



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

MARIA HELENA DE ARAUJO MELO

**LEISHMANIOSE MUCOSA:
TOXICIDADE CÓCLEO-VESTIBULAR DO
TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
E PREVALÊNCIA
DA ENDEMIAS NO BRASIL**

Rio de Janeiro

2010

**LEISHMANIOSE MUCOSA:
TOXICIDADE CÓCLEO-VESTIBULAR DO
TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
E PREVALÊNCIA
DA ENDEMIA NO BRASIL**

MARIA HELENA DE ARAUJO MELO

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
para obtenção do grau de Doutor em Ciências
Orientadores: Profa. Dra. Cláudia Maria
Valete-Rosalino e Profa. Dra Maria Inês
Fernandes Pimentel

Rio de Janeiro

2010

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

M528

Melo, Maria Helena de Araújo.

Leishmaniose Mucosa: toxicidade cócleo-vestibular do tratamento com antimoniato de meglumina e prevalência da endemia no Brasil / Maria Helena de Araujo Melo. – Rio de Janeiro, 2010.

xiii, 64 f. : Il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2010.

Bibliografia: f. 21-27

1. Leishmaniose Mucosa. 2. Leishmaniose Tegumentar Americana. 3. Antimoniato de Meglumina. 4. Perda auditiva. 5. Tontura. 6. Efeito adverso. 7. Interação parasito-hospedeiro. 8. Epidemiologia I. Título.

CDD 616.936481

MARIA HELENA DE ARAUJO MELO

**Leishmaniose Mucosa: toxicidade cócleo-vestibular do
tratamento com antimoniato de meglumina e prevalência da
endemia no Brasil**

Tese apresentada ao curso de doutorado acadêmico do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-FIOCRUZ
para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador (es): Profa. Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino

Profa. Dra Maria Inês Fernandes Pimentel

Aprovado em 13 /09 /2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Presidente)

Doutor em Biologia Parasitária

Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ)

Prof^a. Dra. Fátima da Conceição-Silva

Doutor em Biologia Celular e Molecular

Instituto Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ)

Prof^a. Dra Maria de Fátima Madeira

Doutor em Biologia Parasitária

Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ)

Prof. Dr Carlos Basílio de Oliveira

Doutor em Patologia

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Prof^a Dra Norma de Paula Motta Rubini

Doutor em Alergia e Imunologia

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Soares Moreira por conduzir-me aos primeiros passos na Fiocruz.

À Prof^a Dra. Claudia Maria Valet-Rosalino, que ao me aceitar como sua aluna, demonstrou imenso profissionalismo, orientando-me pelos árduos caminhos em direção a produção do conhecimento científico, com incansável estímulo e generosidade.

À Prof^a Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel, pela co-orientação, carinho e amizade nos momentos decisivos desta jornada, assim como, pela tradução de textos para o inglês.

Ao Prof^o. Titular da disciplina de ORL da UNIRIO, Fernando Sérgio de Melo Portinho, por proporcionar-me a tranquilidade necessária, através de sua compreensão e apoio nas atividades acadêmicas durante minha ausência em nossa Universidade.

Ao Prof^o Dr. Armando de Oliveira Schubach, por sua ética, liderança, orientação, acolhimento e harmonização dos ambientes onde atua (sala de aula, atendimento ambulatorial, direção de ensino, etc). Certamente, um exemplo a ser seguido.

Ao Prof^o Dr. Sandro Bedoya, pela extrema dedicação e profissionalismo, amizade e carinho, em momentos difíceis e decisivos ao longo deste trabalho.

À fonoaudióloga Ana Cristina Nunes Ruas e à Dra. Mirian Catherine Melgares Vargas, pela acolhida, cumplicidade, carinho e amizade.

Às fonoaudiólogas que, ao longo destes dois anos e cinco meses realizaram, com dedicação, as avaliações áudio-vestibulométrica no ambulatório do IPEC.

À Prof^a Dra. Aline Fagundes pelo acompanhamento durante os seminários.

À Prof^a Dra. Fátima da Conceição Silva pela revisão da tese.

Aos colegas e co-autores dos três artigos que compõem a tese por suas colaborações.

Aos meus colegas de turma, por vezes bem mais jovens, pela calorosa acolhida, ajudando-me a resgatar a alegria de ser novamente discente.

Aos meus professores, por vezes, também, mais jovens, pela paciência, dedicação e compromisso com o ensinamento científico, visando à perpetuação dos diferentes saberes.

Aos meus alunos de graduação e pós-graduação em medicina da UNIRIO, motivadores de minha busca pela melhor qualidade de ensino.

Aos colegas do serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, pelo apoio durante minha ausência em nossa Universidade.

Aos pacientes do Ambulatório de Otorrinolaringologia do IPEC-Fiocruz, pela paciência e confiança.

Aos colegas dos Ambulatórios de Otorrino e Leishmaniose, dos Laboratórios e da Farmácia do IPEC-Fiocruz, pela troca de conhecimentos e alegria no dia-a-dia do desempenho de nossas funções.

Aos funcionários do Ambulatório do IPEC-Fiocruz e da Secretaria de Ensino, pela dedicação, carinho e amizade.

Aos amigos, colegas, funcionários, pacientes, do Município de Cachoeiras de Macacu, pelo apoio, carinho e amizade.

Aos meus familiares, pelo incansável estímulo, apoio, paciência e amor.

Aos meus amigos, por compreenderem minha ausência.

**“...Somos combatentes, idealistas,
mas plenamente conscientes, por que o ter
consciência não nos obriga a ter teoria sobre
as coisas; só nos obriga a sermos conscientes”**

(Henfil)

Araujo-Melo,MH. Leishmaniose Mucosa: toxicidade cócleo-vestibular do tratamento com antimoniato de meglumina e prevalência da endemia no Brasil. Rio de Janeiro, 2010. ----Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

RESUMO

A ototoxicidade é a tendência de certos agentes terapêuticos causarem prejuízo funcional e degeneração celular dos tecidos da orelha interna, afetando o sistema coclear e/ou sistema vestibular. Nossa observação sobre a tontura como efeito adverso (EA) do antimoniato de meglumina (AM), ao longo de dezesseis anos, pelos pacientes acompanhados pelo ambulatório de Leishmaniose (LabVigiLeish), motivou-nos a iniciar uma pesquisa com o objetivo de descrever a cócleo-vestibulotoxicidade deste fármaco. Apresentamos três artigos sobre leishmaniose mucosa (LM). No primeiro, avaliamos a tontura como EA ao uso do AM em 127 pacientes tratados de LM pelo Ipec-Fiocruz. Comprovamos que a tontura pode ocorrer como EA ao AM em 4,7% dos pacientes estudados, com chance maior em mulheres (Adj OR = 7,37), idade igual ou superior a 60 anos (Adj OR = 4,9) e com aumento de lipase sérica (Adj OR = 7,77). No segundo artigo, descrevemos o primeiro relato de toxicidade cócleo-vestibular associado ao uso de AM, ocorrido em um paciente de 79 anos com LM atendido no LabVigiLeish no Ipec-FioCruz, que apresentou tontura rotatória incapacitante e perda auditiva, durante o tratamento, ambas reversíveis após a parada do mesmo. Entre os fatores de risco associados observamos a idade a partir de 60 anos e a presença de alterações pancreáticas. No terceiro artigo, com o objetivo de determinar se a forma de expressão clínica e a prevalência de Leishmaniose Tegumentar (LT) estão associadas, estudamos os dados clínicos e epidemiológicos durante o período de 2002 a 2009, em todas as regiões do Brasil, segundo os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Nossos resultados mostram que nas regiões com menor prevalência e endemicamente mais novas, existe uma maior proporção de casos com evolução para LM, em comparação com as regiões com maior prevalência e endemicamente mais antigas ($p < 0,05$). Concluímos que o antimoniato de meglumina apresenta efeito tóxico cócleo-vestibular aparentemente reversível, principalmente no sexo feminino, em idosos e com toxicidade pancreática associada e que, a proporção de LM varia de forma inversa com a prevalência de LT nas diferentes regiões do país.

Palavras-chave e/ou descritores: Leishmaniose Mucosa, Leishmaniose Tegumentar Americana, Antimoniato de Meglumina, Perda auditiva, Tontura, Efeito Adverso, Interação parasito-hospedeiro, Epidemiologia.

Araujo-Melo, MH. Mucosal Leishmaniasis: toxicity cochleovestibular of treatment with meglumine antimoniate and prevalence of the disease in Brasil. Rio de Janeiro, 2010. ----Thesis [Doctoral in clinical research in infectious diseases] – Institute Evandro Chagas Clinical Research.

ABSTRACT

Ototoxicity is the tendency of certain therapeutic agents to cause functional impairment and cellular degeneration of the tissues of the inner ear, affecting the cochlear system and / or vestibular system. Our observation on the dizziness as an adverse effect (AE) of meglumine antimoniate (MA) over sixteen years, in patients followed-up in the clinic of leishmaniasis (LabVigiLeish), motivated us to initiate a search in order to describe the cochleo-vestibulotoxicity of this drug. We present three articles on leishmaniasis (ATL). At first, we evaluated dizziness as an AE of the use of MA in 127 patients treated for mucosal leishmaniasis (ML) in IPEC-Fiocruz. We found that dizziness may occur as an AE of MA at 4.7% of patients, with a higher chance in women (Adj OR = 7.37), aged 60 years or more (Adj OR = 4.9) and with increased serum lipase (Adj OR = 7.77). In the second article, we describe the first report of cochlear-vestibular toxicity associated with the use of MA, which occurred in one patient 79 year-old with ML treated at LabVigiLeish in IPEC-Fiocruz, who had incapacitating vertigo and hearing loss during treatment, both reversible after treatment discontinuation. Among the risk factors, we observed the age of more than 60 years and the presence of pancreatic alterations. In the third article, in order to determine whether the form of clinical expression and prevalence of leishmaniasis (ATL) are associated, we studied the clinical and epidemiological data for the period 2002 to 2009 in all regions of Brazil, according to data from Information System for Notifiable Diseases (SINAN)). Our results show that in areas with lower prevalence and endemic younger there is a higher proportion of cases progressing to ML, compared with regions with higher prevalence and endemic older ($p < 0.05$). We conclude that the meglumine antimoniate has toxic cochlear-vestibular effect, apparently reversible, especially in females, the elderly and those patients with pancreatic toxicity associated, and that the proportion of LM varies inversely with the prevalence of ATL in the different regions of the country.

Keywords and descriptors: Mucosal leishmaniasis, Cutaneous leishmaniasis, Meglumine antimoniate, Hearing loss, Dizziness, Adverse effects, Host-parasite interaction, Epidemiology.

