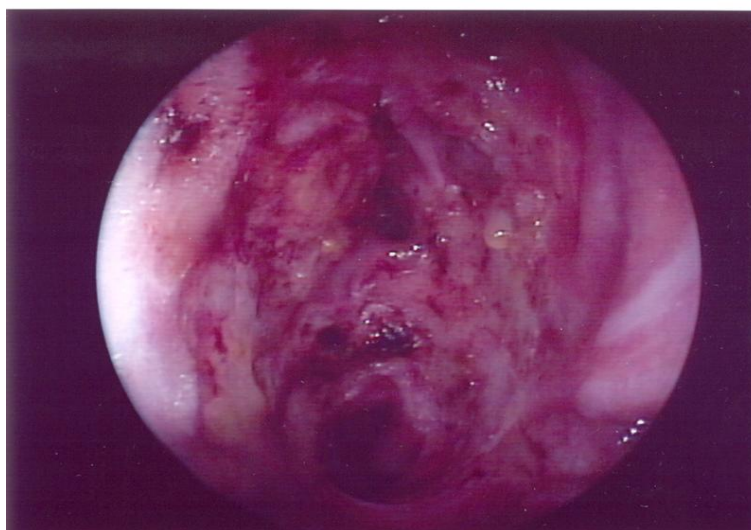
**Forma mucosa primária** - Eventualmente a mucosa ou semimucosa de lábios e genitais pode ser acometida primariamente pela picada do vetor ou por contaminação direta pele a pele (Schubach *et al.*, 1998).

Todos os tipos de forma mucosa podem ser causados por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, sendo que as formas mucocutânea contígua e mucosa primária, também podem ser causadas por *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (Marzochi & Marzochi, 1994).

As queixas dos pacientes com LM são, geralmente, obstrução nasal, formação e eliminação de crostas pela mucosa nasal, epistaxe, geralmente com ausência de dor, mas por vezes com prurido ou sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispnéia, tosse, etc (Pessoa & Barretto, 1948; Marsden, 1986; Moreira, 1994). Quando o acometimento ocorre na faringe a queixa mais comum é a odinofagia e quando na laringe, as queixas são rouquidão e tosse (Mota & Miranda, 2011). Adicionalmente os sintomas da LM, que podem afetar a ingestão alimentar, têm sido relacionados ao comprometimento do estado nutricional do paciente e, além disso, a depleção de albumina sérica influencia negativamente a cura das lesões (Oliveira *et al.*, 2013).

A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos de LM. Os locais de predileção são a mucosa do septo cartilaginoso, as paredes laterais, o vestíbulo nasal e da cabeça do corneto inferior (Pessôa & Barretto 1948, Marsden, 1986, Moreira, 1994) (Figura 3).

**Figura 3** - Lesão da mucosa nasal com infiltração e presença de crostas hemáticas.



Fonte: Lab Vigileish - IPEC - FIOCRUZ.

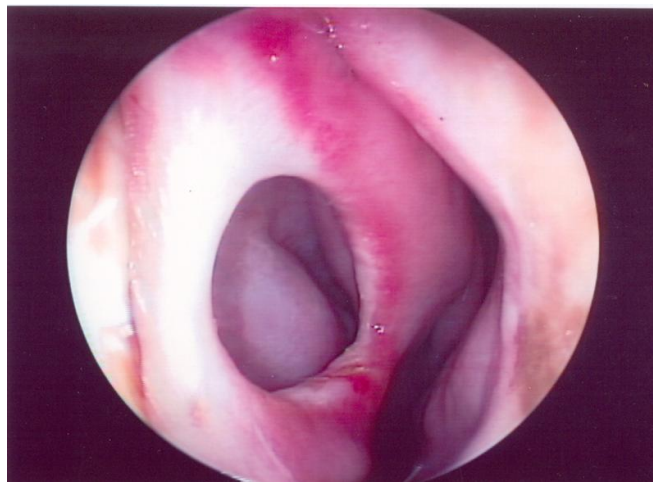
Outras áreas afetadas são o palato, os lábios, a língua, a faringe e a laringe (Villega *et al.*, 1939; Pessôa & Barretto, 1948; Marsden, 1986; Moreira, 1994). A progressão das lesões provoca o aumento do volume do nariz e a destruição da cartilagem do septo nasal, causando o desabamento da ponta do nariz e o conseqüente aspecto em “nariz de tapir”. Progressivamente, poderá haver a destruição completa do nariz e áreas vizinhas, levando a alterações da deglutição e da fala, com importante mutilação da face, podendo levar à morte pelas complicações (Sampaio *et al.*, 1985).

Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis curas espontâneas destas lesões (Pessôa & Barretto, 1948; Marsden, 1986). Mesmo quando tratadas, podem deixar sequelas como retração da pirâmide nasal,



perfuração do septo nasal ou do palato, destruição da úvula, etc (Figura 4) (Schubach, 1990; Moreira, 1994).

**Figura 4** - Seqüela de lesão de mucosa nasal tratada: perfuração septal anterior.



Fonte: Lab Vigileish - IPEC - FIOCRUZ.

Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose, podendo ser complementado pela intradermoreação de Montenegro (IDRM) positiva. Entretanto, é importante a confirmação do diagnóstico por métodos parasitológicos tendo em vista o número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA (Ministério da Saúde, 2010).

O diagnóstico de certeza de um processo infeccioso é feito pelo encontro do parasito, ou de seus produtos, nos tecidos ou fluidos biológicos dos hospedeiros. Portanto, recomenda-se a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior (Ministério da Saúde, 2010).

A sensibilidade de cada método de diagnóstico pode variar de acordo com a experiência de cada serviço, a qualidade do equipamento e dos insumos utilizados, o tempo de evolução das lesões, as formas clínicas e as diferentes espécies de *Leishmania* envolvidas (Ministério da Saúde, 2010).

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose se constitui fundamentalmente de três grupos de exames (Ministério da Saúde, 2010).

### **Exames parasitológicos**

a) Demonstração direta do parasito: o procedimento de primeira escolha por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução.

Para a pesquisa direta são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação, biópsia com impressão por aposição e punção.

b) Histopatológico: a identificação das amastigotas nem sempre é possível, ocorrendo de 14% a 63,7%. Os marcadores histopatológicos diretamente associados ao diagnóstico de LTA são concentração de macrófagos, degeneração da matriz extracelular e granuloma tuberculóide (Quintella *et al.*, 2012).

c) Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo): é um método de confirmação do agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. Os fragmentos cutâneos obtidos por biópsia da borda da úlcera são inoculados em meios de cultivo NNN – Neal, Novy e Nicolle (agar sangue modificado) e LIT (Liver Infusion Triptose), entre 24° C e 26° C, nos quais o parasito cresce relativamente bem.

d) Isolamento *in vivo* (inoculações animais): o material obtido por biópsia ou raspado de lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*); as lesões no *hamster* em geral desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês. Esses animais devem ser acompanhados por três a seis meses. Pela complexidade e alto custo, esse método é pouco utilizado, apesar de apresentar elevada sensibilidade entre os demais métodos parasitológicos (Ministério da Saúde, 2010).

### **Exames imunológicos**

a) Teste intradérmico (IDRM ou da leishmanina): fundamenta-se na visualização da resposta de hipersensibilidade celular retardada. A IDRM geralmente persiste positiva após o tratamento, ou cicatrização da lesão

cutânea tratada ou curada espontaneamente, podendo negatizar nos indivíduos fraco-reatores e nos precocemente tratados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

b) Testes sorológicos: esses testes detectam anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos. Nas lesões ulceradas por *L. (V.) braziliensis* a sensibilidade da Imunofluorescência Indireta (IFI) está em torno de 70% no primeiro ano da doença; enquanto que nas lesões por *L. (V.) guyanensis* a sensibilidade é menor. Alguns pacientes são persistentemente negativos (Ministério da Saúde, 2010).

### **Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR)**

A PCR é um método que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa, e deve ser incluído no diagnóstico de rotina para a LTA, especialmente para os casos em que a identificação do parasito pelos métodos convencionais foi negativa (Fagundes *et al*, 2010).

### **1.2. Antimoniais pentavalentes**

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há várias décadas e continuam sendo as drogas de primeira linha para o tratamento das leishmanioses no Brasil (Goodwin, 1995; Herwaldt, 1999; Ministério da Saúde, 2010). Apesar das variações encontradas ao redor do mundo, tanto na resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes quanto na sensibilidade *in vitro* demonstrada por diferentes isolados de *Leishmania*, alguns regimes terapêuticos têm sido sugeridos (World Health Organization, 1984; Herwaldt & Berman, 1992; Fundação Nacional De Saúde, 2000). As principais diferenças entre os esquemas terapêuticos preconizados estão relacionadas ao uso de antimoniato de meglumina ou de estibogluconato de sódio, a administração contínua ou intermitente da droga, dose diária, duração do tratamento, critérios utilizados para interromper ou para prolongar o tratamento, e a espécies e cepas de *Leishmania* envolvidas (Berman, 1988).

Duas formulações encontram-se disponíveis: o antimoniato de meglumina (AM) e o estibogluconato de sódio. O AM é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg do antimônio ( $Sb^{5+}$ ). Portanto, 5mL correspondem a 405mg de  $Sb^{5+}$  e cada mL a 81mg de  $Sb^{5+}$  (World Health Organization, 2010). O estibogluconato de sódio é apresentado em frascos de 50mL contendo 1,5g de estibogluconato de sódio, sendo que cada 5ml contém 500mg de  $Sb^{5+}$  e, conseqüentemente, cada mL corresponde a 100mg de  $Sb^{5+}$ . A administração de ambas as drogas pode ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Esta última pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. Caso seja utilizada a via IV, não há necessidade de diluição (Marzochi, 1992; Rozenfeld & Pepe 1992, 1993; Ministério Da Saúde *et al.*, 1997), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (Falqueto & Sessa, 1997).

Pouco é conhecido a respeito da farmacocinética dos antimoniais pentavalentes (Berman *et al.*, 1988; Al Jaser *et al.*, 1995). Alguns autores acreditam que a resposta favorável ao tratamento com antimoniais pentavalentes dependeria do pico sérico alcançado ou da manutenção de uma concentração sérica inibitória durante a maior parte do tempo (Chulay *et al.* 1988). O achado que o antimônio pentavalente é rapidamente excretado na urina, resultando em níveis séricos subterapêuticos em poucas horas, levou à interpretação que o risco de toxicidade cumulativa era baixo e que os esquemas terapêuticos intermitentes seriam farmacologicamente infundados (Rees *et al.*, 1980; Oster *et al.*, 1985; Berman, 1988). Outros autores (Chulay *et al.*, 1988; Mortari, 2001; Miekeley *et al.*, 2002) confirmaram aqueles achados. Porém, essa fase de excreção rápida foi seguida por uma fase de excreção lenta, com meia-vida superior a 50 dias. Evidências, in vivo, da conversão do AM para as espécies iônicas  $Sb^{5+}$  e  $Sb^{3+}$  e do acúmulo de  $Sb^{3+}$  em fluidos corpóreos sugerem que a formação de  $Sb^{3+}$  poderia ser a responsável pela ação prolongada da droga, tanto tóxica quanto terapêutica (Yarbuth *et al.*, 1994; Roberts *et al.*, 1995; Miekeley *et al.*, 2002).

Particularmente, idosos apresentam farmacocinética e farmacodinâmica peculiares, devido à diminuição da massa muscular e da água corporal; do comprometimento do metabolismo hepático, dos mecanismos homeostáticos,

da capacidade de filtração e de excreção renal. Disso resulta a dificuldade de eliminação de metabólitos, o acúmulo de substâncias tóxicas e a produção de reações adversas. Drogas hidrossolúveis tornam-se mais concentradas e drogas lipossolúveis distribuem-se de forma mais difusa (Rozenfeld, 2003). Estudos farmacocinéticos para drogas de uso não específico em geriatria não costumam incluir pessoas acima de 60 anos e, conseqüentemente, as doses ideais para idosos não estão estabelecidas. Como regra geral, os idosos deveriam iniciar tratamentos farmacológicos com doses mais baixas de medicamentos e aumentá-las progressivamente até alcançar o efeito desejado ou a toxicidade (Beers, 1997; Lyons *et al.*, 2001).

### **1.3. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana preconizado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde**

No Velho Mundo, os antimoniais vêm sendo substituídos pela anfotericina B, miltefosine e paromomicina como primeira escolha. No Brasil, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes com LC e com LM com doses de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia de AM, até a dose máxima diária de 850mg, via intramuscular ou endovenosa, por um período mínimo de quatro semanas. Nos casos de LC, o tratamento deverá ser continuado sem intervalos até a cura, sempre que esta não seja observada ao final do período mínimo. Nos casos de LM, o tratamento deverá ser prolongado por alguns dias após a cura clínica e parasitológica. Em casos de toxicidade ou de má resposta a terapêutica, pode-se utilizar doses de 10-15mg Sb<sup>5+</sup>/kg a cada 12 horas. Recaídas devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro do tempo do tratamento original (World Health Organization, 1984; World Health Organization, 1990; World Health Organization, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LC com AM na dose de 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos, deve-se respeitar o limite máximo de 03 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o

esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar uma das drogas de segunda escolha (Ministério da Saúde, 2010).

Outros autores têm sugerido que 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg /dia, sem limite máximo de dose diária, é mais eficaz sem diferir em toxicidade dos esquemas com doses menores (Herwaldt & Berman, 1992). Entretanto, alterações renais, cardíacas, hepáticas, pancreáticas e hematológicas, e fatalidades têm sido relatadas (Bryceson *et al.*, 1985<sup>a</sup>; Bryceson *et al.*, 1985b, Franke *et al.* 1990, Thakur & Kumar, 1990; Saenz *et al.*, 1991; Hepburn *et al.*, 1994<sup>a</sup>; Hepburn *et al.*, 1994b; Sampaio *et al.*, 1997; Aronson *et al.*, 1998; Ribeiro *et al.*, 1999; Seaton *et al.*, 1999; Deps *et al.*, 2000; Saldanha *et al.*, 2000). Artralgias, dor e desconforto no local de aplicação das injeções são frequentes, especialmente quando grandes volumes do medicamento são injetados por via IM (Thakur & Kumar, 1990).

O tratamento é contra-indicado em gestantes. Durante o uso do antimoniato de meglumina, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas para uso de método contraceptivo de barreira (Schubach, 1990; Oliveira-Neto *et al.*, 1996; Oliveira-Neto *et al.*, 1997c; Oliveira-Neto *et al.*, 1997b; Oliveira-Neto *et al.*, 2000; Schubach *et al.*, 2002; Schubach *et al.*, 2005; Vasconcellos *et al.*, 2010).

#### **1.4. Experiência clínica com doses baixas de antimoniato de meglumina no IPEC – Fiocruz**

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigiLeish) - IPEC - Fiocruz, a dose de 5mgSb<sup>5+</sup>/kg/dia\* IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA.

---

\* Exemplo de cálculo de dose para um paciente de 60 kg:

5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia = 300 mg Sb<sup>5+</sup>/dia = 3,7 ml/dia, arredondando, = 3,5 ml/dia EV ou IM.

20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia = 1200 mg Sb<sup>5+</sup>/dia = 14,8 ml/dia, arredondando, = 15 ml/dia EV ou IM

Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. As lesões localizadas nas pernas e pés costumam demorar mais para epitelizar, sugerindo que a estase venosa poderia influenciar retardando a cicatrização (Marsden, 1986; Oliveira-Neto *et al.*, 1997b). Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a epitelização das lesões. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento poderá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (Marsden, 1986; Oliveira-Neto *et al.*, 1997b).

Os pacientes com a forma mucosa são tratados por um mínimo de 30 dias, porém, o tratamento é continuado, preferencialmente sem interrupção, até a epitelização e desinfiltração das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento (Marsden, 1986; Oliveira-Neto *et al.*, 1997b).

Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), as interrupções e a dificuldade de concluir o tratamento antimonial são freqüentes, mesmo com a dose de 5mg contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia. Entretanto, observou-se que, com freqüência, as lesões continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (Azeredo-Coutinho & Mendonça 1997, Falqueto & Sessa, 1997; Vasconcellos *et al.*, 2010). Tais observações induziram o uso de 5 mg  $Sb^{5+}$ / kg/ dia em séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no LabVigiLeish. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da forma cutânea, caso não ocorra epitelização das lesões até o final da 3ª série, o tratamento é interrompido e o paciente é avaliado quinzenalmente, conforme descrito com o esquema de tratamento contínuo. Caso não ocorra progressão para a cura, o re-tratamento com o mesmo esquema terapêutico poderá ser considerado. No tratamento da forma mucosa, administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelização e desinfiltração das mucosas. Em um

estudo de 44 pacientes idosos com LTA, o AM com esquema de baixa dose intermitente mostrou ser eficaz e seguro (Vasconcellos *et al.*, 2010).