LISTA DE FIGURA, QUADRO e ANEXO

Figura 1.....	3
Figura 2	4
Figura 3.....	5
Quadro 1	10
Quadro 2	13
Anexo 1.....	28
Anexo 2 Primeiro Artigo.....	29
Anexo 3 Segundo Artigo.....	41
Anexo 4 Terceiro Artigo.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

ADJ	Ajustado (Adjusted)
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanine aminotransferase
AM	Antimoniato de meglumina
AST	Aspartate aminotransferase
CI	Intervalo de confiança (Confidence interval)
CLSRT	Reflexo estapediano contralateral
Cr	Bruto (Crude)
CV	Cardiovascular
dB	Decibéis
DNA	Àcido desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Teste imuno enzimatico (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EOAPD	Emissões otoacústicas por produto de distorção
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
g	Gramma
Gama GT	Gama glutamiltransferase
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Hz	Hertz
IBGE	Instituto de Desenvolvimento de Geografia e Estatística
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IDMR	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imuno-fluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G

IM	Intra-muscular
mm	Milímetro
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
Kg	Quilograma
Lab Vigileish	Laboratório de Vigilância em Leishmanioses
LC	Leishmaniose Cutânea
LM	Leishmaniose Mucosa
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
MA	Antimoniato de meglumina (Meglumine antimoniate)
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	Razão de chance (Odds ratio)
PCR	Reação em cadeia de polimerase (Polymerase chain reaction)
Sb ⁺⁵	Antimonial pentavalente
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TGO	Transaminase glutâmico oxaloacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
VENG	Vectoeletronistagmografia
VADS	Vias Aero-Digestivas Superiores
Y	Ano (Year)

SUMÁRIO

1 – Introdução	1
1.1 - Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana	1
1.2 – Leishmaniose Cutânea (LC)	6
1.3 - Leishmaniose Mucosa (LM)	7
1.4 – Diagnóstico	9
1.5 – Tratamento.....	10
1.6 – Ototoxicidade.....	11
2 – Justificativa.....	14
3 – Objetivos.....	16
3.1 – Objetivo Geral.....	16
3.2 – Objetivo Específico.....	16
4 – Primeiro Artigo.....	17
5 – Segundo Artigo.....	18
6 – Terceiro Artigo.....	19
7 – Conclusão.....	20
8 – Referências Bibliográficas.....	21
9 – Anexo.....	28

1. INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania* (Castes et al. 1983; Conceição-Silva et al. 1990; Desjeux 1996; Brasil 2007; Brasil 2010; Goto & Lindoso 2010). Os seres humanos são infectados através da picada de flebotomíneos¹ (vetores), que se reproduzem em áreas de florestas, cavernas, ou tocas de pequenos roedores (OMS 2010). Como boa parte das zoonoses², a intensidade com que a leishmaniose tegumentar atinge o homem depende, principalmente, de alterações do meio ambiente (Negrão 2009). A Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou-a como uma das seis doenças parasitárias ou protozoóticas mais importantes do mundo pelo seu alto coeficiente de detecção³ e capacidade de produzir deformidades (Desjeux 2004; Alvar 2006). Apresenta um índice global de infecção com prevalência de 12 milhões e incidência estimada de 1,5 milhões de novos casos por ano. Cerca de 350 milhões de pessoas correm o risco de contrair a doença (Desjeux 2004; Alvar 2006), havendo indicações de aumento a cada ano (Conceição-Silva et al. 1990; Marzochi & Marzochi 1994; Gontijo & Carvalho 2003; Costa 2005; Guerra et al. 2006; Negrão 2009; Brasil 2010; OMS 2010). Prevalente em 82 países sendo mais encontrada no continente Africano (Marrocos, Etiópia e Tunísia), oriente médio e eurásia (Afeganistão, Paquistão, Iran, Iraque, Síria e Arábia Saudista) e no continente americano, do sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, exceto Chile e Uruguai (Negrão 2009; Goto & Lindoso 2010).

¹ Pequenos insetos responsáveis pela transmissão de algumas doenças aos humanos e animais (Negrão 2009).

² Zoonoses são doenças e infecções naturalmente transmissíveis entre os hospedeiros vertebrados (reservatórios) e o homem.

³ Coeficiente de detecção: Permite avaliar melhor o risco de contrair a doença na localidade, por considerar no denominador a população mais exposta, permitindo também a comparação entre áreas. Para a verificação do coeficiente de detecção, o Ministério da Saúde recomenda o levantamento dos números de casos novos confirmados de LTA por 100.000 mil habitantes na população residente em determinado espaço geográfico, no ano considerado (Brasil 2010).

A LTA é considerada uma doença emergente⁴ e re-emergente⁵ em certas partes do mundo, devido às migrações populacionais principalmente das zonas rurais para as urbanas. Isto se deve à procura de oportunidades de trabalho, como consequência de conflitos, alterações do microambiente por mudanças climáticas e intervenções humanas com expressão na eco-epidemiologia relacionada ao aquecimento global, à degradação das condições socioeconômicas e a presença de co-infecção *Leishmania* / HIV. (Desjeux 2004; Negrão 2009; Goto & Lindoso 2010; OMS Bull 2010). Além disso, é uma das enfermidades diagnosticadas em viajantes de países industrializados realizando eco-turismo ou viagens profissionais em áreas endêmicas, tornando-se uma preocupação mundial, visto que, por inexperiência, os médicos destes países conduzem inadequadamente a doença, com retardo no diagnóstico e tratamento (Blum et al 2004; Lederman et al 2008; Singer et al 2008; Goto & Lindoso 2010).

No Brasil, a LTA é uma doença com diversidade de espécies de parasito, de reservatórios e de vetores que apresenta diferentes padrões de transmissão e um conhecimento ainda limitado sobre alguns aspectos (Desjeux 2004; Brasil 2010). Seu comportamento varia de acordo com diversos fatores: as características ecológicas de cada região; a infectividade das espécies de *Leishmania*; os hábitos e a biologia dos flebotomíneos; a diversidade dos ciclos biológicos dos parasitas; a proporção de indivíduos suscetíveis existente em cada área; assim como a possibilidade do homem ser fonte de infecção (Marzochi 2009; Negrão 2009).

No Brasil, a LTA apresenta três padrões epidemiológicos característicos (Brasil 2007; Brasil 2010):

- 1 - Silvestre – Neste padrão, a transmissão ocorre em área de vegetação primária sendo, fundamentalmente uma zoonose de animais silvestres, que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre, onde esteja ocorrendo enzootia⁶.
- 2 - Ocupacional e Lazer – Este padrão de transmissão está associado à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, de treinamentos militares e ecoturismo.
- 3 - Rural e periurbano em áreas de colonização – Este padrão está relacionado ao processo

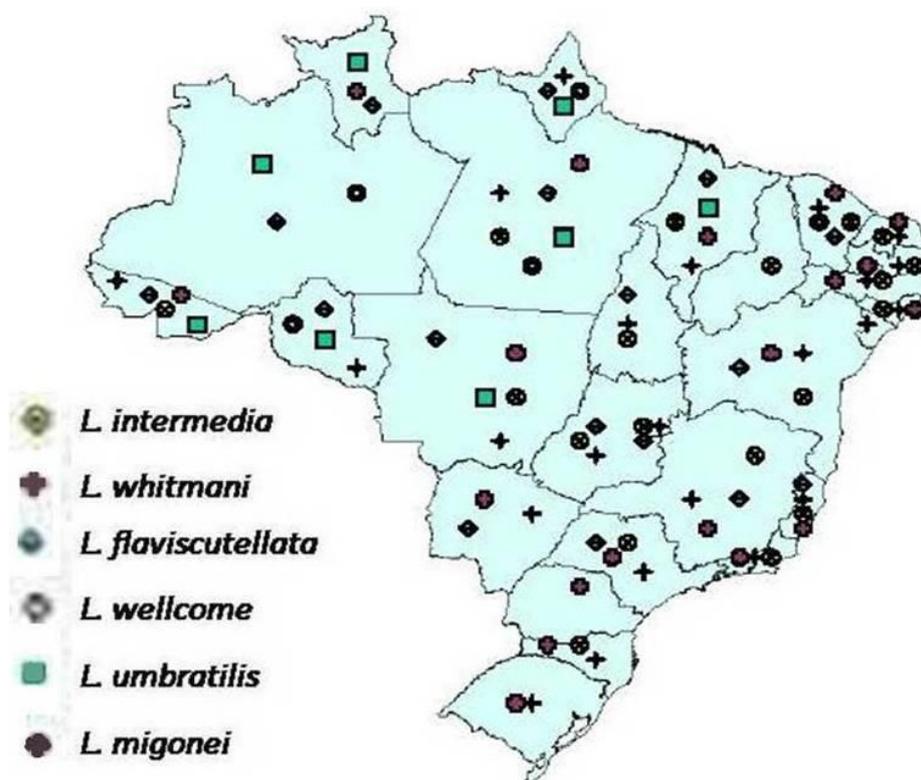
⁴ Doenças emergentes são aquelas que não tinham significado no passado e em determinado momento surgem como novas, passam a ter novas distribuições, como uma moléstia que só atingia as crianças e começa a acometer também os idosos ou uma doença, antes restrita a um único país, que se espalha por todo o mundo (Fiocruz 2004).

⁵ As moléstias que aparecem, são controladas e, passado um tempo, voltam a ameaçar a população são as doenças re-emergentes - aquelas que são conhecidas de longa data e, de repente, têm sua incidência aumentada por causa de uma série de fatores, como urbanização desordenada, degradação do meio ambiente e desigualdade social, entre outros(Fiocruz 2004).

⁶ Doença de animais peculiar a uma localidade ou constantemente presente nela.

migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (Brasil 2010).

Os flebotomíneos são os insetos vetores da LTA, pertencentes à Ordem Díptera, Família *Psychodidae*, Subfamília *Phlebotominae*, Gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros. No Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da LTA são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei*. (Brasil 2010). Sua distribuição pode ser vista na Figura 1.



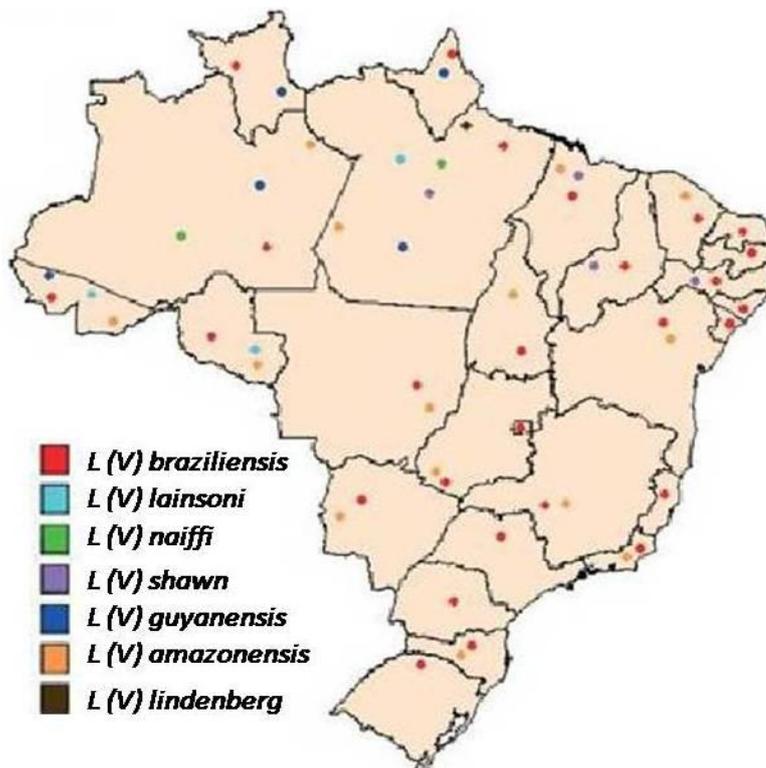
Fonte: SVS/MS

Figura 1 – Distribuição das principais espécies de flebotomíneos vetores da leishmaniose tegumentar americana, Brasil - 2006.

Segundo Marzochi & Marzochi (1994), na hipótese da origem amazônica da LTA no Brasil, a região Norte seria o foco de origem da endemia brasileira com sua posterior disseminação para as outras regiões a partir das migrações humanas (Anexo 1). Possivelmente, a LTA foi introduzida na Região Sudeste do Brasil no início do século XX, quando casos de LTA foram identificados entre os trabalhadores na construção de ferrovias e estradas (Machado-Coelho 2005). No entanto, durante as décadas de 1950, 1960 e parte de 1970, a LTA praticamente deixou de ocorrer na região sudeste (São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro), provavelmente pelo fim dos

desmatamentos e pela utilização maciça de inseticidas na agricultura intensiva e nas campanhas de Saúde Pública contra a malária e a doença de Chagas (Marzochi & Marzochi 1994). Como consequência, houve uma perda da imunidade, na população humana, induzida pela exposição às picadas de flebotomíneos, cuja saliva, mesmo dos não infectados, admite-se produzir proteção às infecções por *Leishmania sp* (Desjeux 1992). Em alguns estados da região Sul, a LTA foi detectada a partir dos anos 80 (Paraná), 90 (Santa Catarina) e 2000 (Rio Grande do Sul) (Brasil 2010).

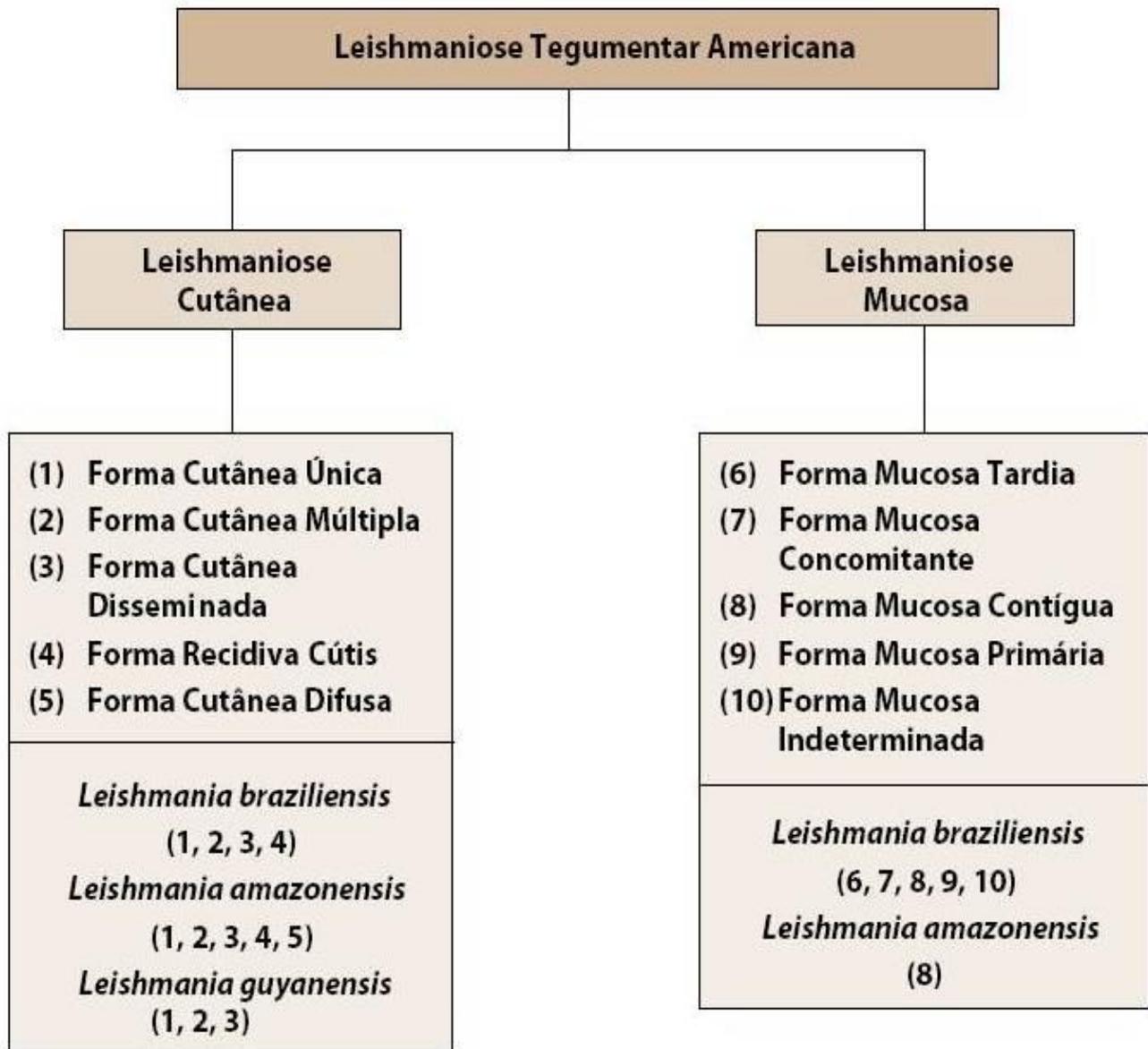
Das sete espécies de leishmanias dermatrópicas (Figura 2) mais prevalentes no Brasil, a *Leishmania (Viannia) braziliensis* apresenta a mais ampla distribuição geográfica, é encontrada em vários países das Américas Central e Sul, sendo a mais prevalente em todo o território brasileiro, inclusive nas áreas novas rurais e peri-urbanas, é a principal responsável por lesões cutâneas localizadas, múltiplas ou disseminadas e pelo comprometimento secundário das mucosas (Marzochi & Marzochi 1994; Altamiro-Enciso et al 2003; Silveira et al 2004; Costa 2005).



Fonte: SVS/MS

Figura 2 – Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar americana, Brasil - 2005

A LTA acomete a pele e as mucosas das vias aero-digestivas superiores. As formas clínicas e suas respectivas espécies de parasitos responsáveis são demonstradas na figura 3.



Fonte: SVS/MS

Figura 3 – Apresentação clínica da LTA e espécie de *Leishmania* responsável, Brasil 2007.

1.2 LEISHMANIOSE CUTÂNEA (LC)

A forma cutânea (LC) da LTA ocorre principalmente como úlcera indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos. Surge no local da inoculação pela picada do vetor entre 10 dias a 3 meses, como uma pápula eritematosa que progride lentamente para nódulo, com ou sem adenopatia regional e/ou linfangite (Gontijo & Carvalho 2003; Goto & Lindoso 2010). Com a progressão forma-se uma úlcera que apresenta formato arredondado ou ovalado, podendo ser de pequenas ou grandes dimensões, com bordas eritematosas, infiltradas, bem delimitadas, fundo eritematoso e com granulações grosseiras, configurando a clássica lesão com bordas em moldura (Gontijo & Carvalho 2003; Brasil 2010). 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; Gontijo & Carvalho 2003), com possibilidade de reativação ou comprometimento metastático (hematogênico) destrutivo tardio de mucosas da naso-oro-faringo-laringe, demandando tratamento prolongado e com elevados custos sociais e financeiros (Machado-Coelho et al 2005; Amato et al 2008; Marzochi 2009; Kumar 2009; Brasil 2010). Podem, também, permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) (Marsden 1986; Gontijo & Carvalho 2003).

O surgimento de novas lesões cutâneas em sítios distintos da lesão primária, em pacientes curados, deixa dúvidas quanto à reativação da LC (lesões cutâneas metastáticas), ou nova exposição à picada do inseto vetor, ocasionando uma re-infecção, principalmente em área endêmica (Weigle et al 1985; Saraiva et al 1990).

1.3 LEISHMANIOSE MUCOSA (LM)

A forma mucosa (LM) da LTA, também denominada espúndia ou mucocutânea, pode ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão cutânea primária (Goto & Lindoso 2010), sendo que metade dos pacientes portadores de LTA que evoluirão para LM o farão nos primeiros 2 anos após a cicatrização das lesões cutâneas, e 90% dentro de 10 anos (Marsden et al. 1984; Sampaio et al 1989; Brasil 2010).

Cerca de 3 a 5% dos pacientes com LC evoluem para LM (Oliveira-Neto 2000; Brasil 2010). O mecanismo exato da lesão mucosa, como e onde as leishmanias sobrevivem em latência no organismo humano durante anos, assim como os fatores que desencadeiam a doença são ainda pouco conhecidos (Pessôa & Barretto 1948; Walton et al 1973; Marsden 1986; Martinez et al. 1992), entretando a possibilidade da LM ser conseqüente a metástase hematogênica, vindo a acometer mucosas das vias aero-digestivas superiores (VADS) é bem aceita (Bowdre et al. 1981; Llanos-Cuentas et al. 1985). Desta forma, 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” (Pessôa & Barretto 1948, Marsden 1986, Moreira 1994, Schubach 1997). Parte 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 (Pessôa & Barretto 1948, Walton et al. 1973, Marsden 1986, Schubach 1997).

Gênero masculino, idade, estado nutricional, duração da doença, fatores genéticos, lesões prévias de pele, co-morbidades e tratamento inadequado de LC, constituem fatores de riscos para LM (Passos 2001; Machado-Coelho 2005).

As lesões mucosas raramente acometem pacientes sem história prévia de LC, considerando-se, nestes casos, inoculação direta do vetor na mucosa exposta (Marzochi et al 1994).

As formas de LM descritas por Marzochi & Marzochi (1994) podem ser vistas na figura 3.

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

A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos de LM. Embora a mucosa bucal, a faringe e laringe possam ser atingidas, a localização

preferencial da doença é na mucosa do septo nasal cartilaginoso e porções mais anteriores das fossas nasais, como o vestíbulo, as conchas inferiores e por contigüidade o próprio assoalho nasal (Marsden 1984; Sampaio 1989; Lessa 2007). Outras áreas afetadas são o palato, os lábios, a língua, a úvula, pilares amigdalianos, parede posterior da faringe e a laringe. Nas lesões da nasofaringe, as coanas podem ser atingidas e causar estenose (Gontijo & Carvalho 2003; Oliveira 2005; Goto & Lindoso 2010; Brasil 2010). As queixas de pacientes com LM são 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, entre outros (Marsden 1986; Moreira 1994; Goto & Lindoso 2010; Oliveira 2005).

As lesões mucosas, quando não tratadas, são progressivas, havendo divergência em relação à possibilidade de cura espontânea. Pessôa & Barretto (1948) e Marsden (1986) descrevem poucos relatos de possíveis curas espontâneas, enquanto Reithinger (2007) afirma não existir tal possibilidade. Mesmo quando tratadas, podem deixar seqüelas como retração da pirâmide nasal, perfuração do septo nasal ou do palato, destruição da úvula, etc (Schubach 1990; Moreira 1994; Gontijo & Carvalho 2003; Goto & Lindoso 2010).

A progressão da lesão, a infiltração da pele nasal externa, a hiperemia, o edema e o aumento da base da pirâmide nasal, provocam 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” ou “focinho de anta”. Progressivamente, poderá haver a destruição completa do nariz e áreas vizinhas, levando a perturbações da deglutição e da fala, com importante mutilação da face, podendo levar à morte pelas complicações, principalmente infecciosas (Sampaio et al. 1985; Goto & Lindoso 2010).

Uma vez que pode assumir formas potencialmente destrutivas, desfigurantes e até incapacitantes, a LTA constitui um problema de saúde pública com repercussão no campo psicossocial do indivíduo (Magalhães et al 1990; Gontijo & Carvalho 2003; Boaventura et al 2009; Goto & Lindoso 2010). O nível de rejeição dos moradores em região endêmica de LTA (Corte de Pedra e Três Braços, Bahia - Brasil) ao doente com lesão desfigurante da face pode levar a repulsa demonstrada com gestos e ações (Magalhães et al 1990). Além disso, tentativas de suicídio ocorreram devido ao estigma social associado à doença (Cochrane 2009).

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LTA é clínico-epidemiológico, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose, devendo ser confirmado através de exames laboratoriais específicos, englobados em três grupos (Brasil 2010):

1.4.1 - Exames parasitológicos

- a) Demonstração direta do parasito
- b) Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo)

1.4.2 - Exames imunológicos

- a) Teste intradérmico (Intradermorreação de Montenegro)
- b) Testes sorológicos

1.4.3 - Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR)

O diagnóstico de certeza da LM é feito pelo encontro do parasito na mucosa (biópsia ou escarificação), apesar de escasso por causa da resposta imune que restringe sua multiplicação. É avaliado pelo exame parasitológico direto (raspado ou imprint), exame anatomopatológico, imunohistoquímica, cultura e PCR (Gontijo e Carvalho 2003; Morgado et al 2010; Brasil 2010). O Ministério da Saúde (MS) recomenda a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento (Brasil 2010). O isolamento *in vivo* realizado através da inoculação em animais não é mais utilizado como ferramenta para fins diagnósticos.

A PCR é uma excelente ferramenta capaz de detectar o DNA do parasito. Além do emprego no diagnóstico, a utilização desta ferramenta molecular em estudos genéticos permite verificar a heretogeneidade intra-específica do parasito dos subgêneros *Viannia* e *Leishmania*, contribuindo para um melhor entendimento da epidemiologia da LM nas diversas áreas endêmicas (Pacheco et al. 2000, Morgado et al 2010; Brasil 2010). Amplamente utilizada para fins de pesquisa, pois, além da detecção e tipagem, demonstra a diversidade genética dentro de populações, permitindo uma melhor definição das relações filogenéticas entre as espécies, não é utilizado na rotina diagnóstica por conta de seu alto custo (Brasil 2010).

Nos exames imunológicos, a intradermorreação de Montenegro (IDRM) tem geralmente resposta forte positiva. Trata-se de um teste que avalia a hipersensibilidade tardia, cuja sensibilidade varia entre 86 a 100%, porém possui baixa especificidade, não distinguindo infecções recentes das antigas além de apresentar reação cruzada com outras doenças infecciosas, como doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras, e poder desencadear reação exantemática generalizada (Fagundes 2003; Oliveira 2005; Fagundes 2007). Os testes

sorológicos visam detectar anticorpos anti-*Leishmania* no sangue periférico e costumam mostrar títulos mais elevados na LM que na LC. O ensaio imunoenzimático (ELISA) é mais sensível que a reação de imuno-fluorescência indireta (RIFI), porém não se encontra disponível comercialmente. Ambos têm elevada sensibilidade e especificidade, apesar de apresentarem reação cruzada com outras doenças infecciosas (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras) (Mouta-Confort 2009).