Pacientes até cinco lesões cutâneas, que por qualquer motivo apresentem impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou que apresentem sinais de toxicidade importante ao antimonial por via sistêmica, podem ser submetidos ao tratamento com AM por via intralesional (Oliveira-Neto *et al.*, 1997a, Vasconcellos *et al.*, 2012). Nesse caso, injeta-se o volume necessário para infiltrar a lesão (geralmente entre 5-20mL). A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo ou em séries. A critério médico poderá ser indicada uma segunda aplicação entre o 15<sup>o</sup> ao 20<sup>o</sup> dia. Caso não ocorra epitelização das lesões no 30<sup>o</sup> dia, avaliar a evolução quinzenalmente. Caso não ocorra progressão para a cura o re-tratamento poderá ser considerado, com o mesmo esquema terapêutico ou não. O tratamento intralesional de LC com AM foi considerado bem sucedido em 83,3% dos casos, e sem qualquer toxicidade relevante em um estudo onde a terapia sistêmica estava contra-indicada (Vasconcellos *et al.*, 2012).

em todos os casos os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma; provas de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas (Veiga *et al.*, 1983; Berman, 1988; Saenz *et al.*, 1991; Antisana *et al.* 1992; Rozenfeld & Pepe, 1992/93; Halim *et al.*, 1993; McBride *et al.*, 1995; Brummitt *et al.*, 1996). Alterações eletrocardiográficas freqüentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (Chulay *et al.*, 1985; Gupta, 1990). Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recomeçar, podem dar seqüência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção. A tontura também já foi referida associada ao gênero feminino, idosos e a toxicidade pancreática (Araujo-Melo *et al.*, 2010).

Nos casos de recidivas ou de progressão para LM, o tratamento poderá ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período,



preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia (Marzochi, 1992). Em caso de insucesso no segundo tratamento, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia ou de outro fármaco como a anfotericina B ou a pentamidina, ambas de difícil administração e tóxicas, com necessidade de monitorização do paciente (Sampaio *et al.*, 1971, Crofts, 1976; World Health Organization, 1990; Soto-Mancipe *et al.*, 1993; Soto *et al.*, 1994; Torre-Cisneros *et al.*, 1994; Rodriguez *et al.*, 1995; Correia *et al.*, 1996; Amato *et al.*, 1998; Ministério da Saúde, 2010).

Após o término da terapêutica, os pacientes devem ser acompanhados clinicamente para avaliação da resposta e também para a detecção de possíveis recidivas após a terapia inicial bem-sucedida (Schubach, 1997; Schubach *et al.*, 1998; Ministério da Saúde, 2010).

O controle de cura após o tratamento baseia-se na reavaliação regular dos pacientes por um período mínimo de 5-10 anos. Durante esse período esperamos encontrar: lesões cutâneas cicatrizadas, ausência de lesões mucosas em atividade, IDRМ positiva e ausência de anticorpos específicos no soro ou presença de IgG baixos títulos (Schubach *et al.*, 1989; Schubach, 1990; Schubach, 1997; Schubach *et al.*, 1998a; Schubach *et al.*, 1998b).

### **1.5. Fármacos de segunda escolha**

Os fármacos de segunda escolha utilizados quando não há respostas satisfatórias com o tratamento pelo antimonial pentavalente são a anfotericina B e pentamidina (isotionato de pentamidina) (Ministério da Saúde, 2010).

#### ***Anfotericina B***

É considerado o fármaco de primeira escolha no tratamento de gestantes e de segunda escolha quando não se obtém resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente ou na impossibilidade de seu uso. Este fármaco é disponibilizado em frascos de 50 mg de desoxicolato de sódico liofilizado de anfotericina B. A dose utilizada é a de 1 mg/kg/dia por infusão venosa diariamente ou em dias alternados sem ultrapassar a dose de 50 mg em cada

aplicação, com tempo de infusão de quatro a seis horas, até atingir a dose de 1 a 1,5 g na forma cutânea e 2,5 a 3,0 g na forma mucosa . Os principais efeitos adversos são febre, cefaléia, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento (Ministério da Saúde, 2010).

### ***Anfotericina B lipossomal***

No Brasil, este medicamento está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso no tratamento da leishmaniose visceral. Não existe registro para a leishmaniose tegumentar, sendo considerada uma droga “off label” para esta indicação. Mas existem experiências relatadas na literatura que permitem indicar o uso da anfotericina B lipossomal para leishmaniose tegumentar, nos casos em que todas as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou contraindicadas. Este fármaco é disponibilizado em ampolas com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada. A dose utilizada é de 1 a 4 mg/kg/dia diariamente por infusão venosa durando de 30 a 60 minutos, em dose única, sem limite de dose diária. Os principais efeitos adversos são febre, cefaléia, náusea, vômito, tremores, calafrios, flebite no local da infusão, dor lombar (Ministério da Saúde, 2010).

### ***Pentamidinas***

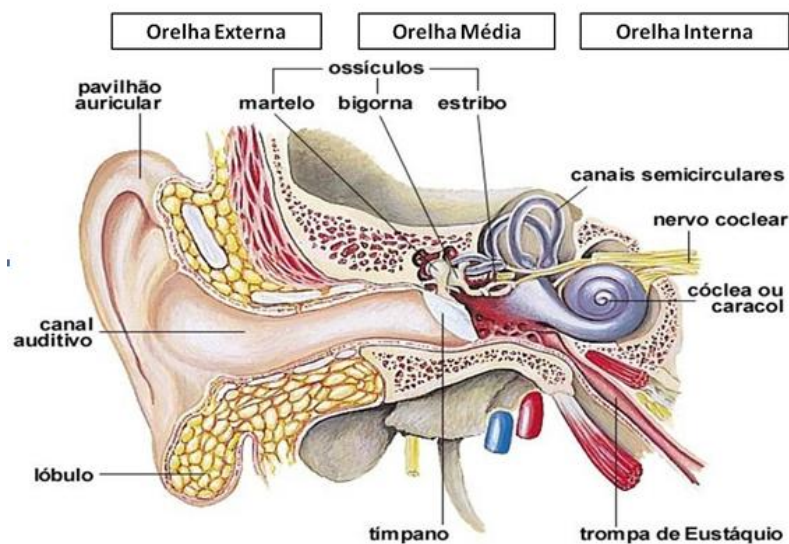
São diamidinas aromáticas que vêm sendo utilizadas como segunda escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano (Ministério da Saúde, 2010). No Brasil, já foi relatado uma boa resposta terapêutica com seu uso em paciente com resistência ao AM e intolerância a anfotericina B (Pimentel *et al.*, 2011). Elas são comercializadas para uso em humanos nas seguintes formulações: isotionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) e mesilato (Di-B-Hidroximetil-Sulfonato), a primeira delas disponível no Brasil. A dose utilizada é de 4 mg/kg/dia por via intra-muscular profunda, de dois em dois dias, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 2g. Os principais efeitos

adversos são: dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômito, tontura, cefaléia, hipotensão, hipoglicemia e hiperglicemia, além da possibilidade de desencadeamento de diabetes mellitus (Ministério da Saúde, 2010).

### 1.6. Anatomo-fisiologia da Audição

A audição é uma sensação fundamental à vida, pois é a base da comunicação humana. O órgão responsável pela audição é a orelha, a qual se encontra localizada no interior do osso temporal e divide-se em orelha externa, orelha média e orelha interna (Figura 5). A mais importante dessas partes é a orelha interna, pois sua porção anterior, a cóclea, abriga o órgão de Corti, que é uma estrutura mecanorreceptora essencial à audição (Zorzeto, 2006).

**Figura 5:** Figura esquemática mostrando orelhas externa média e interna.



Fonte: <http://www.ib.unicamp.br/depanatomia/files/atlasorelha/bineuorelha1.html#7>,

acessado em 27/09/2013.

## Orelha externa

É formada pelo pavilhão auricular e pelo canal auditivo externo. O pavilhão é constituído de cartilagem coberta por pele (Figura 6). No homem, sua importância é discutível, sendo sua finalidade coletar e direcionar as ondas sonoras para o canal auditivo externo. O canal auditivo externo tem 2,5 cm de comprimento e termina na membrana timpânica, sendo as suas principais funções a proteção e a ressonância sonora. A proteção é exercida pela cera produzida por glândulas ceruminosas da pele do canal auditivo externo, que forma uma película sobre a pele do canal, impedindo a invasão de microorganismos. A ressonância sonora amplifica bastante os sons na faixa de frequência de 1.500 a 7.000 Hz (Zorzeto, 2006).

**Figura 6:** Pavilhão auricular.



Fonte: <http://www.ib.unicamp.br/depanatomia/files/atlasorelha/bineuorelha1.html#7>

– Acesso em 27/09/2013

## Orelha média

É chamada de caixa timpânica, limitada externamente pela membrana timpânica e internamente pelo promontório, onde estão as janelas ovais e redondas. Superiormente, encontra-se o ático e antro com células da mastóide

e, inferiormente, a abertura da tuba auditiva. Na orelha média, há três elementos importantes para a transmissão sonora: a tuba auditiva, os músculos timpânicos e o sistema tímpano-ossicular (membrana timpânica, martelo, bigorna e estribo (Figuras 5 e 7) (Zorzeto, 2006).

A tuba auditiva é um canal fibromuscular que comunica a nasofaringe com a orelha média, permitindo a entrada de ar nessa cavidade. A ventilação da orelha média e a equalização das pressões dentro e fora da cavidade timpânica ocorrem durante a deglutição, espirro ou bocejo (Zorzeto, 2006).

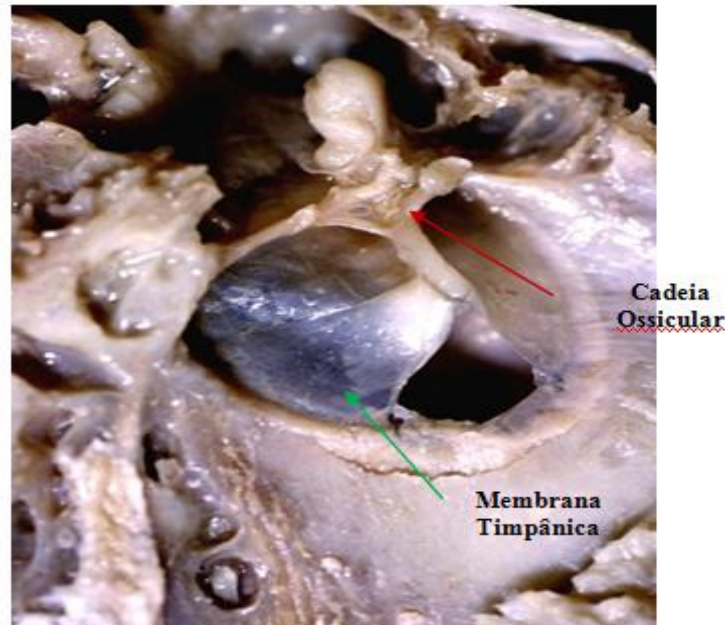
O músculo tensor do tímpano liga-se ao cabo do martelo e quando se contrai puxa este ossículo para dentro da orelha média. O músculo do estribo liga-se à cabeça deste ossículo e, quando se contrai, o puxa contra a janela oval, onde está inserido. Quando a orelha recebe sons de grande intensidade, esses músculos se contraem, aumentando a resistência à transmissão sonora, protegendo assim a orelha interna e as células do órgão de Corti contra lesões.

O sistema tímpano-ossicular é um transformador de energia, cuja finalidade é igualar as impedâncias das orelhas média e interna, para uma transmissão sonora efetiva. Essa transmissão ocorre por meio de dois mecanismos: hidráulico e de alavanca (Zorzeto, 2006).

**Mecanismo Hidráulico** - A superfície da membrana timpânica tem aproximadamente  $55 \text{ mm}^2$  e a superfície da janela oval  $3,2 \text{ mm}^2$ . Essa diferença provoca uma multiplicação de 17 vezes da pressão sonora que chega à janela oval, o que equivale à razão das superfícies das duas membranas (Zorzeto, 2006).

**Mecanismo de alavanca** - O martelo e a bigorna atuam conjuntamente, constituindo uma alavanca interresistente que tem a potência aplicada no cabo do martelo, sendo a resistência o estribo, e o ponto de apoio é a articulação da bigorna com o estribo. Este mecanismo multiplica em 1,3 vezes a pressão sonora a qual chega à janela oval (Zorzeto, 2006).

**Figura 7:** Sistema tímpano-ossicular da orelha média.



Fonte: <http://www.ib.unicamp.br/depanatomia/files/atlasorelha/bineuorelha1.html#7>

(27/09/2013)

### **Orelha interna**

A cóclea constitui o labirinto anterior, que faz parte da orelha interna. Suas paredes são ósseas, limitando três tubos enrolados em espiral em torno de um osso chamado modíolo, ao redor do qual dão duas voltas e meia. A base da cóclea é mais alargada e apresenta as duas janelas, oval e redonda. Os três tubos cocleares têm disposição paralela e são de cima para baixo: a rampa vestibular, que se limita com a orelha média pela janela oval; a rampa média ou canal coclear, que contém o órgão de Corti, a rampa timpânica, que se limita com a orelha média pela janela redonda. As duas rampas vestibulares e timpânicas comunicam-se pelo helicotrema no ápice da cóclea e contêm perilinfa, enquanto o canal coclear contém endolinfa (Zorzeto, 2006).

Os conceitos sobre a fisiologia coclear nos últimos 15 anos se modificaram fundamentalmente. No órgão de Corti existem dois sistemas de células: ciliadas externas e ciliadas internas (Sampaio & Oliveira, 2006).

Foi evidenciado que as células ciliadas externas (CCE), não têm a capacidade de atuar como receptor coclear, não codificando a mensagem

sonora. No entanto, elas têm capacidade de dois tipos de contração, rápida e lenta, sendo efetores cocleares ativos devido à eletromotilidade, ou seja, propriedade biomecânica. As CCEs tornam a cóclea um verdadeiro amplificador mecânico que permite um aumento de até 50 dB da intensidade de um estímulo, pois provoca aumento na amplitude da vibração da membrana basilar (Sampaio & Oliveira, 2006).

Posteriormente, metodologias mais sensíveis foram capazes de observar que a cóclea é uma estrutura ativa, pois movimentos da membrana basilar são de alguma forma amplificadoss, principalmente com níveis de estimulação sonora fracos. Esse ganho que a cóclea ativa produz é denominado atualmente de amplificação coclear. Portanto, a capacidade de discriminação de frequência pode não ser resultado somente das propriedades vibratórias da membrana basilar, estando associado à função das células ciliadas, pois se há lesão destas células, o processo de amplificação coclear também se deteriora (Sampaio & Oliveira, 2006).

As etapas da fisiologia da cóclea ativa são: transdução mecanoelétrica nas células ciliadas externas; transdução eletromecânica nas células ciliadas externas e transdução mecanoelétrica nas células ciliadas internas (Sampaio & Oliveira, 2006).

**Figura 8:** Orelha interna.



Fonte: <http://www.ib.unicamp.br/depanatomia/files/atlasorelha/bineuorelha1.html#7>

(27/09/2013)

## 1.7 Ototoxicidade: definição e diagnóstico

A ototoxicidade é uma afecção iatrogênica de degeneração celular dos tecidos da orelha interna provocada por fármacos, e outras substâncias químicas, com tendência a causarem prejuízo funcional (Arslan *et al.*, 1999; American Speech-language Hearing Association, 1994).