1.5 TRATAMENTO

O tratamento é feito com os antimoniais pentavalentes⁷ (Sb^{+5}), introduzidos por Gaspar Vianna em 1912 (Vianna 1914), e que continuam sendo as drogas de primeira linha para o tratamento das leishmanioses (Goodwin 1995, Herwaldt 1999).

Os esquemas terapêuticos preconizados para as diferentes apresentações clínicas da LTA, segundo a OMS e o MS, são descritos no quadro 1 (Brasil 2010).

Quadro 1. Esquema terapêutico preconizado para as diversas formas clínicas de LTA, segundo OMS e Ministério da Saúde

Forma Clínica	Dose	Tempo de duração mínimo
Leishmaniose Cutânea	10-20mg/ Sb^{+5} /Kg/dia (Recomenda-se 15mg/ Sb^{+5} /Kg/dia)	20 dias
Leishmaniose Difusa	20mg/ Sb^{+5} /Kg/dia	20 dias
Leishmaniose Mucosa	20mg/ Sb^{+5} /Kg/dia	30 dias

Segundo o MS, o tratamento da LM é realizado com antimoniais pentavalentes (20mg Sb^{5+} /Kg de peso/dia) em dose única durante 30 dias consecutivos, por via parenteral, de preferência, em ambiente hospitalar. Se não houver cicatrização completa em até três meses (12 semanas) após o

⁷ Os antimoniais pentavalentes são drogas consideradas leishmanicidas, pois interferem na bioenergética das formas amastigotas de *Leishmania* (Brasil 2010).

O antimoniato de N-metilglucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5mL que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de Sb^{+5} . Portanto, uma ampola com 5mL corresponde a 405mg de Sb^{+5} e cada mL contém 81mg de Sb^{+5} (Brasil 2010).

término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, devesse utilizar um dos fármacos de segunda escolha (Oliveira 2005; Brasil 2010).

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) - IPEC - Fiocruz, a dose de 5mgSb⁵⁺/kg/dia IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LM. Administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelização e desinfiltração das mucosas, obedecendo-se ao número máximo de 120 doses (Schubach 1990, Oliveira-Neto et al. 1996, Oliveira-Neto et al. 2000, Schubach et al. 2002, Schubach et al. 2005). De um modo geral, mais particularmente quando doses maiores são usadas, podemos encontrar efeitos adversos, como: mialgia, exantema, artralgias, astenia, reação inflamatória local, náuseas, prurido no local da injeção, prurido generalizado, herpes zoster, tontura, alterações da perfusão renal como elevação da uréia e creatinina, elevações dos marcadores de lesão hepática (TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama GT), aumento de enzimas pancreáticas no soro (lipase, amilase) e alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma (Azeredo-Coutinho e Mendonça 2002; Oliveira 2005; Brasil 2010). É necessário, durante o tratamento, o controle dos níveis séricos de lipase, amilase e transaminases, bem como da função renal e da atividade elétrica do coração (Araujo-Melo 2010, Brasil 2010). Os idosos são os mais afetados pela LM e, como geralmente estão associados às doenças de base como hipertensão arterial, diabete, artrose e outras, a severidade da doença e/ou efeitos adversos são mais frequentes (Oliveira-Neto et al. 2000).

Com o longo tempo de tratamento podem surgir efeitos adversos que impedem a continuidade do mesmo, sendo necessária a administração de outros medicamentos, tais como pentamidina e anfotericina B (Brasil 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 espera-se encontrar: lesões cutâneas cicatrizadas, ausência de lesões mucosas em atividade, reação de Montenegro positiva e ausência de anticorpos específicos no soro ou presença de baixos títulos de Imunoglobulina G (IgG) (Schubach et al. 1989; Schubach 1990; Schubach 1997; Schubach et al. 1998a; Schubach et al. 1998b).

1.6 OTOTOXICIDADE

A ototoxicidade é a tendência de certos agentes terapêuticos, e outras substâncias químicas, de causarem prejuízo funcional e degeneração celular dos tecidos da orelha interna⁸, afetando o

⁸Na orelha interna, o órgão de Corti é composto por células ciliadas internas e externas que participam na fisiologia da audição. As células ciliadas internas são as primeiras a sofrerem degeneração pela ação de substâncias ototóxicas (Hungria 1984).

sistema coclear e/ou sistema vestibular, alterando duas funções importantes do organismo: a audição e o equilíbrio (Walker 1990; ASHA 1994; Arslan et al, 1999; Vallejo et al 2001). A perda auditiva e o zumbido estão associados à intoxicação aguda, ou à administração prolongada de determinados fármacos. 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. 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 (Seligmann et al 1996).

Os salicilatos e os derivados da quinina também podem produzir desequilíbrio, bem como perda da audição, porém seus efeitos são frequentemente transitórios (Cohen 1991). Dos grupos de fármacos ototóxicos, os antibióticos aminoglicosídeos são os mais estudados. Na anamnese, quando há antecedentes de tratamento com fármacos sabidamente ototóxicos ou contato ambiental, o diagnóstico torna-se muito fácil.

A ototoxicidade é uma causa relativamente rara de desequilíbrio (Seligmann 1996). O quadro clínico é o de labirintopatia periférica e o paciente pode apresentar sintomas e sinais relacionados com lesão coclear, como hipoacusia uni ou bilateral, zumbidos de alta frequência e plenitude auricular. A perda auditiva pode ser rápida ou progressiva e ser de grau dependente da concentração do ototóxico utilizado, dependente também da duração do tratamento e da associação deste com o uso de outros 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 ou tontura, desequilíbrio, nistágmo, 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).

Os fatores de risco associados à ototoxicidade incluem, entre outros, aumento da concentração do fármaco no soro ou na orelha interna, hipoalbuminemia, aumento do comprometimento da função renal, comprometimento prévio da orelha interna, idade maior ou igual a 60 anos, fatores hereditários, sexo feminino e exposição ao ruído (More 1984; Seligmann et al 1996; Vallejo et al 2001; Araújo-Melo 2010). 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).

Segundo a *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA - Associação Americana de Fala-Linguagem-Audição) (1994), em seu manual para o controle audiológico de indivíduos recebendo fármacos ototóxicos, os critérios definidos para a cocleotoxicidade são: um incremento

igual ou superior a 20 dB no limiar audiométrico, em uma ou mais frequências, uni ou bilateralmente; incremento de 10dB em duas frequências adjacentes; desaparecimento das altas frequências existentes antes do tratamento, durante três exames consecutivos confirmados. A ototoxicidade pode ser classificada em grau 1 ou leve, grau 2 ou moderada, grau 3 ou grave e grau 4 ou potencialmente letal, segundo a tabela de graduação de severidade de Eventos Adversos adultos e pediátricos (AIDS 2009)(quadro 2).

Quadro 2. Graus de Ototoxicidade Auditiva e Vestibular

Parâmetro	Grau 1- Leve	Grau 2 - Moderada	Grau 3 – Grave	Grau 4 – Potencialmente Letal
Alteração Sensorineural	Assintomático com alteração sensorial no exame ou mínima alteração causando nenhuma ou mínima interferência com atividades sociais ou funcionais habituais	Alteração sensorial causando discreta interferência nas atividades sociais ou funcionais habituais	Alteração causando incapacidade nas atividades sociais ou funcionais	Alteração sensorial incapacidade que causa incapacidade para executar as funções básicas de autonomia
Vertigem	Vertigem, causando nenhuma ou mínima interferência nas atividades sociais ou funcionais	Vertigem causando discreta interferência nas atividades sociais ou funcionais habituais	Vertigem causando incapacidade para as atividades sociais ou funcionais habituais	Vertigem incapacitante para executar as funções básicas de autonomia

A monitorização dos pacientes em uso de agentes terapêuticos ou outras substâncias químicas potencialmente ototóxicas é realizada segundo diferentes critérios, objetivos e subjetivos, não havendo um consenso universal (Arslan et al 1999). Os exames mais utilizados são audiometria convencional, audiometria de altas frequências, emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), impedanciometria, reflexo estapediano contralateral (CLSRT), BERA, avaliação vestibular por Vectoeletronistagmografia (VENG), além do exame otorrinolaringológico com otoscopia, realizadas antes, durante e após o fim da utilização do agente terapêutico ou outras substâncias químicas ou até a normalização das alterações (Arslan et al 1999; ASHA 1994).

2. JUSTIFICATIVA

A LM com sua ampla distribuição constitui uma das doenças infecciosas que merece maior atenção devido à magnitude da doença, com risco da ocorrência de deformidades faciais, com conseqüente envolvimento psicológico do doente e com reflexos no campo social e econômico.

O exame rotineiro das mucosas nasal, oral, faríngea e laríngea dos pacientes de LC primária, antes do tratamento, durante este, e posteriormente durante o acompanhamento por um período não inferior a cinco anos (como recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil), na procura dos primeiros indícios de lesão mucosa, pode ser uma significativa medida no auxílio do diagnóstico precoce da LM. O exame otorrinolaringológico é necessário para a confirmação de LM em atividade e, além de possibilitar o tratamento adequado, permite também o diagnóstico precoce da recrudescência da doença, assim como da resistência ao fármaco, minimiza o erro diagnóstico que conduz ao tratamento com medicações tóxicas a pacientes sem LM e ainda possibilita detecção, tratamento e acompanhamento de outras doenças nasais.

O antimoniato de meglumina (AM) ainda é o fármaco de primeira escolha no tratamento de LM, apesar de seus efeitos adversos já conhecidos. Em nosso grupo (Lab VigiLeish) observamos a tontura como um efeito adverso importante, e não fomos capazes de detectar relatos na literatura da perda auditiva relacionada ao seu uso. No entanto, a descrição de tontura e alterações renais como efeitos adversos do AM, nos fez supor que este fármaco também poderia ser ototóxico, devido à similaridade existente entre os dois órgãos – rim e orelha interna. Medicações sabidamente nefrotóxicas, tais como aminoglicosídeos e cisplatina são capazes de induzir ototoxicidade, assim como a amifostina que é um medicamento sabidamente nefroprotetor que tem sido estudada como um fármaco também otoprotetor.

Portanto, a falta de núcleos com médico especialista em Otorrinolaringologia nos centros de referência de Leishmanioses pode representar uma deficiência para detecção da instalação da LM e dos efeitos tóxicos cócleo-vestibulares do tratamento com antimonial. A avaliação especializada guiada por equipamentos endoscópicos, que fornecem ampliação da visão das mucosas, assim como a realização do estudo audio-vestibulométrico através de audiometria convencional e/ou de alta frequência, emissões otoacústicas, timpanometria e vectoeletronistagmografia são fundamentais para este controle.

O Lab VigiLeish - IPEC – Fiocruz, no Rio de Janeiro, é um centro de referência no diagnóstico e tratamento da Leishmaniose. A avaliação das mucosas através de exame realizado sob

visão endoscópica⁹ é rotineiramente realizada pelo setor de otorrinolaringologia do IPEC-FIOCRUZ. Além disto, dispomos de métodos de avaliação da função cocleovestibular com audiometria convencional, audiometria de altas frequências, impedanciometria, pesquisa do reflexo estapediano (CLSRT), emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), e avaliação vestibular por Vectoeletronistagmografia (VENG). Desta forma, o VigiLeish tem as condições necessárias à pesquisa de ototoxicidade relacionada ao AM, e caso esta seja comprovada, será pela primeira vez relatada na literatura científica.

A LT é endêmica em todas as unidades federativas do Brasil com magnitudes distintas. As diferenças locais das espécies de *Leishmania*, vetores e determinantes ambientais, sócio-econômicos e biológicos, podem ter relação com o fato da transmissão da LT, se expandir para ambientes alterados em ciclos peri-domésticos envolvendo flebotomíneos, seres humanos, animais domésticos como cães, equídeos e gatos e, eventualmente, animais silvestres. Desta forma, as análises das diferenças regionais devem ser realizadas para melhor compreensão deste fato.

Adicionalmente, como existe também a possibilidade da toxicidade cócleo-vestibular ser dependente de inúmeros fatores, entre eles a dose do fármaco, o tempo de tratamento e a forma de apresentação clínica da doença, se LC ou LM, decidimos verificar através da análise das informações do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, entre 2002 e 2009, a prevalência de LTA e a ocorrência de LM, nas diferentes regiões geográficas do Brasil.