O mecanismo de ototoxicidade não está claro, podendo envolver, além de mudanças bioquímicas e eletrofisiológicas na orelha interna, mudanças na dinâmica de transmissão do impulso nervoso no oitavo par. Dos grupos de fármacos ototóxicos, os antibióticos aminoglicosídeos são os mais estudados. Na fase aguda, esses fármacos se combinam com receptores das membranas das células ciliadas do órgão de Corti da cóclea, ou das máculas sacular e utricular do sistema vestibular. Esses receptores são componentes lipídicos da membrana celular, os polifosfoinosítídeos, que têm papel importante nos eventos bioelétricos e na permeabilidade da membrana, por interação com o íon cálcio. Assim ocorre a formação de complexos entre os polifosfoinosítídeos e os aminoglicosídeos na membrana em virtude do antagonismo destes com o cálcio. Há então, bloqueio dos canais de cálcio na membrana das células ciliadas e, conseqüentemente, dos canais de potássio ativados pelo cálcio e perda do íon magnésio nas mitocôndrias. Como conseqüência, ocorrem na estrutura da membrana e cílios das células ciliadas, alterações que afetam a permeabilidade, o transporte de íons, os eventos bioelétricos e mecanismos reguladores celulares (Schacht *et al.*, 1997).

Na fase crônica, ocorrem alterações do RNA, DNA, na síntese de proteínas, no metabolismo energético, no transporte de íons, na síntese e degradação de gangliosídeos mucopolissacarídeos e neuromoduladores (Huang & Schacht, 1990). Há a possibilidade de penetração de um metabólito dos aminoglicosídeos na célula ciliada auditiva provocando lesão. Essas lesões consistiriam em alterações ciliares, edema e vacuolização celular, enucleação e destruição celular (Oliveira, 1989).

As substâncias tóxicas geralmente exercem sua ação predominante em uma das porções da orelha interna, mas podem agir em mais de um local. Os três principais sítios de ação são as células ciliadas na cóclea (lesada pela dihidroestreptomicina, canamicina, neomicina, amicacina, netilmicina, cisplatina e



salicilatos), o vestibulo (lesado pela estreptomicina, gentamicina e sisomicina) e a estria vascular (lesada pelos diuréticos de alça, salicilatos e cisplatina) (Queiroz, 2005).

Para atribuir os sintomas a um medicamento específico deve-se avaliar o tempo transcorrido entre a ingestão do fármaco e o início dos sintomas, a duração do uso e o efeito da remoção do fármaco. Nos Estados Unidos, estima-se que a surdez induzida por fármacos ocorra em 1,6 a três casos por 1000 pacientes tratados com um fármaco. Aproximadamente 200 fármacos têm sido rotulados como ototóxicos (Asha, 1994), dentre eles, os mais comuns são: antibióticos aminoglicosídeos, salicilatos, quinino, agentes antineoplásicos e diuréticos de alça (Seligmann *et al.*, 1996).

Esses fármacos podem afetar o sistema coclear ou o sistema vestibular ou ambos, alterando duas funções importantes do organismo: a audição e o equilíbrio (Almeida *et al.*, 2008; Asha, 1994). Na anamnese, quando há antecedentes de tratamento com fármacos conhecidamente ototóxicos ou contato ambiental, o diagnóstico torna-se muito fácil. O quadro clínico é o de labirintopatia periférica e o paciente pode apresentar sintomas e sinais relacionados com lesão coclear, com hipoacusia unilateral ou bilateral, zumbidos de alta frequência e plenitude auricular. A perda auditiva pode ser rápida ou progressiva e ser de grau dependente da concentração de ototóxico utilizado, dependente também da duração do tratamento e da associação deste com o uso de outras fármacos ototóxicos. Em alguns casos, a perda auditiva pode aparecer após o término do tratamento. Os sintomas e sinais relacionados com a função vestibular são especialmente vertigem, desequilíbrio, nistagmo, manifestações neurovegetativas, marcha atáxica, dificuldade de andar no escuro e irritabilidade para tolerar rotação da cabeça. A alteração auditiva mais comum é a bilateral, bem como a disfunção vestibular (Oliveira, 1990). Esses sintomas também podem aparecer de forma lenta e insidiosa mesmo depois de suprimida a administração do medicamento, havendo, de modo geral, relação direta entre a dose administrada e a gravidade da lesão otológica (Almeida *et al.*, 2008).

Os fatores de risco associados à ototoxicidade incluem: concentração aumentada do fármaco no soro ou na orelha interna, com exposição prolongada da orelha interna ao fármaco por dosagem elevada; hipoalbuminemia, ou

comprometimento da função renal; comprometimento prévio da orelha interna; terapia prévia ou concomitante com outro medicamento ototóxico; febre, desidratação, e bacteremia; idade avançada; fatores hereditários; gênero feminino e exposição ao ruído. A prevenção da ototoxicidade é realizada evitando a prescrição de fármacos sabidamente ototóxicos a pacientes com fatores de risco conhecidos, e monitoramento da função renal, das concentrações séricas do fármaco, e das funções cocleares e vestibulares (Seligmann *et al.*, 1996).

A American Speech-Language Hearing Association (Asha, 1994), recomenda um protocolo de monitoramento auditivo, que inclui além da realização da anamnese, seguida da otoscopia, a avaliação audiológica composta por: audiometria tonal e limiar, audiometria de altas frequências, logaudiometria e imitânciometria, acompanhada também das otoemissões acústicas. Ocorre ototoxicose quando é observado nas audiometrias tonais convencionais (250 a 8000 Hz) e de altas frequências (9000 a 16000 Hz) aumento do limiar auditivo de 25 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).

O monitoramento auditivo deve permitir que a lesão seja identificada antes que haja um comprometimento dos limiares tonais na faixa de frequências convencional, e conseqüentemente, na habilidade de compreensão da fala. Assim, entende-se que monitorar o indivíduo em tratamento com medicação ototóxica é possibilitar, quando possível, que a sua audição seja preservada, ou detectar precocemente a instalação da perda auditiva, minimizando os seus efeitos na qualidade de vida (Jacob *et al.*, 2006). As lesões por ototoxicidade são, muitas vezes, irreversíveis, sendo a profilaxia a melhor maneira de combatê-las. O uso criterioso, com avaliação de riscos versus benefícios, a administração correta da dose, pelo menor tempo possível, e o acompanhamento constante do paciente sob tratamento, são medidas que podem minimizar os riscos (Lima, 2003).

Finalmente, a ototoxicidade medicamentosa deveria ser de interesse médico multidisciplinar, uma vez que o uso de fármacos potencialmente ototóxicos pode ainda comprometer o fígado e os rins, sendo os mesmos

prescritos por todas as especialidades, muitas vezes de maneira inadequada e como primeira escolha, sendo seu poder ototóxico frequentemente negligenciado e às vezes desacreditado (Mousalle *et al.*, 1997).

## **1.8. Avaliação da função auditiva**

### **Anamnese**

A anamnese audiológica e otológica tem como objetivo investigar a presença de queixa auditiva. A perda auditiva decorrente do uso de ototóxicos é na maioria das vezes subestimada. Apesar dos pacientes apresentarem perda auditiva, somente relata a queixa em determinadas situações, como por exemplo, em ambientes ruidosos, o que leva a compreender parte da mensagem, ou então quando esta perda atinge um grau moderado ou acentuado, principalmente nas frequências da percepção da fala (Lieberman, 2012). O auto-relato parece ser um indicador aceitável de perda auditiva, sensível e razoavelmente específico, principalmente quando a perda é identificada como sendo a média tonal que inclua frequências até 2 ou 4 kHz, a um nível de 40 decibéis nível de audição (dBNA), na melhor orelha (Valete-Rosalino & Rozenfeld, 2005).

### **Otoscopia**

A otoscopia consiste num exame do meato acústico externo e da membrana do tímpano por intermédio de um espéculo auricular, com iluminação direta através do otoscópio. A otoscopia permite verificar 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. 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).

Na otite média aguda verifica-se inicialmente hiperemia da membrana timpânica que evolui para transudação e exsudação da orelha média, com congestão, edema e abaulamento da membrana timpânica. Na otite média serosa, a membrana timpânica adquire cor de palha e na grande maioria dos casos é possível ver uma linha de nível líquido, amarelada, no interior da caixa do tímpano, às vezes acompanhada de bolha de ar. Em casos antigos, observam-se áreas translúcidas da membrana do tímpano por atrofia da camada média de fibras, bem como bolsas de retração que podem constituir origem de colesteatoma secundário. Nos casos de membrana timpânica espessa, não se vêem linha de nível líquido nem bolhas de ar, de modo que o diagnóstico pode ser suspeitado pela coloração despolida da membrana do tímpano, às vezes com arborização de vasos sanguíneos túrgidos (Hungria, 1995).

### **Audiometria**

Audiometria é o método que introduz a noção de medida em audiologia. Tem por finalidade fixar o limiar da audição em cada freqüência. O audiômetro elétrico emite sons puros, de freqüência conhecida e variável, ao mesmo tempo em que, para cada som, produz intensidades também conhecidas e variáveis. A intensidade sonora exprime a energia física usada para produzir o som, e sua unidade é o decibel (dB). O campo auditivo humano compreende freqüências que vão de 16 Hz a 18.000 Hz, sendo o limiar de audibilidade mínima (de 0 a 10 dB) correspondente às freqüências de 1.000 a 2.000 Hz, enquanto o limiar de audibilidade máxima, que é também o limiar de audição dolorosa ou algiacusia (135 – 140 dB) correspondente as freqüências de 500 a 1.000hz, segundo o gráfico de Wegel. Os audiômetros elétricos produzem tons puros, cujas freqüências vão, geralmente, desde 125 Hz a 8.000 Hz. A graduação da intensidade, para cada freqüência é feita de 5 em 5 db, indo de 10 a 110 dB. Nos audiômetros, o zero dB é o limiar mínimo de audibilidade média normal para cada freqüência sonora. Cabe esclarecer que o 0 dB (zero audiométrico) corresponde não a ausência de som, mas a média dos limiares de audição de indivíduos normais. São considerados indivíduos normais, para

efeito de pesquisa científica, aqueles situados na faixa de 15 a 20 anos de idade, normouvintes, sem antecedentes de processos auriculares ou rinofaríngeos. A audiometria deve ser realizada em câmaras silenciosas. Faz-se o estudo da condução aérea e da condução óssea. No exame da audição aérea, após a colocação dos fones nos ouvidos do paciente, a pesquisa dos limiares mínimos da audibilidade para as diferentes freqüências sonoras, em cada ouvido separadamente, começa com a freqüência de 1.000Hz e a seguir, com as freqüências 4.000, 8.000, 2.000, 500 e 250 Hz, variando-se a intensidade de 5 em 5 dB. Quando apenas um ouvido é surdo, ou quando entre os dois ouvidos há uma diferença de audição de 40 dB ou mais, é necessário proceder ao mascaramento do ouvido normal ou menos, a fim de se evitar uma informação falsa, determinando uma curva sombra. Para aferir a audição óssea, um vibrador especial é colocado na apófise mastóide do lado a ser examinado, e os limiares de audibilidade das diferentes freqüências sonoras são pesquisados até 8.000 Hz. Acima da freqüência de 6.000 Hz, a pesquisa da audição óssea por intermédio do vibrador é sujeita a causa de erro. A logaudiometria é a audiometria vocal. Consiste em aferir o grau de inteligibilidade da palavra articulada. O limiar de discriminação é considerado normal quando o indivíduo ouve e compreende 50% das palavras emitidas pelo logaudiômetro numa intensidade de 30dB, ou quando repete corretamente mais de 70% das palavras emitidas através do audiômetro convencional, de viva voz ou em gravação (Hungria, 1995).

### **Audiometria de Altas Freqüências**

A audiometria de alta freqüência é um teste subjetivo da audição, realizado em cabina acústica, com fones de ouvido especialmente calibrados para emitir sons extremamente agudos, nas freqüências de 8.000 a 16.000Hz. Existem audiômetros capazes de gerar tons puros até 20.000Hz, mas não existem transdutores capazes de emitir tons acima de 16.000Hz fielmente, sem distorções. É considerado um exame ideal para detectar fases precoces de doenças que envolvem o sistema auditivo e para monitorar estados de riscos para a audição. Pesquisas mais recentes investigaram a possibilidade de se avaliar a sensibilidade auditiva num espectro de freqüência mais amplo (acima

de 8.000 Hz) e trouxeram novas perspectivas relacionadas ao diagnóstico precoce de danos auditivos recentes, decorrentes de agentes etiológicos degenerativos, como envelhecimento e exposição a medicamentos ototóxicos e a intensidades elevadas de ruído (Silva & Feitosa, 2006).

Pesquisas com pacientes submetidos a tratamento clínico com ototóxicos apontaram o importante papel proporcionado pela audiometria de altas frequências na monitorização de perdas auditivas (Dishtchekenian *et al.*, 2000). A principal aplicação da audiometria em altas frequências é a monitorização da audição em pacientes com suspeita de alteração da audição, sendo de destaque a ototoxicidade. Atualmente, é considerado um instrumento relevante para o diagnóstico precoce de perdas auditivas sensorio-neurais, pois a maioria tem início nas frequências mais altas (Almeida *et al.*, 2008).

### **Imitânciometria**

A imitânciometria consiste na medida da impedância acústica da orelha média através de uma “ponte eletroacústica”: uma sonda, constituída de três tubos, é introduzida no meato acústico externo do paciente, vedando-o totalmente. Um dos tubos emite um som de baixa frequência: 220 ou 275Hz, a uma pressão sonora constante de 65dB<sub>NPS</sub> (nível de pressão sonora). Outro tubo contém um microfone que capta a quantidade de som refletida pela unidade timpanossicular; e um terceiro tubo, que está ligado a uma bomba de ar que faz variar a pressão aérea no interior da orelha externa. A quantidade de energia sonora refletida está na dependência de permeabilidade da membrana do tímpano e da cadeia ossicular, ou melhor, da aquiescência ou complacência da unidade timpanossicular. Num ouvido médio normal, essa aquiescência “estática” corresponde ao ponto de pressão 0mm de água, embora por vezes apresente leve deslocamento para pressão negativa. Ao lado dessa complacência estática, a impedanciometria da orelha média ainda pode avaliar a complacência dinâmica, traduzida pela timpanometria e pela medida do reflexo estapédico. A timpanometria consiste em verificar as condições de funcionamento da unidade timpanossicular, provocando variações graduais de pressão na orelha externa e medindo-se a energia sonora refletida. A pesquisa do reflexo estapédico se dá através da medida da contração do músculo

estapédio após a emissão de um determinado som. A timpanometria vem confirmar o diagnóstico de otite média aguda ou serosa, através de um timpanograma tipo B, isto é, com pico de complacência máxima muito baixo e uma curva plana deslocada para pressões negativas. O reflexo do músculo estapédico está geralmente abolido (Hungria, 1995).

## 2. JUSTIFICATIVA:

A perda auditiva decorrente do uso de medicamentos, embora não leve por si só a risco de vida, determina uma queda na qualidade de vida do indivíduo e na maioria das vezes é subestimada. Perder a audição significa perder uma importante forma de contato com o mundo e com nossos semelhantes. Apesar de existirem diferentes graus de perdas auditivas, qualquer impedimento na condução do som ao sistema auditivo significa perda do conteúdo da mensagem (Lieberman, 2012). Em alguns casos, a administração do fármaco deve ser descontinuada para evitar danos auditivos permanentes.

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença endêmica no Brasil, acometendo pele e mucosas, cujo fármaco de primeira escolha em seu tratamento é o antimoniato de meglumina, sendo associado a hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade pancreática e cardíaca. Tontura durante o uso de antimoniato de meglumina também já foi associada ao gênero feminino, idosos e com toxicidade pancreática (Araújo-Melo, 2010). Anteriormente, zumbido e tontura haviam sido relatados durante o tratamento de leishmaniose mucosa com tártaro emético (Nery-Guimarães, 1955). No entanto, apesar dos inúmeros efeitos adversos relacionados ao antimoniato de meglumina, a ototoxicidade não havia sido estudada sistematicamente.

O exame padrão-ouro para diagnosticar a toxicidade coclear é a audiometria tonal convencional e de altas frequências. Entretanto, alterações audiométricas não acompanhadas de sintomas não apresentam indicação de intervenção. É descrito que o auto-relato é relacionado a perdas auditivas moderadas, sendo necessária a comprovação audiométrica para estabelecer o diagnóstico. Considerando que a leishmaniose tegumentar americana é uma doença negligenciada, sendo distribuída nos segmentos mais pobres da população (Alvar et al., 2006; Werneck et al., 2011), e por isso mesmo com dificuldade de acesso a rede assistencial de saúde e conseqüentemente a



avaliação audiométrica seriada durante o tratamento, o auto-relato pode ser recomendado como método simples utilizável na rede de saúde para suspeitar de ototoxicidade moderada a grave em pacientes em tratamento com antimoniato de meglumina.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar os sintomas auditivos decorrentes da toxicidade coclear de pacientes com LTA e tratados com diferentes esquemas propostos de antimoniato de meglumina.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- a) Descrever e comparar as frequências de comprometimento auditivo nos pacientes com LTA tratados com diferentes doses de antimoniato de meglumina IM.
- b) Avaliar as características da ototoxicidade pelo antimoniato de meglumina, se existente, quanto a início, dose-dependência e reversibilidade.
- c) Avaliar a presença de outros fatores de risco associados à ototoxicidade pelo antimoniato de meglumina.

#### **4. ARTIGOS CIENTÍFICOS**

O estudo é composto de dois artigos científicos. No primeiro artigo foi relatado o caso de um paciente masculino de 78 anos com leishmaniose tegumentar americana, que apresentou um aumento importante dos limiares auditivos com zumbido e tontura rotatória grave durante o tratamento com antimoniato de meglumina, tendo os sintomas piorado até duas semanas após a interrupção do tratamento. No segundo artigo realizamos um estudo prospectivo e longitudinal em 80 pacientes com leishmaniose tegumentar americana, participantes de um ensaio clínico, e tratados com diferentes esquemas terapêuticos de antimoniato de meglumina, com objetivo de associar fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos à ocorrência de toxicidade auditiva nestes pacientes.

## Artigo 1 – PRIMEIRO RELATO DE OTOTOXICIDADE PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (FIRST REPORT ON OTOTOXICITY OF MEGLUMINE ANTIMONIATE)

Artigo submetido à Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo em 07/08/2013.

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo



### FIRST REPORT ON OTOTOXICITY OF MEGLUMINE ANTIMONIATE

Journal:	<i>Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo</i>
Manuscript ID:	RIMTSP-2013-0106.R1
Manuscript Type:	Case Report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Vaete-Rosalino, Cláudia; FIOCRUZ, LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES; UFRJ, DEPARTAMENTO DE OTORRINO E OFTALMOLOGIA Araújo Melo, Maria Helena Bezerra, Débora Barcelos, Renata Melo-Ferreira, Vanessa Torraca, Tania Martins, Ana Moreira, João Vargas, Mirian Braga, Frederico Salqueiro, Mariza Saheki, Mauricio Schubach, Armando
Keyword:	Mucocutaneous Leishmaniasis , Drug Toxicity, Meqlumine Antimoniate, Hearing Loss, Dizziness

SCHOLARONE<sup>®</sup>  
Manuscripts

**PRIMEIRO RELATO DE OTOTOXICIDADE PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA****FIRST REPORT ON OTOTOXICITY OF MEGLUMINE ANTIMONIATE**

Authors: Cláudia Maria Valete-Rosalino, MD, PhD\*, \*\*

Maria Helena Araujo-Melo MD, PhD\*, \*\*\*

Débora Cristina de Oliveira Bezerra Aud, MsC\*\*

Renata Oliveira de Barcelos Aud, MsC\*\*

Vanessa de Melo-Ferreira Aud \*, \*\*, \*\*\*\*

Tânia Salgado de Sousa Torraca MD, MsC\*, \*\*

Ana Cristina da Costa Martins MD, PhD\*

João Soares Moreira MD, PhD\*

Mirian Catherine Melgares Vargas MD, MsC\*

Frederico Pereira Bom Braga MD, MsC\*

Mariza de Matos Salgueiro MD\*

Maurício Naoto Saheki MD\*

Armando Oliveira Schubach MD, PhD\*, \*\*\*\*\*

\* Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (IPEC-FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil.

\*\* Departamento de Otorrino e Oftalmologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

\*\*\* Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.

\*\*\*\* Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) – Bolsista de iniciação científica, Rio de Janeiro, Brasil.

\*\*\*\*\* Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

**TÍTULO CURTO: OTOTOXICIDADE PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA****SHORT TITLE: OTOTOXICITY OF MEGLUMINE ANTIMONIATE**

Word count of the manuscript text: 2141

**Name and address for correspondence**

**Full address:** Cláudia Maria Valeta-Rosalino, Av. Brasil 4365, CEP 21040-360, Rio de Janeiro, Brasil.  
Tel: 55+21 38659541. E-mail: claudia.valeta@ipecc.fiocruz.br

**Palavras Chave:** Leishmaniose Mucocutânea; Toxicidade medicamentosa; Antimoniato de Meglumina; Perda Auditiva; Zumbido; Tontura.

**Keywords:** Mucocutaneous Leishmaniasis; Drug Toxicity; Meglumine Antimoniate; Hearing Loss; Tinnitus; Dizziness.

**Resumo**

**Introdução:** Antimoniais Pentavalentes são os fármacos de primeira escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar. Dados de ototoxicidade relacionados a tais fármacos são escassos na literatura, o que nos levou a desenvolver um estudo de funções cócleo-vestibulares. **Relato de Caso:** Nós relatamos um caso de um paciente masculino de 78 anos com leishmaniose tegumentar, que apresentou um aumento significativo dos limiares auditivos com zumbido e tontura rotatória grave durante o tratamento com antimoniato de meglumina. Os sintomas pioraram até duas semanas após a interrupção do tratamento. **Conclusão:** Tontura e zumbido já tinham sido associados ao antimoniato de meglumina. Entretanto, este é o primeiro caso bem documentado de toxicidade cócleo-vestibular relacionado ao antimoniato de meglumina.

**Abstract**

**Introduction:** Pentavalent antimonials are the first drug of choice in the treatment of tegumentary leishmaniasis. Data on ototoxicity related with such drugs is scarcely available in literature, leading us to develop a study on cochleovestibular functions. **Case Report:** We report a case of a tegumentary leishmaniasis patient, 78-year-old man, who presented a substantial increase in auditory threshold with tinnitus and severe rotatory dizziness during the treatment with meglumine antimoniate. These symptoms worsened until two weeks after treatment was interrupted. **Conclusion:** Dizziness and tinnitus had already been related to meglumine antimoniate. However, this is the first well documented case of cochlear-vestibular toxicity related to meglumine antimoniate.

### Introduction

Pentavalent antimonials are still the first drug of choice in the treatment of tegumentary leishmaniasis (TL), although they can cause adverse reactions such as electrocardiographic, liver, pancreas and kidney function alterations<sup>18</sup>. Myalgia, arthralgia and fever are common and vestibular alterations such as dizziness are occasionally observed<sup>2,10</sup>. However, we could not find any well documented report on cochlear and vestibular toxicity caused by meglumine antimoniate.

The present case report of ototoxicity of meglumine antimoniate (MA) was diagnosed during an ongoing longitudinal study in patients with TL treated at IPEC-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. All patients were submitted to vestibular evaluation (Vectoelectronystagmography - VENG) and audiologic evaluation (conventional pure tone audiometry, distortion product otoacoustic emissions - DPOAE and tympanogram) before, during (every ten days) and up to three months after treatment discontinuation or normalization of alterations. During monitoring, patients were submitted to physical examination, blood biochemistry, complete blood count and ECG. The normal values of the laboratory tests were: glucose (70-110 mg/dL); urea (15-38 mg/dL); creatinine (0,6-1,3 mg/dL); amylase (25-115 mg/dL); lipase (114-286 mg/dL); (aspartate transaminase (AST) (15-37 U/L); alanine transaminase (ALT) (12-78 U/L); alkaline phosphatase (ALP) (50-136 U/L); gamma glutamyl transpeptidase (GGT) 15-85 U/L.

We considered ototoxicity the onset of dizziness and/or hearing loss (with an unilateral or bilateral audiometric threshold increase equal to or greater than 20 dB, at one or more frequencies, or a 10dB increase at two adjacent frequencies) during treatment with meglumine antimoniate<sup>1,5</sup>.

This study was submitted to and approved by the Research on Human Beings Ethics Committee of the Evandro Chagas Research Institute of the Oswaldo Cruz Foundation

1  
2  
3 (IPEC- FIOCRUZ), under the number 0055.0.009.000-07. The patient agreed to  
4 participate in the study and signed a free informed consent form.  
5  
6  
7  
8  
9

#### 10 Case report

11  
12 Seventy-eight year-old man, without previous skin lesions or skin scars consistent  
13 with tegumentary leishmaniasis (TL), evolved during the last year with volume increase  
14 in the nasal pyramid to the right side, nasal obstruction, epistaxis to manipulation of  
15 nasal cavities, crusting and occasional cacosmia. He also had 117 mg/dL glucose; 48  
16 mg/dL urea; 1.5 mg/dL creatinine; 78 mg/dL amylase; 22 U/L AST; 30 U/L ALT; 74  
17 U/L ALP. Systemic arterial hypertension treated with 25mg/day hydrochlorothiazide  
18 20mg/day nifedipine, 2mg/day doxazosin mesylate, besides 50 mg SOS sodium  
19 diclofenac due to chronic muscle pain. He reported bilateral hearing loss for the last  
20 seven years, but he denied tinnitus, dizziness, noise exposure or family history of  
21 auditory and/or vestibular symptoms. Otoscopy was normal and the endoscopic  
22 examination of the upper aero-digestive tract presented infiltration of the right nasal  
23 wing and the entire mucosa of the right nasal cavity, preventing progression of optics.  
24 There was also infiltration of the vestibular region, anterior nasal septum and head of  
25 the left inferior turbinate, with discrete crusts. Absence of mucosal lesions in the  
26 pharynx and larynx. Syphilis and fungal serologies were negative. TL serologies  
27 performed were: 1:40 indirect immunofluorescence technique and ELISA reactor. A  
28 nasal biopsy was performed. Fragment cultures were negative to *Leishmania*,  
29 mycobacteria and fungus. The histopathological examination revealed chronic  
30 granulomatous inflammation with necrosis. The immunohistochemistry with anti-  
31 *Leishmania* serum showed occasional amastigote forms and polymerase chain reaction  
32 was positive to *Leishmania*. A pre-treatment audiometric study showed mild to severe  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 sensorineural hearing loss, tritone mean at 500-1000-2000 Hz of 53dB and 62dB, in the  
4 right and left ear respectively. Additionally, he presented bilateral type A tympanogram  
5 and bilaterally absent distortion product otoacoustic emissions (DPOAE). Treatment  
6 with meglumine antimoniate (MA) (Glucantime® from Sanofi Aventis) was initiated at  
7 maximum daily dose of 3 ampoules (weight 72 kg; dose 16,9 mgSb<sup>+5</sup>/kg/day) for 30  
8 days.  
9

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16 On the twelfth day of treatment the patient returned with herpes zoster in the  
17 buttock (dermatome S1) and myalgia, and acyclovir cream, urea cream and 50 mg of  
18 sodium diclofenac if pain were prescribed. He was asymptomatic from the cochlea-  
19 vestibular point of view but presented 10 dB increase of the auditory threshold at 6 kHz  
20 and 15 dB increase at 8 kHz in the left ear (LE). On the twenty-sixth day treatment was  
21 discontinued due to cutaneous rash, scaling of lower limbs, difficulty for walking,  
22 arthralgia, myalgia, hand tremor, dry oral mucosa, anorexia and loss of weight of 3kg.  
23 He also presented frequent severe rotatory dizziness lasting some minutes without  
24 associated vagal symptoms, without worsening of hearing complaints previously  
25 reported. VENG was normal and the audiometry showed 20 dB increase at 6 KHz and  
26 25 dB increase at 8 KHz in LE. He also had 153 mg/dL glucose; 83 mg/dL urea; 322  
27 mg/dL amylase; 181 U/L AST; 174 U/L ALT; 112 U/L ALP; 175 U/L GGT) and QTc  
28 0,46. Sixteen days after treatment was discontinued he maintained rare non-rotatory  
29 dizziness, lasting seconds, without objective worsening of hearing complaints but with  
30 tinnitus, and he had fallen two days before. Pure tone audiometry presented severe  
31 worsening of LE auditory thresholds (10 dB increase at 250 Hz; 10 dB increase at 500  
32 Hz; 15 dB increase at 1 KHz; 25 dB increase at 2 KHz; 30 dB increase at 3 KHz; 15 dB  
33 increase at 6 KHz; and 45 dB increase at 8 KHz) and VENG was within the normal  
34 range although with reduction of more than 50% of the previous value of Angular  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Velocity of the Slow Component of Nystagmus in degrees per second (AVSC  $^{\circ}/s$ ) at 18°C. He had 118 mg/dL glucose; 30 mg/dL urea; 90 mg/dL amylase; 41 U/L AST; 71 U/L ALT; 155 U/L ALP; 128 U/L GGT) and QTc 0,33. Twenty-eight days after treatment interruption, he no longer had tinnitus and dizziness remained of mild intensity and lasting seconds, he walked adequately and myalgia and tremors had improved. Pure audiometry showed no more increments consistent with ototoxicity criterion. He had 110 mg/dL glucose; 1,4 mg/dL creatinine; 105 mg/dL amylase; 371 mg/dL lipase; 34 U/L AST; 43 U/L ALT; 115 U/L ALP; 80 U/L GGT) and QTc 0,33. As the patient still presented mucosa lesions 90 days after treatment interruption, he was successfully treated with 150mg/day (2.2mg/kg/day) liposomal amphotericin B, up to an accumulated dose of 1800mg, when it was discontinued due to serum creatinine value of 1,6 mg/dL, without worsening of the hearing and/or dizziness complaints. A year and four months later, he did not present worsening of hearing complaints when compared to the beginning of treatment with MA, neither tinnitus or dizziness, and the audiometry was not consistent with ototoxicity criterion and VENG was within the normal range, with AVSC in the LE at 18°C returning to values similar to the beginning of symptomatology. The DPOAE examination remained absent during the entire monitoring. Graphs 1 (Pure tone audiometry through air conduction of the left ear of a patient during monitoring, IPEC, FioCruz, Rio de Janeiro, 2011) and 2 (Variations of Angular Velocity of the Slow Component of Nystagmus in degrees per second (AVSC  $^{\circ}/s$ ) of the patient during monitoring - IPEC, FioCruz, Rio de Janeiro, 2011) show the variations in pure tone audiometry and of the angular velocity of the slow component of nystagmus during patient follow-up.

### Discussion

We reported the first well documented case on cochlear-vestibular toxicity related to MA diagnosed during a longitudinal study with patients with TL submitted to vestibular and auditory evaluation when under treatment with antimonials.

The patient had been using other drugs for a long term, without dizziness or tinnitus complaints, before beginning treatment with MA, thus we assumed that those drugs did not influence the development of such symptoms. This hypothesis is favored by the time factor, since the worsening of auditory thresholds, tinnitus and dizziness started after initiating MA treatment, following a reasonable time after drug administration, when the levels of this drug were well established in body fluids and tissues<sup>6</sup>, and it was confirmed because signs and symptoms improved when the treatment was discontinued, thus showing that a relationship between these adverse effects and MA is likely. Although infection has not responded to treatment with MA, we do not believe that the outcome of the infection may have had an influence on the MA ototoxicity, since the disease itself would not be capable of causing the sensorineural changes found in this patient. The success of treatment with pentavalent antimonials depends on the peak value reached in serum or the maintenance of a minimum inhibitory concentration in serum during most part of the time<sup>3</sup>. The finding that pentavalent antimonial is rapidly excreted in the urine, resulting in sub therapeutic serum levels in a few hours, led to the conclusion that the risk of cumulative toxicity is low and that intermittent therapeutic schemes are pharmacologically inconsistent<sup>3,6</sup>. However, *in vivo* evidences of meglumine antimoniate conversion from  $Sb^{5+}$  to  $Sb^{3+}$  and the accumulation of  $Sb^{3+}$  in the tissues suggest that  $Sb^{3+}$  production could be responsible for the sustained activity of the drug, both therapeutic and toxic. Just a small conversion of the  $Sb^{5+}$  drug seems to occur during the phase of rapid excretion,

1  
2  
3 however it is followed by a phase of slow excretion of a high proportion of  $Sb^{3+}$  with a  
4 half-life of more than 50 days<sup>6</sup>. This pharmacokinetic behavior could explain the  
5 worsening of the auditory thresholds and AVSC at 18°C alterations up to 28 days after  
6 discontinuing treatment. Additionally, the patient had mucosal leishmaniasis which  
7 requires a treatment of 30 days with MA. Therefore, ototoxicity could not have been as  
8 intense if he had cutaneous leishmaniasis which requires a shorter treatment time up to  
9 21 days.