Desta forma, caso seja comprovado que a LM ou seu esquema terapêutico específico com AM tenham interferência na incidência de ototoxicidade a este fármaco, este estudo nos permitirá propor ações no âmbito de Saúde Pública com medidas de prevenção mais apropriadas para cada região.

⁹ A visão endoscópica é realizada através de equipamento composto por endoscópios rígido e/ou flexível de diferentes angulações e calibres, fonte de iluminação e cabo de fibra ótica, com a finalidade de ampliação e melhora da qualidade da imagem, tendo ainda a possibilidade de documentação através da conexão com sistema de vídeo-gravação (Pádua & Voegels 2006).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a toxicidade cócleo-vestibular associada ao uso de antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose mucosa e analisar comparativamente a prevalência da LC e LM nas diferentes regiões do Brasil

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Avaliar os fatores de risco associados à tontura como efeito adverso ao uso do antimoniato de meglumina nos pacientes tratados de LM pelo Ipec no período de 1989 a 2004

3.2.2. Descrever o relato de um caso de toxicidade cócleo-vestibular associado ao uso de antimoniato de meglumina, em paciente com LM atendido no ambulatório de Leishmaniose no Ipec-FioCruz

3.2.3. Correlacionar a magnitude da endemia da LT com a proporção da LM geral e por faixa etária, segundo os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2002 a 2009, em cada região geográfica do Brasil e avaliar os prováveis mecanismos de adaptação parasito-hospedeiro

4. PRIMEIRO ARTIGO

TITULO: Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil

Este artigo tem o objetivo de avaliar os fatores de risco associados à tontura como efeito adverso ao uso do antimoniato de meglumina nos pacientes tratados de Leishmaniose Mucosa pelo Ipec no período de 1989 a 2004

Este artigo foi publicado e sua referência é:

Araujo-Melo MH; Meneses AM; Schubach AO; Moreira JS; Conceição-Silva F; Salgueiro MM; Pimentel MIF; Araújo-Silva M; Oliveira RVC; Carmo CN; Valete-Rosalino CM. 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* 2010; 1-5. doi:10.1017/S0022215110001325

(Anexo 2)

5. SEGUNDO ARTIGO

TITULO: Primeiro relato de Toxicidade Cócleo-Vestibular relacionada ao Antimoniato de Meglumina

Este artigo tem o objetivo de descrever o relato de um caso de Toxicidade Cócleo-Vestibular associado ao uso de antimoniato de meglumina, em paciente com LM atendido no ambulatório de Leishmaniose no Ipec-FioCruz

Este artigo encontra-se em fase de revisão pelos autores para posterior submissão. (Anexo 3)

6. TERCEIRO ARTIGO

TITULO: On the tracks of Brazilian Endemic Tegumentary Leishmaniasis: Prevalence and Antiquity Vs Clinical Manifestations of the Disease.

Este artigo teve o objetivo de correlacionar a magnitude da endemia (prevalência) com a proporção de leishmaniose mucosa geral e por faixa etária, segundo os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Este artigo foi submetido em 01 de setembro de 2010 para a revista Emerging Infectious Diseases (Anexo 4)

7. CONCLUSÃO

Concluimos que o antimoniato de meglumina, fármaco mais utilizado no tratamento da LM, apresenta efeito tóxico cócleo-vestibular aparentemente reversível, principalmente no sexo feminino, em idosos e com toxicidade pancreática associada e que, a proporção de LM varia de forma inversa com a prevalência de LT nas diferentes regiões do país.

Estamos conduzindo um estudo para definirmos outros aspectos relacionados a este efeito adverso do AM, como relação com a dose, tempo de tratamento, forma de apresentação clínica da LTA, se LC ou LM, dentre outros fatores de risco associados, que nos permitirá propor ações no âmbito de Saúde Pública com medidas de prevenção mais apropriadas para cada região do país.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDS. Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events 2009. Disponível em: <http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance>, acessada em 20/06/2010
- Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends in Parasitology* 2006;22(12):552–557.
- Altamiro-Enciso AJ, Marzochi MC, Moreira JS, Schubach AO, Marzochi KB. On the origin and spread of cutaneous and mucosal leishmaniasis, based on pre- and post-colombian historical source. *Hist. Cienc. Saude Manguinhos* 2003;10:852-882
- Amato VS, Duarte MIS, Nicodemo AC, Carvalho LV, Pagliari C, Matta VLR et al. An evaluation of clinical, serologic, anatomopathologic and immunohistochemical findings for fifteen patients with mucosal leishmaniasis before and after treatment. *Rev. Inst. Med. trop.S. Paulo* 1998;40(1). doi: 10.1590/S0036-46651998000100006
- Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Amato-Neto V, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis:Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.* 2008;105(1);1-9.
- Araujo-Melo MH, Meneses AM, Schubach AO, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM. Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil. *The Journal of Laryngology & Otology* 2010;1-5.
doi:10.1017/S0022215110001325
- Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884 (1);1-14.
- ASHA. American Speech-Language-Hearing Association audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. ASHA, 1994;36(suppl. 12):11-9.
- Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC. 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* 2002;3: 477-481.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007. 182 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 180 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Boaventura VS, Oliveira JGS, Costa JML, Novais FO, Oliveira CI, Barral-Netto M et al. The value of Otorhinolaryngologic Exam in Correct Mucocutaneous Leishmaniasis Diagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009;81(3):384-386.
- Bowdre JH, Campbell JL, Walker DH, Tart DE. American mucocutaneous leishmaniasis. Culture of a *Leishmania* species from peripheral blood leukocytes. *Am J Clin Pathol* 1981; 75;435-438.
- Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;53;158-166.
- Desjeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control. *Clinical Dermatology* 1996;14:417-423.
- Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Microbiology and Infectious Diseases* 2004;27(5);302-318
- Castes M, Agnelli A, Verde O, Rondon AJ. Characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;27:176-186.
- Cochrane 2009. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis (Review). Disponível em: www.who.int/leishmaniasis/resources/American_interventions_old_world_cutaneous_leish.pdf, acessado em 21/06/2010
- Cohen NL. O paciente com tontura. Atualização sobre distúrbios vestibulares. *Med Clin North America* 1991;6;1283-93
- Conceição-Silva F, Dorea RC, Pirmez C, Schubach A, Coutinho SG. Quantitative study of *Leishmania braziliensis braziliensis* reactive T cells in peripheral blood and in the lesions of patients with American mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Immuno* 1990;79; 221-226.
- Costa JM, Vale KC, Franca F, Saldanha AC, Silva JO, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva CM, Serra Neto A. Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Viannia braziliensis* in cutaneous lesions. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23;205-208.
- Costa JML. Epidemiology of the Leishmaniasis in Brazil (portugueses). *Gaz méd Bahia.* 2005;75(1);3-17
- Fagundes A, Marzochi KBF, Marzochi MCA. Ocorrência de reação imediata generalizada à intradermoreação de Montenegro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003;36(3);413-414

- Fagundes A, Marzochi MCA, Perez M, Schubach A, Ferreira A, Silva JP, et al. Skin reactivity to thimerosal and phenol-preserved Montenegro antigen in Brazil. *Acta Tropica* 2007;101:25–30.
- Fiocruz. Fundação Oswaldo Cruz, Agência Fiocruz de Notícias. Especial Doenças Emergentes, julho/2004. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1001&sid=12>, acessado em: 28/07/2010.
- Goodwin LG. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89: 339-341.
- Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36(1);71-80
- Goto H and Lindoso JAL. Current diagnosis and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(4);419-433
- Guerra JAO, Ribeiro JAS, Coelho LIAR, Barbosa MG, Paes MG. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2006;22(11);2319-2327
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354: 1191-1199.
- Hungria, H.- Otorrinolaringologia, Ed. 5ª, Guanabara Koogan, 1984.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais 2005. Disponível em www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impresao
- Kumar B, Ghimire A, Karki S, Upadhyaya P. Primary laryngeal leishmaniasis: A rare case report.. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2009;52(1);62-64.
- Lessa MM, Lessa A, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007;73(6);843-7
- Lederman ER et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: as analysis from the geosentinel surveillance network. *International Journal of Infectious Diseases* 2008;12;593-602.
- Llanos-Cuentas EA, Arana M, Cuba CAC, Rosa AC, Marsden PD. 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* 1985;18;271-272.
- Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhães PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;99;55-61
- Magalhães HMTV, Costa JML, Costa RM, França F, Vale KC, Marsden P et al. Mudança do componente cognitivo da atitude de uma população de região endêmica do sul da Bahia diante

- da Leishmaniose Tegumentar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1990;23(1);49-52
- Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis* skin ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78; 561-562.
- Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escobel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80;859-876.
- Martinez JE, Alba, Arias L, Escobar MA, Saravia NG. Haemoculture of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* from two cases of mucosal leishmaniasis: Re-examination of haematogenous dissemination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86;392-394.
- Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil –Emerging Antropozoonosis and Possibilities for Their Control (portuguese). *Cad. Saúde Públ.* 1994;10(2);359-375
- Marzochi MCA. Avaliação da persistência do parasito em pacientes com leishmaniose tegumentar americana e correlações epidemiológicas. *Revista Patologia Tropical.* 2009;38(2);1532-34
- Meneses AM 2007. Tese. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com a forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2004. Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, p. 93.
- Moore R, Smith C, Lietman P. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infectious Diseases* 1984;149;23-30
- Moreira JS 1994. Tese. Estudo da Laringite Leishmaniótica. Departamento de Cirurgia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p. 118.
- Morgado FN, Schubach A, Vasconcellos E, Azeredo-Coutinho RB, Valette-Rosalino CM, Quintella LP et al. Signs of an in situ inflammatory reaction in scars of human American tegumentary leishmaniasis. *Parasite Immunology* 2010;32;285-296
- Mouta-Confort, E. 2009. Tese. Ensaio Imunoenzimático com antígeno de *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* no Diagnóstico e Acompanhamento de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana. Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ.
- Negrão, G N; Ferreira, M. E. M. C. Considerações sobre a dispersão da Leishmaniose tegumentar americana nas Américas. *Revista Percurso. NEMO. Maringá, PR, 2009; 1(1): 85-103.*

- Netto EM, Cuba CC, Costa JL, Barreto AC, Rosa C, Marsden PD. Recurrence of South American tegumentary leishmaniasis. *Lancet* 1986;501.
- Oliveira, J. A. A. - Ototoxicidade. *Ver Laryngol Otol Rhinol* 1990;111-491.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (Sb^v) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996;91;207-209.
- Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G, Jr. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42; 321-325.
- Oliveira VSB 2005. Tese. Contribuição da avaliação otorrinolaringológica no diagnóstico diferencial e na detecção precoce da Leishmaniose mucosa. Departamento de Patologia Experimental. Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, p. 92.
- OMS. Organização Mundial de Saúde, Health topics. Leishmaniasis. Disponível em: <http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en>, acessado em 20/06/2010
- OMS. Organização Mundial de Saúde. The disease and its epidemiology. Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/disease_epidemiology/en/print.html, acessado em 21/06/2010
- OMS Bull. Organização Mundial de Saúde. Climate change: a creeping catastrophe. *Bull World Health Organ* 2010;88:410-411 disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/06/10-040610.pdf>
- Padua F, Voegels R. Instrumental para realização e documentação da cirurgia endoscópica nasossinusal. In Voegels R e Lessa M. *Rinologia e Cirurgia Endoscópica dos Seios Paranasais*. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2006
- Pacheco RS, Fernandes O, Salinas G, Segura I, Momen H, Degraeve W et al. Intraspecific heterogeneity in the mini-exon gene localization of *Leishmania (viannia) panamensis* and *Leishmania (viannia) guyanensis* from Colombia. *J Parasitol* 2000;86(6):1250-1253
- Passos VM, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CM, Falcao AL, Lima-Costa MF. Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prospective aspects. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34;5-12.
- Pessoa SB, Barreto MP 1948. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação, Rio de Janeiro, 527 pp.
- Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases* 2007;7(9);581-596.