10  
11  
12 However, the use of other ototoxic drugs may lead to more frequent cochlear-  
13 vestibular toxicity which, in this particular case, could have been enhanced by the use of  
14 doxazosin mesylate and hydrochlorothiazide, both potentially ototoxic<sup>11</sup>. Non-steroidal  
15 anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are related to reversible ototoxicity, with 1 to 3%  
16 incidence<sup>16</sup>. They can induce vestibular disorders, less frequent than auditory disorders,  
17 such as tinnitus and hearing loss. The effect is more metabolic than structural, usually  
18 reversible, and proportional to the plasma concentration of the toxic drug. However, the  
19 patient had been using this drug for the last seventeen years, sporadically, without  
20 reporting any audio vestibular symptom<sup>4,13,16</sup>.

21  
22  
23 Our study failed in not performing high frequency audiometry, since  
24 cochleotoxicity can occur, initially or solely, at the high frequency series from 9 to 20  
25 kHz. Thus, the use of audiometry at conventional frequencies only, could have hindered  
26 an earlier and/or bilateral alteration in this case study<sup>1</sup>. The role of effective monitoring  
27 of the cochlear function in early detection of ototoxicity of DPOAE has been reported,  
28 through drop of their responses<sup>17</sup>. In this patient, this assessment was hampered because  
29 the DPOAE were already absent at the beginning of treatment. However, the evolution  
30 of the reported case was documented through serial examinations<sup>15</sup>.

1  
2  
3 The occurrence of subclinical ototoxicity of some drugs<sup>1</sup> diagnosed by audiometry  
4 control has been described. To our knowledge, this is the first controlled case study of  
5 ototoxicity related to MA. This explains the fact that we could not find in literature  
6 references of hearing loss caused by this drug.  
7  
8  
9

10  
11 The most frequently reported adverse effects of pentavalent antimonials were  
12 musculoskeletal pain, gastrointestinal disturbances, mild to moderate headache,  
13 electrocardiographic QTc interval prolongation, mild to moderate increase in liver and  
14 pancreatic enzymes and significant suppression of mean lymphocyte and platelet  
15 counts<sup>9,19</sup>. However, cochlear-vestibular toxicity are not frequently reported. Tinnitus  
16 and dizziness had already been reported during ML treatment with tartar emetic<sup>8</sup>.  
17 Considering a recent report that Sb3+ levels represent more than 30% of total Sb  
18 concentrations in Glucantime® we can suppose that Glucantime® may not be so different  
19 from trivalent antimonial tartar emetic and that Sb3+ may account for its ototoxicity<sup>14</sup>.  
20 The patient studied in the present case was a senior, male, and presented renal, hepatic  
21 and pancreatic toxicity. Dizziness associated to the use of meglumine antimoniate has  
22 already been reported regarding females, aged 60 years or more and related to  
23 pancreatic toxicity<sup>2</sup>. Because of its toxicity, meglumine antimoniate should be used with  
24 caution in patients older than 60 years<sup>7</sup>.  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42

43 As for vestibular toxicity, the most common finding is hyporeflex or simply normal  
44 reflex associated to vestibular complaints of the patient. Besides, it has been described  
45 that a reduction of 50% or more of the vestibular system, in at least one ear, indicates  
46 vestibular toxicity<sup>12</sup>. Although all the examinations of the present case presented AVSC  
47 at 18° C within normal reflex values, it is evident that a reduction of more than 50% of  
48 this value occurred from the beginning of symptoms to 16 days after treatment, and that,  
49 a year later, the patient being asymptomatic, there was a return to values similar to the  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 beginning of symptoms. Unfortunately, we do not have values before treatment to  
4 compare. Apparently tinnitus and dizziness are not related, since time of maximum  
5  
6  
7 tinnitus alteration did not correspond to that of maximum dizziness.  
8

9  
10 At the end of the ongoing longitudinal study, we intend to clarify some aspects  
11 related to the ototoxicity of meglumine antimoniate such as: dose dependence, relation  
12  
13 with treatment duration, reversibility or not, besides the associated risk factors.  
14  
15  
16

#### 17 18 19 Acknowledgments

20  
21 The authors would like to thank Maria Inês Fernandes Pimentel and Érica Camargo  
22  
23 de Vasconcelos.  
24

25  
26 This study had the financial support of FAPERJ and CNPQ, to buy the audio-  
27  
28 vestibulometry equipment and in the form of scholarships of scientific initiation and PQ  
29  
30 CNPq and FAPERJ Our State Scientist, master, doctors etc.  
31

32  
33 The authors state no conflict of interest.  
34

35  
36 Cláudia Maria Valete-Rosalino has full access to all the data in the study and takes  
37  
38 responsibility for the integrity of the data.  
39  
40

#### 41 42 Reference list

- 43  
44 1- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA).  
45  
46 Guidelines for the management of audiologic individualism cochleotoxic receiving drug  
47  
48 therapy. *ASHA*. Mar 1994; 36: 11-19.  
49  
50  
51 2- Araujo-Melo, MH, Meneses, AM, Schubach, AO, Moreira, JS, Conceição-Silva, F,  
52  
53 Salgueiro, MM, Pimentel, MI F, Araújo-Silva, M, Oliveira, RVC, Carmo, C N, Valete-  
54  
55 Rosalino, CM. Associated risk factors to dizziness during treatment for mucosal  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

leishmaniasis with meglumine antimoniate: a 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil (English). *J Laryngol Otol.* 2010; 124: 1056 -60.

3- Chulay JD, Fleckenstein G, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82: 69-72.

4- Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs.* Fourteenth edition, Netherlands, Amsterdam: Elsevier; 2000.

5- Lima, MLLT. Tese. Treatment to tuberculosis with streptomycin: profile auditory and vestibular. *Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, 2003;* p. 105.

6- Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Anal Bioanal Chem.* 2002; 372: 495-502.

7- Mosimann, V; Neumayr, A; Hartz, C; Blum, JA. Cutaneous leishmaniasis in Switzerland: first experience with species-specific treatment. *Infection,* 2013; 41: 1177-82.

8- Nery-Guimarães, F. Estudo de um foco de Leishmaniose mucocutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. 1955; 53 (1): 1-11.

9- Oliveira, LF; Schubach, AO; Martins, MM; Passos, SL; Oliveira, RV; Marzochi, MC; Andrade, CA. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica,* 2011; 118: 87-96.

10- Passos VM; Barreto SM; Romanha AJ; Krettli AU; Volpini AC; Gontijo CM; Falcão AL; Lima-Costa MF. Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of

- 1  
2  
3 Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prognosis features (1989-1995).  
4  
5 *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34 (1):5-12.  
6  
7 11- Picon, PD; Della Giustina, ML; Rizzon, CFC; Bassanesi, SL; Zanardo, AP;  
8 Michalczuk, MT; Dei Ricardi, LR. Results of tuberculosis treatment with streptomycin,  
9 isoniazid, and ethambutol (scheme SHM). *J Pneumol*, 2002; 28 (4): 187-192.  
10  
11 12- Proctor, LR; Glackin RN; Smith CR et al. A test battery for detection of vestibular  
12 toxicity in man. In: Lerner, SA; Matz GJ; Hawkins JE Jr. Aminoglycoside ototoxicity.  
13 Boston Little Brow 1981. In Costa, Sady Selaimen da Otorrinolaringologia: principios e  
14 prática, 1994.  
15  
16 13- Rascol O, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc J. Antivertigo  
17 medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. *Drugs* 1995; 50 (5):  
18 777-91.  
19  
20 14- Salatin, P & Frézard, F. Unexpectedly high levels of antimony (III) in the  
21 pentavalent antimonial drug Glucantime: insights from a new voltammetric approach.  
22 *Anal Bioanal Chem*, 2013; 405 (15): 5201-14.  
23  
24 15- Santos, CF et al. Clinical aspects of ototoxicity of aminoglycosides. *Acta ORL*  
25 *(Online)*. 2000; 19 (3): 160-164.  
26  
27 16- Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced  
28 tinnitus and other hearing disorders. *Drug Safety*, 1996; 14 (3): 198-212.  
29  
30 17- Vallejo, JC; Silva, MN; Oliveira, JAA; Carneiro, JJ; Rocha, LSO; Figueiredo, JFC;  
31 Chiosi, MFV. Ototoxicity early detection using distortion product otoacoustic  
32 emissions. *Braz J Otorhinolaryngol* 2001; 67 (6): 845-51.  
33  
34 18- Vasconcellos, ECF, Schubach, AO, Valete-Rosalino, CM, Coutinho, RS,  
35 Conceição-Silva, F, Salgueiro, MM, Lyra, MR, Moreira, JS, Azeredo-Coutinho, RB,  
36 Pimentel, MIF, Mortari, SR, Madeira, MF, Quintella, LP, Baptista, C, Marzochi, MCA.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



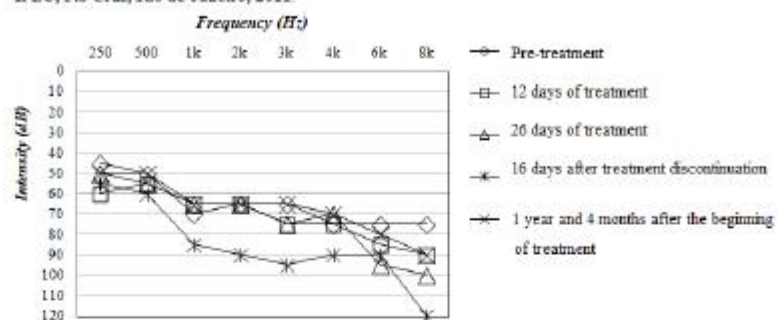
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

American Tegumentary leishmaniasis in the elderly: Treated 44 cases with an intermittent low dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Ger Soc.* 2010; 58:614-616.

19- Wise, ES; Armstrong, MS; Watson, J; Lockwood, DN. Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis. *Plos Negl Trop Dis* 2012; 6 (6) e1688: 1-8.

Review Only

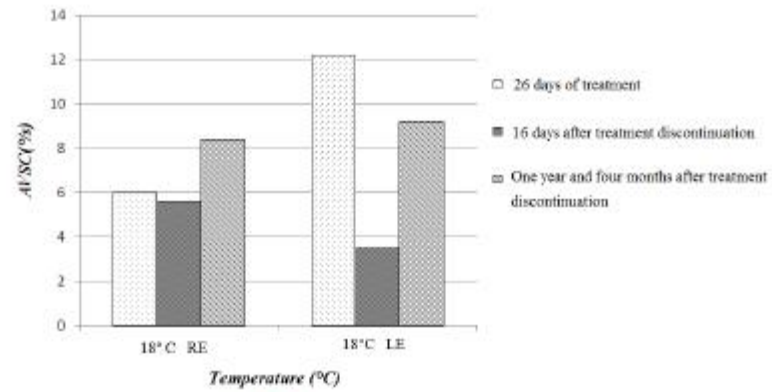
Graph 1 – Pure tone audiometry through air conduction of the left ear of a patient during monitoring, IPEC, Fio Cruz, Rio de Janeiro, 2011.



JT Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Graph 2 – Variations of Angular Velocity of the Slow Component of Nystagmus in degrees per second (AVSC %/s) of the patient during monitoring - IPEC, FioCruz, Rio de Janeiro, 2011. RE- Right Ear/ LE- Left Ear.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Artigo 2 - Toxicidade auditiva em pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana Tratados com Antimoniato de Meglumina.

Artigo submetido a Revista Plos One em 04/02/2014.

### PLOS ONE

#### Auditory toxicity in american tegumentary leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Article Type:</b>	Research Article
<b>Full Title:</b>	Auditory toxicity in american tegumentary leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate
<b>Short Title:</b>	Resulting auditory toxicity of meglumine antimoniate
<b>Corresponding Author:</b>	CLÁUDIA MARIA VALETE-ROSALINO, PhD IPEC - FIOCRUZ RIO DE JANEIRO, BRAZIL
<b>Keywords:</b>	American Tegumentary Leishmaniasis; Hearing loss; Tinnitus; Antimony; Toxicity
<b>Abstract:</b>	<p>Introduction: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) treatment is based on pentavalent antimonials (Sb5+) since 1945, but these drugs have been associated to several adverse effects. Tinnitus and dizziness during treatment with tartar emetic and meglumine antimoniate (MA) have already been reported. The objective of the present study was to investigate the occurrence of clinic auditory toxicity in ATL patients being treated with MA and to associate it with socio-demographic, clinical and therapeutic factors. Methods: A prospective and longitudinal study was conducted with 76 ATL patients treated with different MA schemes. The presence of auditory toxicity was determined by hearing loss or tinnitus complains after beginning clinical treatment and confirmed by tone audiometry. The association between hearing loss or tinnitus and several factors was verified by Pearson's chi-squared, Fisher's exact and Mann-Whitney statistical tests to a significance level of 5%. Results: Auditory toxicity, reversible in 91.7% cases, was observed in 31.6% of 76 patients. Reports of hearing loss and tinnitus before starting treatment, hearing loss measured by tritone mean in tone audiometry and the presence of arterial high blood pressure were significantly associated to auditory toxicity (<math>p &lt; 0.05</math>). Auditory toxicity was not associated to different doses or types of treatment (<math>p &gt; 0.05</math>). Conclusion: We observed that MA-induced symptomatic auditory toxicity occurs during treatment of ATL patients, regardless the dose and that it is usually reversible. Self-reporting proved to be a useful tool for the detection of auditory toxicity caused by MA during ATL treatment, and thus its use can be recommended in health units with scarce diagnosis resources. Patients with previous cochlear damage and/or in the use of antihypertensive drugs should be monitored due to higher probability of developing cochlear toxicity.</p>
<b>Order of Authors:</b>	Tania Torraca Renata Oliveira Debora Bezerra Nayany Leite Raquel Oliveira Maria Helena Araújo-Melo João Moreira Maria Inês Pimentel Érica Vasconcellos Marcelo Lyra Mariza Salgueiro Maurício Saheki Marco Antônio Lima

**TITLE:** Auditory toxicity in american tegumentary leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate

**SHORT RUNNING TITLE:** Resulting auditory toxicity of meglumine antimoniate

**AUTORES:** Tania Salgado de Sousa Torraca<sup>1</sup>, Renata de Barcelos Oliveira<sup>2</sup>, Débora de Oliveira Bezerra<sup>3</sup>, Nayanay K. Leite<sup>4</sup>, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira<sup>5</sup>, Maria Helena Araújo-Melo<sup>6</sup>, João Soares Moreira<sup>7</sup>, Maria Inês Fernandes Pimentel<sup>8</sup>, Érica de Camargo Ferreira Vasconcellos<sup>9</sup>, Marcelo Rosandiski Lyra<sup>10</sup>, Mariza Mattos Salgueiro<sup>11</sup>, Maurício Naoto Saheki<sup>12</sup>, Marco Antônio de Melo Tavares de Lima<sup>13</sup>, Armando de Oliveira Schubach<sup>14</sup>, Cláudia Maria Valete-Rosalino<sup>15</sup>.

1. Physician, Otorhinolaryngologist, Doctor's course, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation. Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
2. Audiologist, Doctor's course, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
3. Audiologist, Doctor's course, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro –RJ, Brazil
4. Fellowship, Federal University of Rio de Janeiro- Rio de Janeiro –RJ, Brazil
5. Epidemiologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro –RJ, Brazil
6. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Department of Otorhinolaryngology, Federal University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro-RJ, Brazil

7. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
8. Physician, Dermatologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
9. Physician, Dermatologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
10. Physician, Dermatologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
11. Physician, Infection Disease, Master, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
12. Physician, Infection Disease, Master, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
13. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil
14. Physician, Infectologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Productivity fellowship holder of the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPQ) and scientist at Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ)
15. Physician, Otorhinolaryngologist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation. Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Young scientist fellowship holder of

the Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of the state of  
Rio de Janeiro.