- 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 RNR, Marsden PD, Furtado T, Barreto AC, Cuba C, Campbell GAM. Avaliação clínica e laboratorial de 114 casos hospitalares de leishmaniose cutâneo-mucosa. An Bras Dermatol 1989;64(4);201-205.
- Saravia NG, Weigle K, Segura I, Giannini SH, Pacheco R, Labrada LA, Goncalves A. Recurrent lesions in human *Leishmania braziliensis* infection - reactivation or reinfection? Lancet 1990;336;398-402.
- 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.
- Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and Immunopathological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with Special Reference to the Disease in Amazonian Brazil - A Review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004;99(3);239-51
- Singer SR, Abramson N, Shoob H, Zaken O, Zentner G, Stein-Zamir. Ecoepidemiology of Cutaneous Leishmaniasis outbreak, Israel. Emerging Infectious Diseases 2008;14(9);1424-1426
- Schubach A, Oliveira AV, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, Araújo M, Sartori A, Marzochi K, Marzochi M. 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, 1989, 92.
- 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, p. 184.
- Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi G, Jr., Fernandes O. Detection of Leishmania DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. J Infect Dis 1998^a: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. 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* 1998b;58; 824-827.
- Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Campos FV, Marzochi KBF, Marzochi MCA. 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* 2002;35;102-103.
- Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, Passos SRL, Marzochi MCA. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38;213-217.
- 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.
- Vianna G. 1914. Gaspar Vianna e a descoberta do tratamento das Leishmanioses pelos antimoniais. Disponível em: <http://www.imt.usp.br/revista/1962%20v%2004/v4%202/47-52.pdf>, acessada em 31/07/2010.
- Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA et al. Ototoxicity early detection using distortion product otoacoustic emissions [portuguese]. *Rev. Bras. Otorrinolaringol* 2001;67(6);845-51
- Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valette-Rosalino, CM, Coutinho RS, et al. American tegumentary leishmaniasis in the elderly: 44 cases treated with an intermittent low dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *JAGS* 2009;1039
- Walker EM Jr, Fazekas-May MA, Bowen WR. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin Lab Med.* 1990;10(2);323-54
- Walton BC, Chinel LV, Eguia y Eguia O. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 1973;22;696-698.
- Weigle, K. A. et al. Recurrences of tegumentary leishmaniasis. *Lancet* 1985;7(2);557-558

ANEXO 1

Adaptado da “Teoria da expansão amazônica” da LT pela *L(V.) braziliensis* proposta por Marzochi (1994).

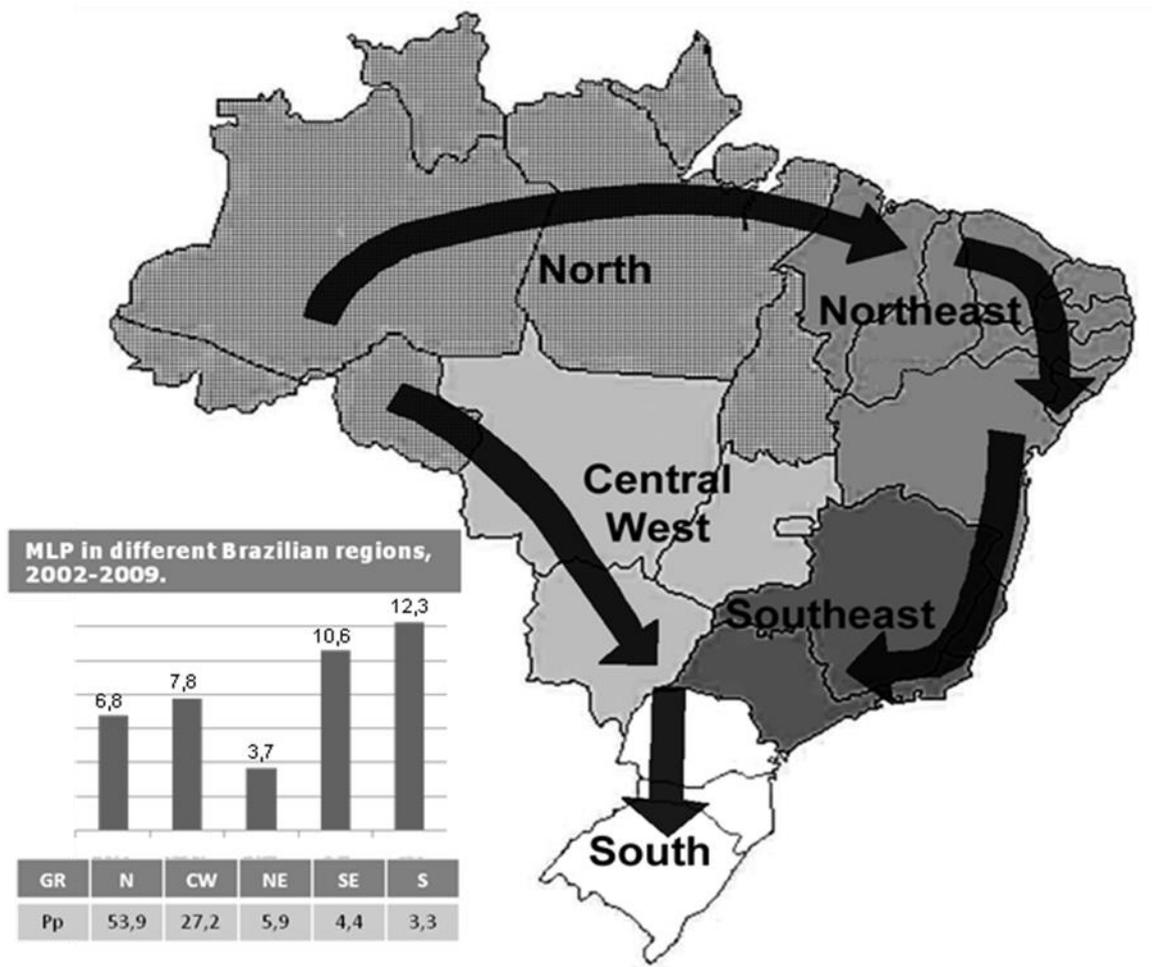


Figure 1. Adapted from “Theory of Amazonian expansion” of TL by *L(V.) braziliensis* proposed by Marzochi (1994). Brazilian regions: North (N), Central West (CW), Northeast (NE), Southeast (SE) and South (S). *Graph:* Prevalence (Pp) and proportion of the mucosal form (MLP) in different geographical regions (GR).

ANEXO 2

Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil

M H ARAUJO-MELO, A M MENESES*, A O SCHUBACH, J S MOREIRA, F CONCEIÇÃO-SILVA†, M M SALGUEIRO, M I F PIMENTEL, M ARAÚJO-SILVA, R V C OLIVEIRA‡, C N CARMO§, C M VALETE-ROSALINO

Abstract

Objective: To evaluate dizziness in patients receiving meglumine antimoniate for the treatment of mucosal leishmaniasis.

Materials and methods: We retrospectively studied 127 patients treated at the Laboratory of Leishmaniasis Surveillance, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, between 1 January 1989 and 31 December 2004.

Results: A low dose of meglumine antimoniate (5 mg/kg/day) was used in 86.6 per cent of patients; a dose of 10 mg/kg/day or higher was used in 13.4 per cent of patients. Dizziness was reported by 4.7 per cent of patients. The adjusted odds ratios were 7.37 for dizziness in female patients, 4.9 for dizziness in patients aged 60 years or older, and 7.77 for dizziness in the presence of elevated serum lipase.

Conclusion: We suggest that dizziness may be a side effect of meglumine antimoniate, particularly in elderly individuals, in females and in patients with elevated serum lipase.

Key words: Leishmaniasis; Meglumine Antimoniate; Dizziness; Ototoxicity

From the Laboratory Surveillance Leishmaniasis, Evandro Chagas Clinical Research Institute, the †Department of Immunology, Oswaldo Cruz Institute, and the ‡Laboratory of Clinical Epidemiology, Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPECFIOCRUZ), and the *Department of the Army, Central Hospital of Rio de Janeiro, §Department of Endemy Samuel Pessoa, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.
Accepted for publication: 19 March 2010.

Introduction

Mucosal leishmaniasis is a form of American tegumentary leishmaniasis caused by the parasite *Leishmania (Viannia) braziliensis*.^{1,2} In many cases, mucosal leishmaniasis results from the vascular dissemination of *L. (Viannia) braziliensis* from skin lesions.³

Although therapeutic practice varies from country to country, leishmaniasis has been preferentially treated with antimonials for more than 60 years.^{1,4} The two main therapeutic agents, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate, differ in terms of dosage, treatment duration and administration frequency (continuous or intermittent).^{5–9} At the Laboratory of Leishmaniasis Surveillance, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, we have found continuous or intermittent intramuscular administration of meglumine antimoniate at a dose of 5mg/kg/day to be effective and well tolerated.^{10–15}

The main side effects of treatment with pentavalent antimonials are myalgia, arthralgia, electrocardiographic Q–T interval prolongation, renal failure and pancreatitis accompanied by elevated lipase levels, among others.^{7,11,13,16,17} Older individuals are more affected by mucosal leishmaniasis and also more prone to the side effects of treatment,¹³ in addition to presenting other risk factors for the occurrence of dizziness. In recent years, our group has occasionally observed dizziness in elderly patients, related to the use of meglumine antimoniate. Dizziness has been reported as an adverse effect of meglumine antimoniate used to treat American tegumentary leishmaniasis.¹⁸ However, there are no published data describing possible risk factors associated with episodes of dizziness occurring during pentavalent antimonial treatment for mucosal leishmaniasis.

The term dizziness is used to describe a sensation of unsteadiness that manifests as instability, oscillation, fluctuation and deviation of gait, disequilibrium, fainting, short episodes of mental confusion, loss of consciousness, spatial disorientation, and epileptiform episodes. Dizziness should be distinguished from vertigo, which refers to the perceived movement of one's own body or of the environment, and is sometimes accompanied by nausea.^{19,20} The risk factors associated with dizziness include cardiovascular, cerebrovascular, neurological, sensory, osteoarticular, psychological and gastrointestinal diseases, as well as diabetes.^{13,20–29}

In Brazil, dizziness has attracted little public health interest, and its association with medication usage has not been well studied.²⁸ International studies suggest that a complete patient history and physical examination are more important for the diagnosis of dizziness than are complementary examinations.^{23,30,31} Studies also suggest that predisposing factors may not have

such a specific relationship with the aetiological diagnosis as has previously been thought.^{25,27,29,32}

The aim of the current study was to determine the factors associated with the occurrence of dizziness in patients with mucosal leishmaniasis treated with meglumine antimoniate.

Materials and methods

We conducted a descriptive, retrospective study which reviewed the medical records of patients with mucosal leishmaniasis who had been treated with meglumine antimoniate at the Laboratory of Leishmaniasis Surveillance, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, between 1 January 1989 and 31 December 2004.

The criteria for the diagnosis of mucosal leishmaniasis were: a compatible epidemiological history; suggestive mucosal lesions as seen on video-nasopharyngolaryngoscopy; a positive Montenegro skin test and/or visualisation of the parasite on histopathological examination, imprint or culture; and (eventually) positive serology by indirect immune fluorescence or enzyme immunoassay.

Patients with other forms of American tegumentary leishmaniasis and those treated with drugs other than meglumine antimoniate were excluded.

Patients were treated with either (1) an intramuscular dose of 5 mg meglumine antimoniate/kg/day until epithelialisation of the lesion, no more than 120 doses, or (2) an intramuscular dose of ≤ 10 mg meglumine antimoniate/kg/day for 30 days. In both dosage groups, patients received the medication either continuously, or in an intermittent regime of 10 days with medication followed by 10 days without medication.

Clinical and laboratory examinations were conducted before, during, on completion and one month after completion of treatment to monitor toxicity. These included routine serum biochemical analyses (investigating serum glucose, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) urea, creatinine, amylase and lipase), haematological examinations and electrocardiography.

Dizziness was considered as an adverse effect only if it appeared during treatment or up to one month after treatment completion. No specific tests, such as vestibular function tests, were available during the study period.

The analysed variables were selected because of their possible relevance to the onset and progression of dizziness in the group investigated (Tables I and II). The severity of clinical, biochemical, haematological and electrocardiographic side effects was classified according to an

adapted version of the 1992 acquired immunodeficiency syndrome table for grading the severity of adult adverse experiences, in which G1 = mild side effect, G2 = moderate side effect, G3 = severe side effect and G4 = life-threatening side effect.³³

TABELA I

CHARACTERISTICS OF CONTINUOUS PATIENT VARIABLES, BY PRESENCE OR ABSENCE OF DIZZINESS

Variable	DIZZINESS		p**
	Present	Absent	
	63.50 ± 19.52	49.59 ± 19.22	0.086
Total MA dose (n)	26.83 ± 7.76	41.98 ± 49.01	0.0453
Treatment duration (d)	48.33 ± 27.14	47.41 ± 26.78	0.934

Data represent means ± standard deviations unless otherwise specified.