Cláudia Maria Valete-Rosalino – [claudia.valete@ipeccfocruz.br](mailto:claudia.valete@ipeccfocruz.br)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Laboratório de 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 based on pentavalent antimonials ( $Sb^{5+}$ ) since 1945, but these drugs have been associated to several adverse effects. Tinnitus and dizziness during treatment with tartar emetic and meglumine antimoniate (MA) have already been reported. The objective of the present study was to investigate the occurrence of clinic auditory toxicity in ATL patients being treated with MA and to associate it with socio-demographic, clinical and therapeutic factors. **Methods:** A prospective and longitudinal study was conducted with 76 ATL patients treated with different MA schemes. The presence of auditory toxicity was determined by hearing loss or tinnitus complains after beginning clinical treatment and confirmed by tone audiometry. The association between hearing loss or tinnitus and several factors was verified by Pearson's chi-squared, Fisher's exact and Mann-Whitney statistical tests to a significance level of 5%. **Results:** Auditory toxicity, reversible in 91.7% cases, was observed in 31.6% of 76 patients. Reports of hearing loss and tinnitus before starting treatment, hearing loss measured by tritone mean in tone audiometry and the presence of arterial high blood pressure were significantly associated to auditory toxicity ( $p < 0.05$ ). Auditory toxicity was not associated to different doses or types of treatment ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** We observed that MA-induced symptomatic auditory toxicity occurs during treatment of ATL patients, regardless the dose and that it is

usually reversible. Self-reporting proved to be a useful tool for the detection of auditory toxicity caused by MA during ATL treatment, and thus its use can be recommended in health units with scarce diagnosis resources. Patients with previous cochlear damage and/or in the use of antihypertensive drugs should be monitored due to higher probability of developing cochlear toxicity.

### **Keywords**

American Tegumentary Leishmaniasis; Hearing loss; Tinnitus; Antimony; 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 and mucous membranes (1).

Meglumine antimoniate (MA) (Glucantime®) was developed in 1945 and has been the base of ATL treatment, particularly in Brazil (2,3). The World Health Organization (WHO) recommends ATL treatment with 20 mg  $Sb^{5+}$ /Kg/day during 20 days for cutaneous leishmaniasis (CL) and during 30 days for mucosal leishmaniasis (ML) with no limits for maximum dose (4). The Brazilian Ministry of Health recommends the same dose of 20 mg  $Sb^{5+}$ /Kg/day, but limited to a maximum daily dose of 1.215 mg  $Sb^{5+}$ , which is equivalent to 3 MA vials (1). However, this drug tolerance and toxicity are still under discussion (5).

In Rio de Janeiro, ATL has been successfully and with low toxicity treated with 5 mg  $Sb^{5+}$ /Kg/day meglumine antimoniate (MA). CL is treated during 30 days and ML until lesion healing, with a maximum of 120 doses (6,7,8).

A variety of drugs can cause temporary or permanent alterations of the auditory and/or vestibular function, defined as drug ototoxicity (9). The use of ototoxic drugs is wide and not always the possibility of an alteration of the auditory function is evaluated in clinical practice (10). Clinically the patient may present unilateral or bilateral signs or symptoms related with cochlear lesion,



such as hearing loss, tinnitus and aural fullness in addition to imbalance, vertigo and neurovegetative manifestations related to the vestibular function (11).

Tinnitus and dizziness during ML treatment with tartar emetic were already reported (12). Dizziness during MA use was already associated to women aged above 60 years and to hyperlipidemia (13). Recently we reported the first proven case of cochleovestibular ototoxicity in an elderly ML patient being treated with 20 mg  $\text{Sb}^{5+}$  / Kg / day MA (in the press). However, we have not found a single study that systematically assesses MA ototoxicity during ATL treatment.

The gold standard test for cochlear toxicity diagnosis is conventional and high frequency tone audiometry. It has been described that self-reporting is related to moderate hearing losses and that audiometric evidence is needed for establishing the diagnosis (14, 15, 16). ATL is a neglected disease, distributed among the poorest segments of the population (17, 18), with limited access to health care systems and hence to serial audiometric evaluation during treatment. Self-reporting could be a simple method usable in the health system to raise the suspicion of moderate to severe ototoxicity, requiring intervention in patients under treatment with MA.

The objective of the present study was to describe the occurrence of factors associated to ototoxicity in ATL patients treated with MA.

## **METHODS**

A prospective and longitudinal study was conducted in patients with parasitological diagnosis of ATL, by one or more methods (direct examination – scraping or imprint, histopathology, culture, immunohistochemistry or Polymerase Chain Reaction), aged above 13 years and been treated with MA parenterally administered (IM). All the patients were from a previous randomized, blind clinical trial conducted between 2008 and 2013. The project was approved by the Ethics Committee of the Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC) and all the patients agreed to participate in this study and signed a free informed consent form.

Initially 80 patients were selected, but four were excluded because they did not maintain monitoring through the specific research questionnaire. 59 CL patients were included, 14 in group A – treated with 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 20 consecutive days and 15 patients in each of the following groups: B – treated with 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day in two 10-day series interspersed by 10-day intervals; C – treated with 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day during 30 consecutive days; and D - 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day in three 10-days series interspersed by 10-day intervals. 17 ML patients were also included with 9 patients in group E (treated with 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day during 30 consecutive days) and 8 patients in group F (treated with 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day continuously until epithelialization and disappearance of the mucosal infiltration in a maximum of 120 days). The maximum limit of 3 vials (1.215mg Sb<sup>5+</sup>) per day recommended by the MH (MH, 2010) was taken into consideration for the patients who used 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day doses.

Before treatment, patients answered a questionnaire on their complaints and auditory history and underwent otoscopy, conventional tone audiometry, speech, high frequency and immittance audiometry. Additionally, during treatment and within one month after the end of treatment they were asked about the presence of hearing loss and tinnitus. The presence of auditory toxicity was defined as the emergence or worsening of hearing loss and/or tinnitus symptoms during monitoring and confirmed by audiometry according to the American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) criteria (19).

Data was analyzed with the help of Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA), version 16.0 statistical program. Proportions were calculated for the categorical variables (gender; leishmaniasis type; pre-treatment report of auditory alterations; exposure to occupational noise; family history of auditory alterations; hypertension; diabetes mellitus; otoscopy; tritone mean (TTM); auditory discrimination; Metz recruitment; types of tympanogram, treatment scheme). The normality of the continuous variables was rejected by the Shapiro-Wilk test, indicating the use of methods of non-parametric procedures. The median and the interquartile range (IIQ) were employed in the description of the continuous variables. The association between the categorical variables and the groups with and without auditory toxicity was obtained by the Pearson's chi-squared test and the

Fisher's exact test in the case of expected counts  $<5$ . The difference between the medians of the continuous variables was verified by the Mann-Whitney non-parametric test. The significance level used in the statistical tests was 5%.

## RESULTS

Of the 76 patients included, 73.7 were men and the median age was 43.50 years (IIQ: 26.25-56.50). Twenty two (29.7%) were hypertensive and five (6.7%) had diabetes.

In the pre-treatment evaluation, 14 (19.2%) complained of hearing loss and 14 (19.2%) of tinnitus; 25 (33.8%) reported exposure to occupational noise, 9 (12.2%) mentioned family history of hearing loss and 5 (6.8%) family history of tinnitus. During the otoscopic examination, 93.2% did not present alterations. In the auditory evaluation 39/64 (60.9%) had altered TTM, 43/49 (87.8%) had normal speech discrimination, 17/50 (34%) presence of Metz recruitment and 39/59 (66.1%) normal tympanogram.

The treatment median daily dose was 8.76mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/day (IIQ: 5.0-17.26) and the median total dose was 20533.50mg  $\text{Sb}^{5+}$  (IIQ: 11.572,50-24.300).

During monitoring of the groups up to one month after the end of treatment, we observed auditory toxicity, confirmed by audiometry in 24 (31.6%) patients. Of these, 20 had tinnitus; six reported hearing loss with two of them reporting both symptoms. 91.7% patients showed reversibility (two of them only within the first month after the end of treatment).

The comparison of the socio-demographic, clinic, audiometric and therapeutic characteristics of the patients with and without auditory toxicity is shown in table 1. We observed that those with auditory toxicity presented at least 20% more reports of previous hearing loss and tinnitus, blood high pressure and TTM alteration than the group without auditory toxicity ( $p < 0.05$ ).

There was no statistically significant difference ( $p = 0.12$ ,  $p = 0.35$  and  $p = 0.99$ , respectively) of the age and daily and total  $\text{Sb}^{5+}$  dose medians between the groups with and without auditory toxicity.

## DISCUSSION

In this study we observed clinical auditory toxicity caused by the use of MA in 31.6% ATL patients.

Patient distribution was similar to previously described in Brazil, with predominance of men and aged more than ten years (1). We did not observe association between gender and clinic auditory toxicity, although a higher risk of dizziness related to women under MA treatment has been reported (13). Likewise, even if the median age among patients with clinic auditory toxicity was higher than 7.5 years, we did not observe association between those two variables, although it has been reported that older patients, particularly above 60 years are more susceptible to cochlear damage by drugs (20, 21, 22 ).

Although we have not found association between exposure to occupational noise and clinic auditory toxicity, this was more frequent in patients with ototoxicity in agreement with previous studies that describe occupational noise as an aggravating factor of auditory alterations by ototoxic drugs (19, 20). Similarly, the family histories of hearing loss and tinnitus were not associated with ototoxicity, although it has been reported that familiar predisposition is important for ototoxic effects (23). Additionally, we could not find association between the presence of diabetes mellitus and symptomatic cochlear toxicity. However, the association between hypertension and cochlear toxicity that we found may have been caused by the concomitant use of other drugs, since some antihypertensive drugs are potentially ototoxic (24).

We could observe that clinic auditory toxicity was more frequent in patients with previous hearing loss, observed both by hearing loss or tinnitus complaint previous to treatment and the alteration of the tritone mean in tone audiometry. It was described that the affection of the inner ear is also a risk factor for ototoxicity (25).

Although we did not observe association between MA daily and total doses and auditory toxicity, we observed that the median daily dose of 5mg  $Sb^{5+}$ /kg/day and the median total dose of 3300 mg  $Sb^{5+}$  were greater in the group that presented ototoxicity. According to WHO causality classification (26), a clinical or laboratorial adverse effect has a definite cause/effect

relationship when it occurs in a plausible period of time in relation to drug administration and cannot be explained by a base disease, or by other drugs or even chemical substances. Additionally, it may regress after discontinuation of the drug. In the present study, auditory toxicity caused by MA was considered definite, because the symptoms occurred after drug administration and was not explained by ATL or the use of other drugs and most cases regressed within 30 days after treatment interruption.

Sub-clinic auditory toxicity can only be explained from audiometric evaluation. Auditory symptoms are associated with higher toxicity grades and hence with more pronounced audiometric losses (27). However, although audiometry is the gold standard test for hearing loss evaluation (19), it is not always available in the basic healthcare network, mainly for ototoxicity monitoring. Thus, although subject to misinterpretation of the symptoms referred by the patients, the self-report when questioned by a healthcare professional, proved to be a useful and easily applied monitoring method for ATL patients undergoing treatment with MA.

## CONCLUSION

We observed that symptomatic auditory toxicity by MA occurred during treatment of ATL patients, regardless dose, and it was mostly reversible. In addition to proving that self-report is a useful tool in the detection of auditory toxicity of MA during ATL treatment, and thus can be used in health units with scarce diagnosis resources, we suggest that patients with previous cochlear damage or using antihypertensive drugs be monitored due to their higher probability of developing cochlear toxicity.

**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.

## REFERENCES

1. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde (2010). *Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana*, Brasília.
2. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD (1990). Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med* 113: 934-940.
3. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF (1992) Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 165: 528-534.
4. World Health Organization (2010) Technical Report Series 949, Control of the Leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization. xii-xiii, 1-186.
5. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, et al. (2007) Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 7: 581-596.
6. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, et al. (2000) Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42: 321-325.
7. Schubach Ade O, Marzochi KB, Moreira JS, Schubach TM, Araujo ML, et al. (2005) Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop* 38: 213-217.

8. Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, et al. (2010) American tegumentary leishmaniasis in the elderly: 44 cases treated with an intermittent low dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriat Soc* ; 58:614-616.
9. Kasse CA, Hyppolito MA, Cruz OLM , Oliveira JAA. Ototoxicidade e otoproteção (2008). *Revista Brasileira de Medicina*. pg 105 A 115.
10. Hyppolito MA, Oliveira JAA, Lessa RM, Rossato M (2005). Otoproteção da amifostina aos efeitos ototóxicos da cisplatina: estudo em cobaias albinas por emissões otoacústicas produtos de distorção e microscopia eletrônica de varredura. *Rev Bras. Otorrinolaringologia* 71(3):268-73.
11. Oliveira, J. A. A. (1994) Fisiologia clinica da audição . In: Costa, S. L.; Cruz, O. L. M.; Oliveira, J. A. A. (eds.)- Otorrinolaringologia. Princípios e Pratica. Porto Alegre, Artes Medicas, p. 51-65.
12. Nery-Guimarães, F. (1955)Estudo de um foco de Leishmaniose muco-cutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]; 53 (1): 1-11.
13. Araujo-Melo MH; Meneses AM; Schubach AO, et al. (2010) Risk factors associated to dizziness during treatment for mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: a 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil (ingles). *J Laryngol Otol* p.1056-1060.
14. Pinzan-Faria VM; Iorio MCM. (2004) Sensibilidade auditiva e autopercepção do handicap: um estudo em idosos. *Distúrbios da Comunicação*, São Paulo, 16 (3): 289-299.

15. Calviti, KCFK ; Pereira LD. (2009) Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da queixa auditiva comparados com diferentes médias audiométricas. *Braz J Otorhinolaryngol*; 75 (6): 794-800.
16. Liberman PHP; Golfi-Gomes MVS; Sculttz C; Lopes LF. (2012) 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* 16 (1): 26-31.
17. Alvar J; Yactayo S; Bern C. (2006). Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 22(12), 552–557.
18. Werneck GL; Hasselmann MH; Gouvêa TG, (2011). Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva* 16 (1).
19. American speech-language-hearing association (ASHA).(1994) Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. ASHA, v.36, p. 11-19.
20. Santos CF et al. (2000) Aspectos clínicos da ototoxicidade dos aminoglicosídeos. *Acta Awho*, v.19, n.3, p.160-164.
21. Borges GC, Borges RHM. Baraúna GN, Lopes Filho O. (2001) Ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças. Estudo Retrospectivo. *Rev Bras de Otorrino* Vol. 67 / Edição 3 / Período: Maio - Junho.
22. Lima, MLT. (2003) Tratamento para tuberculose com estreptomicina: perfil auditivo e vestibular – Recife.115 p.: il., tabs.



23. Silva MLG, Munhoz MSL, Ganança MM & Caovilla HH. (2000) Ototoxicoses. In: Quadros clínicos mais comuns. Vol. III. Cap. 14. Série Otoneurológica. São Paulo: Ateneu, p. 119-130.
24. Picon, PD; Della Giustina, ML; Rizzon CFC; Bassanesi SL; Zanardo AP; Michalczuk MT; Dei Ricardi LR. (2002) Results of tuberculosis treatment with streptomycin, isoniazid, and ethambutol (scheme SHM). *J Pneumol*, 28 (4): 187-192.
25. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. (1996) Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Safety* ; 14 (3): 198-212.
26. Organização Mundial da Saúde (OMS) (2005) Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacologia. Brasília.
27. DAIDS Table. (December, 2004; clarification August 2009). "Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events." Version 1.0. Available 07/18, 2012, from <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/>.

**TABLE 1.** Comparison of socio-demographic, clinic, audiometric and therapeutic characteristics of 76 patients with American Tegumentary Leishmaniasis with and without auditory toxicity, with *p* value, IPEC-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2013.