*Significant at 20 per cent level. Y = year; MA = meglumine antimoniate

Categorical variables (i.e. gender, treatment type and occurrence of adverse events) were reported as simple frequencies. Measures of central tendency and dispersion were used for discrete or continuous quantitative variables (i.e. age, duration of treatment and total dose). The strength of the association between dizziness and the covariables of interest was evaluated using odds ratios and 80 per cent confidence intervals. Significant differences between the proportions were determined using Fisher's exact test, and the differences between the means of continuous variables were evaluated using Student's t-test. Variables were selected according to their theoretical relevance or statistical significance (considered at $p < 0.20$), and were analysed by a stepwise (backward elimination using Wald's test), non-conditional logistic regression. The entry criterion was set at 0.10 ($p < 0.10$) and the retention criterion at 0.15 ($p > 0.15$), for the Wald statistical test. The Hosmer–Lemeshow test showed no lack of fit ($p > 0.05$). The data were processed and analysed using the Statistical Package for the Social Sciences software package (version 11.0).

The project was approved by the ethics committee on research involving humans of the Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation.

Results and analysis

We studied a total of 127 patients (31.4 per cent females, 68.6 per cent males) ranging in age from four to 90 years (mean \pm standard deviation (SD), 50.9 ± 19.4 years). Of these patients, 110 (86.6 per cent) were treated with 5 mg meglumine antimoniate/kg/day and 17 (13.4 per cent) with ≥ 10 mg meglumine antimoniate/kg/day. The continuous and intermittent regimens were used in 71.8 and 28.2 per cent of patients receiving 5 mg meglumine antimoniate/kg/day, respectively, and in 82.35 and 17.64 per cent of patients receiving ≥ 10 mg meglumine antimoniate/kg/day, respectively. The duration of treatment ranged from 4 to 133 days (mean \pm SD, 47.4 ± 26.7 days), with 115 (90.5 per cent) patients completing treatment. Twelve (9.5 per cent) patients did not complete treatment: six due to drop-out, five due to the presence of side effects, and one due to other, non-specified reasons. Therapeutic success was obtained in 102 (88.6 per cent) of the 115 patients who completed the treatment.

Dizziness was reported by 4.7 per cent of the 127 patients. When comparing the means of continuous variables, only patient age showed a statistically significant association with dizziness ($p < 0.086$)

A bivariate analysis at a level of significance of 20 per cent showed significant associations between dizziness and female gender, patient age of 60 years or older, elevated serum lipase and the presence of cardiovascular alterations (Table II). The other variables cited in Table II were included in the logistic regression model due to their theoretical relevance.

Table III shows the crude and logistic regression adjusted odds ratios for the occurrence of dizziness in the presence of various categorical variables, together with 90 per cent confidence intervals. These results show that only female gender, age of 60 years or older and elevated serum lipase remained significant.

TABELA II

DISTRIBUTION OF PATIENT VARIABLES* BY PRESENCE OR ABSENCE OF DIZZINESS

Variable	DIZZINESS				OR	p**
	Yes†		No‡			
	n	%	n	%		
Female gender	38	30.2	4	66.7	4.63	0.081
CV side effects	1	0.8	1	16.7	23.80	0.093
↑Serum creatinime	22	18.3	1	16.7	0.89	1.000
↑Serum lipase	10	8.3	2	33.3	5.50	0.101
↑Serum urea	15	12.6	1	16.7	1.40	0.565
Hyperglycaemia	8	6.7	1	16.7	2.80	0.365
↑Serum AST	15	12.6	1	16.7	1.40	0.565
↑Serum ALT	9	7.6	1	16.7	2.47	0.398
Hypercholesterolaemia	4	3.4	1	16.7	5.80	0.220
ECG changes	20	16.7	1	16.7	1.00	1.00
Age ≥ 60 years	45	35.7	4	66.7	3.60	0.194
MA dose >5mg/Kg/day	16	13.2	1	16.7	1.31	0.586

Discussion

Although leishmaniasis is an important endemic disease and a public health issue in underdeveloped countries, the increase in developing world tourism has resulted in the extension of this problem to developed countries.³⁴

As our study was retrospective, the validity of our data could be questioned due to the lack of objective testing of outcome measures (e.g. by vestibular tests) and the lack of detailed history-taking regarding the nature of the dizziness. Dizziness is a subjective symptom which represents different and overlapping sensations, and which may be caused by different pathophysiological mechanisms representing several differing diagnoses.

On the other hand, the strong points of our study included regular patient follow up, and systematic investigation of side effects by clinical, biochemical, haematological and electrocardiographic examination, thus permitting evaluation of a large number of variables.

Ototoxicity is a relatively rare cause of disequilibrium which is related to the use of chemical substances. There are a wide variety of ototoxic drugs (at least 130), the most commonly used being aminoglycoside antibiotics, salicylates, quinine, antineoplastic agents and loop diuretics. Risk factors associated with ototoxicity include an elevated concentration of the drug in serum or in the inner ear, hypoalbuminaemia, renal function impairment, previous inner ear damage, previous or concomitant treatment with another ototoxic medication, fever, dehydration, bacteraemia, hereditary factors, female gender, noise exposure, and advanced age.³⁵ In the present study, a higher risk of dizziness was observed among females, elderly individuals and those with elevated serum lipase.

We found no association between dizziness and treatment duration, a drug dose of ≥ 10 mg meglumine antimoniate, or receiving a greater number of meglumine antimoniate doses. This is probably because most patients received the low-dose regimen (5 mg meglumine antimoniate/kg/day) usually used in our service.

The most common cardiovascular side effects associated with the use of meglumine antimoniate are electrocardiographic Q-T interval prolongation and arrhythmias.^{7,11,12} However, no significant association has been observed between dizziness and alterations in cardiac rhythm.²¹ Similarly, in the present study multivariate logistic regression analysis revealed no association between dizziness and cardiovascular side effects.

TABELA III
 CRUDE AND ADJUSTED* ODDS RATIOS AND CONFIDENCE INTERVALS FOR
 OCCURRENCE OF DIZZINES IN THE PRESENCE OF VARIOUS CATEGORICAL VARIABLES

Variable	Cr OR	P	Adj OR	p†	CI
Gender					
- Female	4.63	0.081	7.37	0.042	1.47 – 36.99
- Male	1.00		1.00		
↑Serum lipase					
- Present	5.50	0.101	7.77	0.048	1.41 – 42.88
- Absent	1.00		1.00		
Age (y)					
≥ 60	3.60	0.194	4.90	0.096	1.02 – 23.48
≤60	1.00		1.00		

*By logistic regression. †Significant at 10 per cent level; Cr = crude; OR = odds ratio; adj = adjusyed; CI = confidence interval; y = years

The association between dizziness and diabetes is controversial, and has been reported by some investigators^{20,21,27} but not others.^{22 – 24,36} We found no association between hyperglycaemia and dizziness.

The data reported here suggest that there is no association between dizziness and altered renal function (as detected by conventional laboratory analysis). This conclusion is in contrast with published literature which suggests that nephrotoxic drugs may be potentially ototoxic, whereas the use of substances with a known nephroprotective action may be potentially otoprotective.^{37–39} Analysis of other biochemical parameters indicated no association between dizziness and hypercholesterolaemia or hepatic alterations; this is in agreement with the literature.^{19,30,40}

- **Meglumine antimoniate is used to treat mucosal leishmaniasis**
- **Dizziness may be an adverse effect of this drug, especially in females, elderly individuals and those with elevated serum lipase**
- **If meglumine antimoniate treatment is not interrupted, permanent vestibular damage may occur**

Previous studies have reported an association between gastrointestinal medication usage and dizziness, 41 as well as between gastrointestinal disease and dizziness.²⁸ Our findings agree with these reports, and show that elevated serum lipase levels, indicating pancreatic toxicity related to the use of meglumine antimoniate, are an important risk factor for the development of dizziness among patients taking this drug.

Conclusions

These study findings indicate that dizziness may occur as an adverse effect related to the use of meglumine antimoniate, especially in females, elderly individuals and those with elevated serum lipase. If meglumine antimoniate treatment is not interrupted, permanent vestibular damage may occur.

As a result of these observations, we are conducting additional studies with complete cochleo-vestibular evaluation, to better investigate meglumine antimoniate related ototoxicity.

References

- 1 Goodwin LG. Pentostam (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence [Historical Article]. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:339–41
- 2 Di Lella F, Vicenti V, Zennaro D, Afeltra A, Baldi A, Giordano D et al. Mucocutaneous leishmaniasis: report of a case with massive involvement of nasal, pharyngeal and laryngeal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:870–2
- 3 Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis: current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 2008;105:1–9
- 4 Vianna G. About the treatment of cutaneous leishmaniasis [in Portuguese]. *An. Paul Med Cir* 1914;2:167–9

5 Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis* 1988;10:560–86

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

7 Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC. 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* 2002;35: 477–81

8 Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC, Callahan H, Portal AC, Max G. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (Glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *J Parasitol* 2007;93:688–93

9 Ministério da Saúde. Manual Monitoring of Cutaneous Leishmaniasis [in Portuguese]. Brazil: Fundação Nacional de Saúde, 2007

10 Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (Sbv) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996;91:207–9

11 Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. 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* 1997;57:651–5

12 Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45:496–9

13 Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF et al. Mucosal leishmaniasis (“espundia”) responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42:321–5

14 Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM et al. Studies on the metabolism of antimony and its species in the treatment of cutaneous leishmaniasis with low doses of antimonials [in Portuguese]. *Int Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:102–3

15 Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Int Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:213–17

- 16 Cuce LC, Belda W Jr, Dias MC. Renal changes caused by pentavalent antimonial (Glucantime) hypersensitivity in American tegumentary leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1990;32:249–51
- 17 Gasser RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994;18:83–90
- 18 Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF et al. Cutaneous leishmaniasis in the metropolitan area of Belo Horizonte: clinical, laboratory, therapeutic and evolutionary aspects [in Portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34:5–12
- 19 Araújo F. Vertigo in the elderly [in Portuguese]. *Folha Méd (BR)* 1994;108:5–12
- 20 Grimby A, Rosenhall U. Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology* 1995;41:286–98
- 21 Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Hulley SB, Grimm RH, Cummings SR. Postural hypotension and postural dizziness in elderly women. The study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1058–64
- 22 Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ. The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. *Age Ageing* 1994;23:117–20
- 23 Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, Sellar RJ, Wilson JA. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ* 1996;313:788–92
- 24 Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:337–44
- 25 Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Health, functional, and psychological outcomes among older persons with chronic dizziness. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:417–21
- 26 Lopez-Escamez JA, Lopez-Nevot A, Gamiz MJ, Moreno PM, Bracero F, Castillo J et al. Diagnosis of common causes of vertigo using a structured clinical history [in Spanish]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51: 25–30
- 27 Kao AC, Nanda A, Williams CS, Tinetti ME. Validation of dizziness as a possible geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:72–5
- 28 Hearing loss and dizziness in the elderly: drugs and other associated factors [in Portuguese]. In: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/> [25 June 2009]
- 29 Katsarkas A. Dizziness in aging: the clinical experience. *Geriatrics* 2008;63:18–20
- 30 Davis LE. Dizziness in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1184–8

31 Lawson J, Fitzgerald J, Birchall J, Aldren CP, Kenny RA. Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:12–75

32 Piker EG, Jacobson GP, McCaslin DL. Psychological comorbidities and their relationship to self-reported handicap in samples of dizzy patients. *J Am Acad Audiol* 2008;19:337–47

33 AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. In: <http://www.aactg.s-3.com> [18 May 2010]

34 Tuon FF, Amato VS. Systematic review of New World cutaneous leishmaniasis: few points to be applied to Old World leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2009;48:201–2

35 Seligmann H, Podoshin L, Ben-Davis J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf* 1996;14:192–212

36 Hillen ME, Wagner ML, Sage JJ. “Subclinical” orthostatic hypotension is associated with dizziness in elderly patients with Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77: 710–12

37 Walker EM Jr, Fazekas-May MM, Bowen WR. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Int Clin Lab Med* 1990; 10:323–54

38 Humes H. Insights into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1999;28:15–18

39 Hyppolito MA, Oliveira JAA, Lessa RM, Rossato M. Amifostine otoprotection against cisplatin ototoxicity: guinea pig study using distortion product otoacoustic emissions and scanning electron microscopy [in Portuguese]. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71:268–73

40 Cohen N. The patient with dizziness. Update on vestibular disorders [in Portuguese]. *Med Clin North America* 1991;6: 1283–93

41 Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler’s Side Effects of Drugs*, 14th ed. Amsterdam: Elsevier, 2000

Address for correspondence:

Dr Maria Helena de Araujo-Melo,

Rua Conde de Bonfim, 383 Apto 202,

Tijuca, Rio de Janeiro, Brazil,

CEP 20 520-051. Fax: + 55 2132832669

E-mail: mh.melo@terra.com.br

Dr M H de Araujo-Melo takes responsibility for the integrity of the content of the paper.