VARIABLES	CATEGORIES	AUDITORY TOXICITY				<i>p</i> -value
		YES (N=24)		NO (N=52)		
		n	%	n	%	
Gender	Female	6	25.0	14	26.9	0.860
	Male	18	75.0	38	73.1	
Clinical manifestation	Mucous	6	25.0	11	21.2	0.708
	Cutaneous	18	75.0	41	78.8	
Report of hearing loss previous to treatment	Yes	9	37.5	5	10.2	<b>0.005</b>
	No	15	62.5	44	89.8	
Report of tinnitus previous to treatment	Yes	8	34.8	6	12.0	<b>0.022</b>
	No	15	65.2	44	88.0	
Exposure to occupational noise	Yes	11	45.8	14	28.0	0.129
	No	13	54.2	36	72.0	
Family history of hearing loss	Yes	4	16.7	5	10.0	0.460
	No	20	83.3	45	90.0	
Family history of tinnitus	Yes	2	8.3	3	6.0	0.657
	No	22	91.7	47	94.0	
Hypertension	Yes	11	45.8	11	22.0	<b>0.036</b>
	No	13	54.2	39	78.0	
Diabetes Mellitus	Yes	3	12.5	2	3.9	0.319
	No	21	87.5	49	96.1	
Otoscopy	Normal	22	91.7	47	94.0	0.657
	Anomalous	2	8.3	3	6.0	
Tritone mean	Anomalous	10	62.5	15	31.2	<b>0.027</b>
	Normal	6	37.5	33	68.8	
Auditory discrimination	Anomalous	3	23.1	3	8.3	0.321
	Normal	10	76.9	33	91.7	
Metz recruitment	Presence	6	54.5	11	28.2	0.151
	Absence	5	45.5	28	71.8	
Tympanogram	Normal	13	61.9	26	68.4	0.613
	Anomalous	8	38.1	12	31.6	
Meglumine Antimoniate dose	20mg Sb5+/kg/day	13	54.2	25	48.1	0.622
	5mg Sb5+/kg/day	11	45.8	27	51.9	
Treatment	Continuous	12	50.0	34	65.4	0.202
	Intermittent	12	50.0	18	34.6	

Bold: *p* - values < 0.05

## 5. CONCLUSÕES

Observamos que a toxicidade auditiva sintomática é um efeito adverso com relação causa/efeito definida em relação ao AM no tratamento de pacientes com LTA, independente da dose utilizada, sendo na maioria reversível até 30 dias após a interrupção do tratamento, e estando associada a danos cocleares prévios e provavelmente ao uso concomitante de anti-hipertensivos. Adicionalmente, o surgimento ou mesmo a piora dos sintomas após a interrupção do tratamento, poderiam ser explicados pelo fato do AM ser um fármaco de depósito.

O auto-relato foi uma ferramenta útil na detecção da toxicidade auditiva do AM no tratamento da LTA, podendo ser recomendado na monitorização dos efeitos adversos relacionados a este medicamento mesmo em unidades de saúde com baixos recursos diagnósticos

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al Jaser M, el-Yazigi A, Croft SL 1995. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharmaceutical Research* 12: 113-116.

Almeida, EOC; Umeoka, WG; Viera RC; Moraes IF . Estudo audiometrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev.Bras.Otorrinolaringol.vol.74 no.3 SãoPaulo May/June2008*

Alvar, J., Yactayo, S., Bern, C., 2006. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 22(12), 552–557.

Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M 1998. [Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate]. *Ann Dermatol Venereol* 125: 492-495.

Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica* 105 (2008) 1–9.

American speech-language-hearing association (ASHA). Guidelines for the audiologic management of individualis receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA*, v.36, p. 11-19,Mar,1994.

Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, Noriega I, Ugarte H, Dedet JP 1992. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 31-33.

Araújo-Melo MH, Mendes AM, Shubach AO, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Pimentel MIF, Araújo-Silva M, Oliveira RVC, Carmo CN, Valet-Rosalino CM 2010. Risks factors associated with dizziness during tretement of mucosal leishmmaniasis with Meglumine Antimoniate: 16 year retrospective studies of cases from RJ, Brazil. *Journal of Laryngology and Otology*, v 124, p 1056-1060, 2010.

Aronson NE, Wortmann GN, Johnson SC, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Sodium Stibogluconate in the Treatment of Leishmaniasis: Recent US Military Experience. *Clin Infect Dis.* (1998) 27 (6): 1457-1464

Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884 (1): 1-14.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC 2002. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 3: 477-481.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF 1997. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. In: XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease, Caxambu, 92, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 11-14 November 1997.

Bedoya-Pacheco SJ, Araújo-Melo MH, Valete-Rosalino CM, Pimentel MIF, Conceição-Silva F, Schubach AO, Marzochi MCA . Endemic Tegumentary Leishmaniasis in Brazil. Correlation level of endemicity and number of cases mucosal disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v 84, p 901-905, 2011.

Beers MH 1997. Medicamentos para idosos, p. 34-52. In: Calkins E, Ford AB, Katz PR, *Geriatría Prática*. Revinter, Rio de Janeiro.

Berman JD 1988. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis* 10: 560-586.

Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV 1988. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg* 39: 41-45.

Bowdre JH, Campbell JL, Walker DH, Tart DE, 1981. American mucocutaneous leishmaniasis. Culture of a *Leishmania* species from peripheral blood leukocytes. *Am J Clin Pathol* 75: 435-438.

Brasil. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012\\_11\\_casos\\_de\\_lta\\_entre\\_1990\\_e\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lta_entre_1990_e_2011.pdf). Acesso em 09/05/2013.

Brasil. DATASUS. Leishmaniose Tegumentar Americana – casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def>. Acesso em 30/04/2013.

Brummitt CF, Porter JA, Herwaldt BL 1996. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 22: 878-879.

Bryceson AD, Chulay JD, Ho M, Mugambii M, Were JB, Muigai R, Chunge C, Gachihi G, Meme J, Anabwani G, et al. 1985a. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. I. Clinical and immunological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 700-704.

Bryceson AD, Chulay JD, Mugambi M, Were JB, Gachihi G, Chunge CN, Muigai R, Bhatt SM, Ho M, Spencer HC, Meme J, Anabwani G 1985b. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. II. Response to high dosage

sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 705-714.

Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH 1988. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82: 69-72.

Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M 1985. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg* 34: 702-709.

Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, de Abreu MV, Orge ML, Marsden P 1996. [Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. *Rev Soc Bras Med Trop* 29: 447-453.

Costa JM, Vale KC, Franca F, Saldanha AC, Silva JO, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva CM, Serra Neto A 1990. [Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Viannia braziliensis* in cutaneous lesions]. *Rev Soc Bras Med Trop* 23: 205-208.

Crofts MA 1976. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg* 79: 111-113.

Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R 2000. [Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methyl- glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 535-543.

Desjeux P, 2004. Leishmaniasis current situation and now perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect DTS* , 2004, 27:3055-18.

Dishtchekenian A et al. Acompanhamento audiológico em pacientes com osteossarcoma submetidos à quimioterapia com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66(6):580-90.

D'Utra e Silva O 1915. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 7: 213-248.

Fagundes A ; Schubach A ; De Paula C. C. ; Bogio A ; Antônio LF ; Schiavoni P ; Monteiro V.S. ; Madeira MF ; Quintela LP ; Valet-Rosalino CM ; Vasconcellos, ECF ; Azeredo-Coutinho R ; Pacheco RS. ; Marzochi MCA ; Marzochi K B F . Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)*, v. 105, p. 109-112, 2010.

Falqueto A, Sessa PA 1997. Leishmaniose Tegumentar Americana, p. 1221-1233. In: Veronesi R, Focaccia R, Veronesi Tratado de Infectologia. Atheneu, São Paulo.

Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD 1990. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med* 113: 934-940.

Fundação Nacional de Saúde 2000. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Ministério da Saúde, Brasília, 62 pp.

Goodwin LG 1995. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 339-341.

Gupta P 1990. Electrocardiographic changes occurring after brief antimony administration in the presence of dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 66: 1089.

Halim MA, Alfurayh O, Kalin ME, Dammas S, al-Eisa A, Damanhour G 1993. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in a renal transplant recipient after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate. *Clin Infect Dis* 16: 397-399.

Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, Fox KA 1994a. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Qjm* 87: 465-472.

Hepburn NC, Siddique I, Howie AF, Beckett GJ, Hayes PC 1994b. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 453-455.

Herwaldt BL 1999. Leishmaniasis. *Lancet* 354: 1191-1199.

Herwaldt BL, Berman JD 1992. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 46: 296-306.

Huang, M.Y.; Schacht, J. - Formation of cytotoxic metabolite from gentamicin by liver. *Biochem Pharmacol.* 40:11-14, 1990).

Hungria, H.- *Otorrinolaringologia*, Ed. 7<sup>a</sup>, Guanabara Koogan, 1995. Capítulo 32, p 268-295.

Jacob LCB; Aguiar,FP ; Tomiasi A.A Tschoeke S.N; Bitencourt R.F .Monitoramento auditivo na ototoxicidade Rev. Bras. Otorrinolaringol. vol.72 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2006

Jones TC, Johnson WD, Jr., Barretto AC, Lago E, Badaro R, Cerf B, Reed SG, Netto EM, Tada MS, Franca TF, Wiese K, Golightly L, Fikrig E, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD 1987. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *J Infect Dis* 156: 73-83.

Kubba R, al-Gindan Y, el-Hassan AM, Omer AH, Kutty MK, Saeed MB 1988. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous induration. *Int J Dermatol* 27: 702-706.

Kubba R, el-Hassan AM, Al-Gindan Y, Omer AH, Kutty MK, Saeed MB 1987. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol* 26: 300-304.

Lainson R 1983. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77: 569-596.

Liberian PHP, Golfi-Gomes MVS, Schultz C, Lopes LF. What are the audimetric frequencies affected are the responsible for the hearing complaint in the hearing loss for ototoxicity after the oncological treatment? *Acta Int. Otorrinolaringol* . 2012; 16 (1): 26-31.

Lima, Maria Luiza Timóteo de. Tratamento para tuberculose com estreptomicina: perfil auditivo e vestibular/Maria Luiza Lopes Timóteo de Lima. – Recife, 2003. 115 p.: il., tabs.

Llanos-Cuentas EA, Arana M, Cuba CAC, Rosa AC, Marsden PD 1985. Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metastasis en mucosas, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*: fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes. *Rev Soc Bras Med Trop* 18: 271-272.

Lyons LW, Johnston CB, Covinsky KE, Resnick NM 2001. Geriatric Medicine, p. 44-61. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Current Medical Diagnosis & Treatment. McGraw-Hill, New York.

Marsden PD 1986. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escobel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 80: 859-876.

Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC 1984. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78: 561-562.

Martinez JE, Alba, Arias L, Escobar MA, Saravia NG, 1992. Haemoculture of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from two cases of mucosal leishmaniasis: Re-examination of haematogenous dissemination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 392-394.

Martinez L, 2000. Global infections disease surveillance. *Int J Infect Dis.*, 4:222-228.

Marzochi MAC, Marzochi KBF 1994. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil. Emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública* 10: 359-375.

Marzochi MCA 1992. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. *Jornal Brasileiro de Medicina* 63: 82-104.

McBride MO, Linney M, Davidson RN, Weber JN 1995. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis* 21: 710.



Mendonça SC, Souza WJ, Nunes MP, Marzochi MC, Coutinho SG 1988. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. Mem Inst Oswaldo Cruz 83: 347-355.

Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO 2002. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. Anal Bioanal Chem 372: 495-502.

Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde 2010. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília

Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária 1997. Relatório da Oficina de Trabalho de Leishmanioses, Brasília.

Moreira JS 1994. Tese. Estudo da Laringite Leishmaniótica. Departamento de Cirurgia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p. 118.

Mortari SR 2001. Determinação da concentração total de antimônio e de suas espécies químicas em amostras clínicas de pacientes com leishmanioses. Departamento de Química. Pontifícia Universidade Católica (PUC), Rio de Janeiro, p. 142.

Mota, LAA, Miranda RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. Arq. Int. Otorrinolaryngol. 2011; 15(3): 376-381.

Mousalle MM, Rangel M, Baú ALW, Stangler S, Gomes NHG, Mousalle S. Prevenção e abordagem do uso de drogas ototóxicas. Acta Med 1997; (1): 100-8.

Nery-Guimarães, F. Estudo de um foco de Leishmaniose muco-cutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). Mem. Inst. Oswaldo Cruz [online]. 1955; 53 (1): 1-11.

Netto EM, Cuba CC, Costa JL, Barreto AC, Rosa C, Marsden PD, 1986. Recurrence of South American tegumentary leishmaniasis. Lancet i: 501.

Oliveira AGL, Brito PD, Shubach AO, Oliveira RVC, Saheki MN, Lyra MR, Salgueiro MM, Terceiro BF, Pimentel MIF, Vasconcellos CE, Valete-Rosalino CM. Influência do estado nutricional na evolução clínica e terapêutica em adultos e idosos com LTA. Acta Tropical v 128, Issue 1, p 36-40, Out/2013.

Oliveira JÁ, Prestes SR, Silveira H, Câmara Coelho LIAR, Gama P, Moura A, Amato V, Barbosa MGI, Ferreira LCL. Mucosal leishmaniasis caused by *leishmaniasis (Viannia) angliensis* and *leishmaniasis guyanensis* in the Region Amazon .Issue 3-Volume 5. 1-5. March 2011 Neglected Trop. Disease.

Oliveira, J. A. A. - Audiovestibular Toxicity of Drugs. Boca Raton, (FL), CRC Press, vols. I e II. p. 351, 1989.

Oliveira, J. A. A. - Ototoxicite. Ver Laryngol Otol Rhinol. 111-491, 1990.

Oliveira, T.M.T.; Azevedo, M.F- Emissões otoacústicas em trabalhadores expostos a ruído ocupacional. Anais do 15 Encontro Internacional de Audiologia. Bauru. São Paulo, 16 (21), 2000.

Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G, Jr. 2000. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42: 321-325.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C 1996. High and low doses of antimony (Sbv ) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 91: 207-209.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves Da Costa SC, Pirmez C 1997a. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of Leishmania (V.) braziliensis transmission. International Journal Dermatology 36: 463-468.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C 1997b. 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 57: 651-655.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C 1997c. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. Pathol Biol (Paris) 45: 496-469.

Pessôa SB, Barretto MP 1948. Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação, Rio de Janeiro, 527 pp.

Pimentel, M.I.F ; Baptista C ; Rubin E.F ; Vasconcellos ECF ; Lyra M.R ; Salgueiro MM ; Saheki MN ; Valet-Rosalino C ; Madira MF ; Fagundes A. ; Mouta-Confort E ; Schubach AO . American cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) braziliensis resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Impresso), v. 44, p. 254-256, 2011.

Queiroz, GAS Ototoxicidade. Otorrino USP  
www.otorrinousp.org.br/imageBank/seminarios/seminario\_50.pdf 2005

Quintella LP, Passos SRL, Miranda LHM, Cuzzi T, Barros L. de MB, Francesconi-do-Vale AC, Galhardo MCG, Madeira MF, Figueiredo de Carvalho MH, Schubach AO. Proposal of a histological predictive rule for the differential diagnosis American tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. British Journal of Dermatology, 2012 167, p 837-846.

Rabello E, 1923. Formes cliniques de la Leishmaniose Tégumentaire. XII Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Française. Strasbourg.

Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT 1980. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet* 2: 226-229.

Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirnez C, Alexander B, et al 2007. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 7; 581-596.

Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VMA. (1999) Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 32: 297-301

Roberts WL, Berman JD, Rainey PM 1995. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1234-1239.

Rodriguez LV, Dedet JP, Paredes V, Mendoza C, Cardenas F 1995. A randomized trial of amphotericin B alone or in combination with itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90: 525-528.

Rozenfeld S 2003. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. *Cadernos de Saúde Pública* 19: 717-724.

Rozenfeld S, Pepe VLE 1992/93. *Guia Terapêutico Ambulatorial*. Artes Médicas, Porto Alegre, 404 pp.

Sady S C, Cruz O L M, Oliveira JAA e col. (2006). Otorrinolaringologia Princípios e Prática. 2ª edição. In: Zorzetto NL, editor. *Anatomia da orelha*. p 23-58. In Sampaio ALL & Oliveira CACP, editores. *Fisiologia, estrutura e ultra-estrutura da orelha interna*. p 61-86.

Saenz RE, de Rodriguez CG, Johnson CM, Berman JD 1991. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 44: 394-398.

Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo VO 2000. [Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity]. *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 383-388.

Sampaio RN, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Cuba-Cuba CA, Grimaldi Jr. G, 1985. *Leishmania mexicana amazonensis* isolated from a patient with fatal mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 18: 273-274.

Sampaio RN, Paula CD, Sampaio JH, Furtado RS, Leal PP, Rosa TT, Rodrigues ME, Veiga JP 1997. [The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40mg SbV/kg/day, 12/12hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 30: 457-463.

Sampaio SA, Castro RM, Dillon NL, Martins JE 1971. Treatment of mucocutaneous (American) leishmaniasis with amphotericin B: report of 70 cases. *Int J Dermatol* 10: 179-181.

Schacht, J.; Lodhi, S.; Weiner, N. D. - Effects of neomycin on polyphosphoinositides in inner ear tissues and monomolecular films. *Adv Exp Med Biol*, 84: 191, 1997.

Schubach A 1990. Tese. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados. *Medicina Tropical*. Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, p. 141.

Schubach A, 1997. Tese. Avaliação da Persistência do parasito na pele de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana. Curso de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, 184.

Schubach A, Cuzzi-Maya T, Goncalves-Costa SC, Pirmez C, Oliveira-Neto MP, 1998. Leishmaniasis of glans penis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10: 226-228.

Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi G, Jr., Fernandes O 1998a. Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J Infect Dis* 178: 911-914.

Schubach A, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araújo ML, Oliveira AL, Pacheco RS, Momen H, Conceição-Silva F, Coutinho SG, Marzochi KB 1998b. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg* 58: 824-827.

Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Campos FV, Marzochi KBF, Marzochi MCA 2002. 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* 35: 102-103.

Schubach A, Oliveira AV, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, Araújo M, Sartori A, Marzochi K, Marzochi M, 1989. Cicatricial lesions of cutaneous leishmaniasis (CL) : Detection of *Leishmania braziliensis braziliensis* (Lbb) antigens by the immunoperoxidase avidin-biotin technique (IP) and immunofluorescence (IF). XVI Reunião Anual Sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas. Caxambu: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 92.

Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, Passos SRL, Marzochi MCA 2005. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop* 38: 213-217.

Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, et al. Out-patient parenteral antimicrobial therapy- a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *QJM* (1999) 92 (11); 659-667.

Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Safety* 1996; 14 (3): 198-212.

Silva IMC; Feitosa MA. Audiometria de alta frequência em adultos jovens e mais velhos quando a audiometria convencional é normal *Rev. Brasileira de Otorrinolaringologia*. vol.72 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2006

Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD 1993. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis* 16: 417-425.

Thakur CP, Kumar K 1990. Efficacy of prolonged therapy with stibogluconate in post kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian J Med Res* 91: 144-148.

Torre-Cisneros J, Sumanen P, Dowves J, et al. Successful Treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. (1994) 18 (6); 1024-1025.

Valete-Rosalino & Rozenfeld. Triagem Auditiva em Idosos: Comparação entre Auto-Relato e Audiometria. *RBORL* 71, n 2, 193-2000, 2005.

Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, et al. American tegumentary leishmaniasis in the elderly: 44 cases treated with an intermittent low dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *JAGS* 2010; 58:614-616

Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, Pimentel, MIF, et al. Intralesional Meglumine Antimoniate for treatment of CL patients with contra indication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000-2006). *AJSTM and H*, 2012, v 87, p 257-260.

Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD 1983. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* 2: 569.

Villela F, Pestana BR, Pessôa SB, 1939. Presença de *Leishmania braziliensis* na mucosa nasal sem lesão aparente em casos recentes de leishmaniose cutânea. *Hospital* 16: 953-960.

Walton BC, Chinel LV, Eguia y Eguia O 1973. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 22: 696-698.

Werneck, G.L., Hasselmann, M.H., Gouvêa, T.G., 2011. Panorama dos estudos sobrenutric,ão e doenc, as negligenciadas no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva* 16 (1).

World Health Organization (2010) Technical Report Series 949. Control of the Leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization. xii-xiii, 1-186

World Health Organization 1984. The Leishmaniasis. World Health Organization.

World Health Organization 1990. Control of Leishmaniases: report of a WHO Expert Committee. World Health Organization, Geneva, p. 1-158.

Yarbuth AL, Anez N, Pena YP, Burguera JL, Burguera A 1994. Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate. *Ann Trop Med Parasitol* 88: 37-41.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Avaliação De Alterações Auditivas E Vestibulares

1- Nome:

2- Idade: \_\_\_\_\_ anos

3- Raça: 1 ( ) Branca 2 ( ) Negra 3 ( ) Parda 4 ( ) Amarela

4- Sexo: 1 ( ) F 2 ( ) M

5- Profissão:

6- Tontura: 1 ( ) sim 2 ( ) não

a) Início – 1 ( ) Súbito - 2 ( ) Constante - 3 ( ) Em crises

b) Intensidade – 1 ( ) Leve - 2 ( ) Freqüente - 3 ( ) Muito freqüente

c) Ocorrência – 1 ( ) Crise - 2 ( ) Freqüente - 3 ( ) Muito freqüente

d) Duração – 1 ( ) Segundo - 2 ( ) Minuto- 3 ( ) Horas - 4 ( ) Dias

e) Tipo – 1 ( ) rotatória objetiva 2 ( ) rotatória subjetiva

3 ( ) não – rotatória 4 ( ) tendência para queda

5 ( ) desvio da marcha 6 ( )desequilíbrio

7- Perda auditiva: 1 ( ) sim 2 ( ) não

8- Orelha: 1 ( ) direita 2 ( ) esquerda 3 ( ) bilateral

a) Início: 1 ( ) súbita 2 ( ) progressiva

b) Intensidade: 1 ( ) leve - 2 ( ) moderada - 3 ( ) intensa

c) Duração: 1 ( ) seg - 2 ( ) min - 3 ( ) horas - 4 ( ) dias

d) Presença de: zumbido 1 ( ) sim 2 ( ) não

distorção dos sons 1 ( ) sim 2 ( ) não

ouvidos cheios 1 ( ) sim 2 ( ) não

pressão nos ouvidos      1 ( ) sim                      2 ( ) não  
 otalgia                      1 ( ) sim                      2 ( ) não  
 algiacusia                      1 ( ) sim                      2 ( ) não

9 - Zumbido:      1 ( ) dir              2 ( ) esq              3 ( ) bilateral

- a) Tipo: 1 ( ) constante      - 2 ( ) pulsátil              - 3 ( ) crises  
 b) Duração: 1 ( ) seg      - 2 ( ) min              - 3 ( ) horas      - 4 ( ) dias  
 c) Intensidade: 1 ( ) leve      - 2 ( ) moderada              - 3 ( ) intenso

10- Antecedentes pessoais:

- a) exposição ruídos      1 ( ) sim                      2 ( ) não  
 b) fumo                      1 ( ) sim                      2 ( ) não  
 c) álcool                      1 ( ) sim                      2 ( ) não

historia familiar de perda auditiva: 1 ( ) sim                      2 ( ) não

- d) historia familiar de tontura:      1 ( ) sim                      2 ( ) não  
 e) historia familiar de zumbido:      1 ( ) sim                      2 ( ) não



## Anexo 2 – Avaliação Otoscópica

Nome:

---

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Pront.: \_\_\_\_\_

### **Otoscopia: OD ( ) OE ( )**

Orelha externa:

Pavilhão auricular ( ) anotia ( ) microtia

Conduto auditivo externo ( ) normal ( ) anormal → ( ) cerume ( )

estenose

( ) exostose ( ) otite

( ) corpo estranho

Membrana Timpânica: ( ) normal ( ) anormal → ( ) líquido OM

( ) perfuração de MT

( ) colesteatoma

( ) otite média aguda

( ) hiperemia

( ) retração

( ) atelectasia

( ) atrofia

( ) timpanosclerose

### Anexo 3 – Avaliação Audiológica

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Pront.: \_\_\_\_\_

#### Impedânciometria:

##### Ouvido Direito

Curva do tipo: A ( ) Ar ( ) Ad ( ) C ( ) B ( )

Não foi possível vedar o ouvido ( )

##### Ouvido Esquerdo

Curva do tipo: A ( ) Ar ( ) Ad ( ) C ( ) B ( )

Não foi possível vedar o ouvido ( )

#### Pesquisa do reflexo estapediano contra-lateral:

##### Ouvido Direito

**A:** ausente **P:** presente

500Hz ( ) 1KHz ( ) 2 KHz ( ) 4KHz ( )

##### Ouvido Esquerdo

**A:** ausente **P:** presente

500Hz ( ) 1KHz ( ) 2 KHz ( ) 4KHz ( )

#### OEA - Produto de distorção:

**A:** ausente **P:** presente

OD ( ) faixa de intensidade: \_\_\_\_\_ OE ( ) faixa de intensidade: \_\_\_\_\_

#### Audiometria

##### Ouvido Direito

Via Aérea

500Hz( db) 1KHz( db) 2KHz( db) 3KHz( db) 4KHz( db) 6KHz( db) 8KHz( db)

Via Óssea

500Hz( db) 1KHz( db) 2KHz( db) 3KHz( db) 4KHz( db) 6KHz( db)

##### Ouvido Esquerdo

Via Aérea

500Hz( db) 1KHz( db) 2KHz( db) 3KHz( db) 4KHz( db) 6KHz( db) 8KHz( db)

Via Óssea

500Hz( db) 1KHz( db) 2KHz( db) 3KHz( db) 4KHz( db) 6KHz( db)

#### Logaudiometria

Ouvido Direito ( %)      Ouvido Esquerdo ( %)

**Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido<sup>1</sup>****INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ****COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH****ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900****TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9541 / FAX (0xx21) 3865-9541****NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ****NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_**

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que atinge seres humanos e animais, incluindo o cão, causada por parasitos chamados Leishmanias. A doença é transmitida pelo "mosquito palha", que vive em regiões de mata, plantações de banana, manga etc. localizadas próximas às moradias humanas, onde costuma entrar para se alimentar de sangue de pessoas e animais domésticos. A LTA se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

Outras doenças como infecções por bactérias, tuberculose, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. podem se manifestar de forma parecida com a leishmaniose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto. Entretanto, com os exames existentes atualmente, nem sempre se consegue ter certeza absoluta sobre qual a doença em questão.

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença

---

<sup>1</sup> 1ª via: Prontuário Médico

2ª via: Paciente

dentro do nariz ou na garganta? que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? quais as melhores formas de tratamento? que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

Pelo presente documento, você está sendo convidado(a) a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Descrever aspectos da LTA: manifestações clínicas e exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução, comparando com outras doenças.
- ✓ Avaliar o uso dos antimoniais e outras drogas utilizadas no tratamento da LTA levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, facilidade de administração, custo e ausência de envolvimento das mucosas do nariz e da garganta.
- ✓ Isolar, identificar e comparar as leishmanias causadoras da LTA provenientes de diversas localidades.

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os resultados destes exames de rotina, sejam utilizados neste estudo. Também será necessária a sua autorização:

- 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo
- 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo
- 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao

tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir rigorosamente as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel ou Dra. Mariza Salgueiro nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Seus animais com suspeita de LTA poderão ser atendidos gratuitamente no Serviço de Zoonoses do IPEC.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

#### **Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:**

Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame médico geral e exame da pele com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões; exame interno do nariz e da garganta com um aparelho chamado fibra ótica, que permite ver lesões pequenas ou em locais de difícil acesso, para descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões (se necessário será aplicado "spray" anestésico local). Retirada, com anestesia local, de um pequeno fragmento da lesão de pele, de mucosa ou de "íngua" para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido doente e culturas para tentativa de isolamento de possíveis agentes de doença como fungos, bactérias e leishmanias) quanto para pesquisa (identificação de células e outros componentes da resposta inflamatória, assim como novos métodos de identificação dos possíveis agentes da doença). Outros materiais também poderão ser coletados na tentativa de isolamento do agente causador da doença: aspiração com seringa e agulha do bordo da lesão e de secreções em lesões de pele fechadas.

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com a LTA, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: um a quatro testes cutâneos (injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá

ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a aproximadamente três colheres de sopa), exame de saliva (coletada com um tipo de cotonete), radiografia dos pulmões e da face (se necessário complementada por tomografia computadorizada); exames da audição e do equilíbrio (se necessários); exames fonoaudiológicos para testar motricidade oral, fala e deglutição (se necessários); e eletrocardiograma.

O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento glucantime por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do glucantime.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

A cada retorno deverão ser realizados avaliação médica e exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos medicamentos utilizados no seu tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames, como o eletrocardiograma durante o tratamento, poderão ser realizados quando indicados.

#### **Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:**

A coleta de sangue poderá causar alguma dor no momento da punção venosa e, eventualmente, poderá haver a formação de uma área arroxeadada no local, que voltará ao normal dentro de alguns dias.

Ocasionalmente, os testes na pele poderão apresentar uma reação forte com inflamação do local, formação de bolhas e, mais raramente, formação de ferida. Todo o processo costuma regredir dentro de alguns dias a poucas semanas.

Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empedradas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC.

No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

O medicamento glucantime e pentamidina costumam causar efeitos indesejáveis, não devem ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula"). Quando o tratamento não puder ser adiado, a anfotericina B poderá ser utilizada na gravidez. Os exames com raios-x também não devem ser realizados em grávidas.

**Formas de ressarcimento:**

Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço social do IPEC para pacientes externos.

**Benefícios esperados:**

Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se também que este estudo contribua para que o diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Caso a sua investigação demonstre outro diagnóstico diferente de LTA, você será devidamente orientado a buscar o tratamento mais adequado para o seu caso.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

---

 Nome paciente:

---

 Data

---

 Nome médico:

---

 Data

---

 Nome testemunha<sup>2</sup>:

---

 Data

---

 Nome testemunha<sup>2</sup>:

---

 Data

---

<sup>2</sup> Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

## **Anexo 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040-900

TELEFONES: (0xx21) 3865-9525 / 3865-9541 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina.

NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença causada por parasitos chamados Leishmanias e que se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LTA com antimoniato de meglumina em altas doses (20mg por kilograma de peso por dia) durante 20 a 30 dias, respeitando o limite máximo de 3 ampolas diárias.. Entretanto, alterações nos rins, coração, fígado, pâncreas e no sangue são freqüentes. Além de dores nas juntas e desconforto no local de aplicação das injeções por via intramuscular.

No Centro de Referência em Leishmanioses (CRLeish) do IPEC, Fiocruz, uma dose baixa de antimoniato de meglumina (5 mg por kilograma de peso por dia) tem se revelado eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA. Os pacientes com a forma cutânea são tratados por 30 dias. Os pacientes com forma mucosa são tratados continuamente, por um mínimo de 30 dias, preferencialmente sem interrupção, até a cicatrização das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento. Pacientes idosos ou com outras doenças associadas são tratados com doses baixas em séries de 10 dias com intervalos de 10 dias sem



medicação. Pacientes que apresentem contra-indicação para receber o tratamento por via intramuscular ou que apresentem sinais de intoxicação durante o tratamento, poderão ser tratados com uma ou duas aplicações de antimoniato de meglumina diretamente na lesão de pele.

Nossa experiência acumulada sugere que os esquemas de tratamento alternativos apresentam os mesmos bons resultados que o esquema padrão recomendado pelo MS, porém, com menos efeitos adversos. Entretanto, somente após a conclusão deste estudo, poderemos sugerir ao MS que altere as recomendações para o tratamento da LTA.

Agora que o seu diagnóstico de LTA foi confirmado, você está sendo convidado a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Avaliar a resposta ao tratamento da LTA com o uso de diferentes doses ou formas de aplicação de antimoniais
- ✓ Descrever o comportamento dos antimoniais no corpo humano de acordo com os diferentes esquemas de tratamento
- ✓ Comparar a resposta imunológica de pacientes tratados com os diferentes esquemas
- ✓ Caracterizar os isolados de *Leishmania* e verificar a sensibilidade ao antimonial

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar que a indicação do seu tratamento para forma cutânea de LTA, com antimoniato de meglumina por via intramuscular, seja feita por sorteio para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 20 dias contínuos; 2) dose alta em 2 séries de 10 dias; 3) dose baixa por 30 dias contínuos; 4) dose baixa em 3 séries de 10 dias. Caso haja alguma contra-indicação para você receber qualquer desses esquemas ou intolerância com necessidade de interromper um esquema iniciado, o tratamento será realizado com uma ou duas aplicações da medicação, com um intervalo de duas semanas, diretamente na lesão de pele. Em caso de forma mucosa você poderá ser sorteado

para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 30 dias; 2) dose baixa diariamente até a cura. Caso haja alguma intolerância com necessidade de interromper um dos esquemas iniciado, o tratamento será realizado com dose baixa em séries de 10 dias com intervalos de descanso, seguidamente até a cura. Os médicos que irão avaliar o seu tratamento não saberão qual o esquema utilizado e você não saberá se estará tratando com dose alta ou baixa, para não serem influenciados no julgamento.

Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo; 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo; 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; e relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença. Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, mesmo fora do seu agendamento, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino ou Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel nos telefones acima. Caso você apresente qualquer problema que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

**Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:** O medicamento antimoniato de meglumina costuma causar efeitos indesejáveis, não deve ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula").

**Formas de ressarcimento:** Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço Social do IPEC para pacientes externos.

**Benefícios esperados:** Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se que este estudo contribua para que o acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

---

Nome paciente:

---

Data

---

Nome médico:

---

Data