Competing interests: None declared

ANEXO 3

Página de Rosto

Relato de Caso

PRIMEIRO RELATO DE TOXICIDADE CÓCLEO-VESTIBULAR RELACIONADA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

Autores: Cláudia Maria Valete-Rosalino*, **
Maria Helena Araujo-Melo*, ***
Débora Cristina O. Bezerra**
Renata Oliveira de Barcelos**
Vanessa de Melo Ferreira*, **, *****
Mariza de Matos Salgueiro*
Mirian Catherine Melgares Vargas*
Maurício Saheki*
Armando Oliveira Schubach*, *****

* Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC-FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil.

** Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

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

**** Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)

– Bolsista de Iniciação Científica

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

Resumo

Os antimoniais pentavalentes são a primeira linha de tratamento para leishmaniose tegumentar apesar dos inúmeros efeitos adversos associados ao seu uso. A falta de literatura específica sobre toxicidade coclear e vestibular dos antimoniais pentavalentes motivou-nos a desenvolver um estudo destas funções no Rio de Janeiro, Brasil. Descrevemos o primeiro relato de toxicidade cócleo-vestibular associado ao uso de antimoniato de meglumina, ocorrido em um paciente de 79 anos com leishmaniose mucosa atendido no Ambulatório de Otorrino do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses, Ipec-FioCruz, que apresentou tontura rotatória incapacitante e perda auditiva, durante o tratamento, ambas reversíveis após a parada do mesmo. Entre os fatores de risco associados observamos a idade a partir de 60 anos e a presença de alterações pancreáticas. O nosso estudo encontra-se em andamento e pretendemos esclarecer alguns aspectos relacionados à ototoxicidade do antimoniato de meglumina, entre eles: a dose dependência, a relação com a duração do tratamento, a reversibilidade ou não e os fatores de risco associados.

Introdução

Os antimoniais pentavalentes são a primeira linha de tratamento para leishmaniose tegumentar (LT) (1,2,3), tendo o potencial de produzirem reações adversas caracterizados principalmente por alterações eletrocardiográficas e das provas de função hepática, pancreática e renal (3). Mialgias, artralgias e febre são as reações adversas mais comuns, e ocasionalmente, são observadas alterações vestibulares como tontura (4,5). A falta de literatura específica sobre toxicidade coclear e vestibular dos antimoniais pentavalentes motivou-nos a desenvolver um estudo destas funções, visto que pertencemos a um grupo de referência no tratamento da LT no Rio de Janeiro, Brasil.

Material e Método

Estamos realizando um estudo longitudinal de avaliação de ototoxicidade ao antimoniato de meglumina nos pacientes com LT em tratamento no IPEC-FIOCRUZ através da aplicação de questionário, avaliação vestibular por Vectoeletronistágmografia (VENG) e avaliação auditiva (audiometria tonal convencional, emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e timpanograma) antes, durante (a cada dez dias) e até 1 mês após o fim do tratamento ou até a normalização das alterações. Durante este acompanhamento o paciente também é submetido a avaliações clínicas e laboratoriais, compostas de exame físico, bioquímica, hemograma e ECG.

Consideramos como ototoxicidade o surgimento de tontura e/ou perda auditiva (com um incremento igual ou superior a 20 dB no limiar audiométrico, em uma ou mais frequências, uni ou

bilateralmente ou incremento de 10 dB em duas frequências adjacentes) durante o tratamento com antimoniato de meglumina (6,7). A classificação da gravidade dos efeitos adversos, clínico, laboratorial, eletrocardiográfico, coclear e vestibular, se deu segundo a "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 2009" (Tabela 1) (8).

Este estudo foi submetido e aprovado a Comissão de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (IPEC- FIOCRUZ), com o nº 0055.0.009.000-07. O paciente aceitou participar do estudo mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Relato de caso

Relatamos o caso de um paciente masculino de 78 anos, leucoderma, nascido e criado em região de mata em Pernambuco, sem relato de lesões cutâneas anteriores nem cicatrizes compatíveis em corpo, há um ano com queixas de obstrução nasal, epistaxe à manipulação de fossas nasais, crostas e cacosmia ocasionais e aumento de volume em pirâmide nasal à direita. Ao exame endoscópico de vias aero - digestivas superiores apresentava infiltração de asa nasal direta e de toda mucosa de fossa nasal direita, impossibilitando progressão de ótica e infiltração da região vestibular, septal anterior e de cabeça de corneto inferior esquerdos com crostas discretas. Não apresentava lesões mucosas em faringe e laringe compatíveis com LTA. As sorologias para fungos e sífilis foram negativas. A IFI para LTA foi de 1:40 e o ELISA foi reator. Foi realizada biópsia nasal com culturas de fragmento de mucosa nasal negativas para LTA, micobactérias e fungos. A LM de forma indeterminada foi confirmada pelo histopatológico mostrando um processo inflamatório crônico, granulomatoso com necrose e a imuno-histoquímica com soro anti *Leishmania* evidenciando ocasionais formas amastigotas. O paciente, antes do início do tratamento, apresentava hipertensão arterial tratada por longa data com hidroclorotiazida 25mg/dia, nifedipina 20mg/dia e doxazosina 1 capsula/dia, além de usar há 17 anos diclofenaco sódico 50 mg SOS quando apresentava dores musculares. Apresentava perda auditiva há 7 anos após cirurgia, não referia zumbido nem tontura, negava exposição a ruído e história familiar de sintomas auditivos e/ou vestibulares e apresentava otoscopia normal. O estudo audio-timpanométrico de controle evidenciou perda auditiva sensorioneural de moderada a severa, média tri-tonal em 500-1000-2000 Hz de 53,3dB e 61,6dB, em orelha direita e esquerda respectivamente, timpanograma tipo A bilateralmente e EOAPD ausente bilateralmente. O paciente então iniciou tratamento Leishmaniose Mucosa com antimoniato de meglumina na dose de 20 mgSb+5/kg/dia por 30 dias, utilizando o máximo de 3 ampolas permitido pelo MS devido ao seu peso de 72kg (16,9 mgSb+5/kg/dia).

No décimo segundo dia de tratamento (16/03/09) o paciente retornou a consulta apresentando herpes zoster em quadrante superior esquerdo do glúteo direito e mialgia, tendo sido prescrito aciclovir creme, creme de uréia e diclofenaco sódico 50 mg SOS. Estava assintomático do ponto de vista cócleo-vestibular, mas apresentava incremento de 10 dB em 6 kHz e de 15 dB em 8 kHz em orelha esquerda (Grau 1) (8). No vigésimo sexto dia (30/03/09) de tratamento de Leishmaniose Mucosa (LM) o paciente retornou a consulta apresentando rash cutâneo com descamação de membros inferiores, dificuldade de deambulação, insônia, artralgia, mialgia, tremor de mãos, ressecamento de mucosa oral e perda de apetite com perda de 3kg em relação ao último atendimento. Apresentou também tontura rotatória grave, freqüente, durando minutos, sem sintomas vagais associados e VENG com valores dentro da normalidade (VACL fria D=6.0°/s e E=12.2. °/s; VACL quente E= 4.0 °/s e D= 4.7 °/s) (Grau 3) (8), sem queixas auditivas associadas e com audiometria com um aumento de 20dB em 6KHz e 25 dB em 8KHz na orelha esquerda (grau 1 de efeitos adversos) (8). Apresentava também alterações da perfusão renal com elevação da uréia e creatinina e elevações dos marcadores de lesão hepática e pancreática. O antimoniato de meglumina foi interrompido, portanto, antes de completar os 30 dias de tratamento propostos. Nove dias (08/04/09) após a interrupção do tratamento, o paciente referia melhora da dificuldade de deambulação, da insônia, da artralgia, da mialgia e do ressecamento oral, voltando a se alimentar e estando em uso de diclofenaco sódico 50 mg/dia SOS. Mantinha ainda o grau 3 de toxicidade laboratorial, mas melhora do grau de toxicidade clínica (grau 2). Apresentava lesões cutâneas em glabella e em epigástrio que foram biopsiadas e o exame histopatológico compatível com farmacodermia e cultura negativa para LTA. Apesar da ausência de hipoacusia, apresentava zumbido bilateral intenso, com duração de minutos e audiometria tonal com limiars apenas 5dB NA acima nas freqüências de 6 e 8 kHz na OE com melhora significativa da tontura, que se apresentava como não rotatória, ainda freqüente mas que passaram a durar segundos, e da deambulação. A VENG se mantinha dentro dos padrões da normalidade (VACL fria D=4.3°/s e E=10.7 °/s; VACL quente E= 9.2 °/s e D= 7.9 °/s). Dezesesseis dias (15/04/09) após a interrupção do tratamento mantinha tontura não rotatória pouco freqüente, durando segundos, sem perda auditiva, mas com zumbidos com as mesmas características, tendo apresentado uma queda dois dias antes. A audiometria tonal apresentava intensa piora dos limiars auditivos da OE (incremento de 10 dBNA em 250 e 500 Hz; 15 dBNA em 1000, 4000 e 6000 Hz; 25 dBNA em 2000Hz e 30 dBNA 3000Hz) e a VENG estava dentro dos padrões de normalidade (VACL fria D=5.6°/s e E=3.5°/s; VACL quente E= 12.4°/s e D= 7.8°/s). Vinte e oito dias após (27/04/10) após não apresentava mais zumbidos e a tontura se mantinha de leve intensidade durando segundos, estava deambulando adequadamente, melhor da mialgia de membros inferiores e dos tremores e foi decidido por

interrupção definitiva do AM por ainda apresentar toxicidade clínico laboratorial. A audiometria tonal não apresentava mais incrementos compatíveis com o critério de ototoxicidade. Quarenta e dois dias após (11/05/09) mantinha tontura rotatória leve e ocasional que durava minutos, sem perda auditiva ou zumbidos, com manutenção dos limiares audiométricos. Noventa e um dias após (29/06/09) mantinha a tontura rotatória leve e ocasional que durava minutos, sem perda auditiva e zumbidos. Como o paciente ainda apresentava lesões mucosas devido à interrupção precoce do tratamento, ele foi retratado com anfotericina B lipossomal com sucesso, com dose diária de 150mg/dia (2,2mg/kg/dia), que foi interrompida com dose acumulada de 1800mg devido ao aumento de creatinina sérica, sem apresentar queixas auditivas e/ou vestibulares durante o mesmo. Um ano e quatro meses após não apresentava hipoacusia, nem zumbidos e nem tontura, com audiometria sem preencher critérios para ototoxicidade e VENG dentro dos limites de normalidade (VACL fria D=8.4°/s e E=9.2°/s; VACL quente E= 16.1°/s e D= 14.8°/s). Não só a tontura do paciente se recuperou, mas também a perda auditiva na orelha esquerda melhorou após a interrupção do antimoniato de meglumina. O exame de OEAPD se manteve ausente durante todo o acompanhamento.

Discussão

Pelo paciente estar em uso de outros medicamentos há longo prazo, sem queixas auditivas ou de equilíbrio relacionadas, antes do início da terapia com AM, supomos que estes não tenham tido influência no desenvolvimento da tontura e da perda auditiva deste paciente.

Ainda a favor desta hipótese está o fator temporal, já que a perda auditiva e a tontura iniciaram após o início de AM, numa seqüência de tempo razoável após a administração do fármaco, quando os níveis deste medicamento já estavam estabelecidos nos fluídos corporais e nos tecidos, e que foi confirmado pela melhora destes sintomas após interrupção do medicamento, o que torna altamente provável a possibilidade destes eventos adversos serem relacionados ao AM. A permanência e flutuação da alteração nos limiares auditivos até 5 meses após a interrupção dos sintomas, apesar da melhora sintomática, é justificada pela farmacocinética do antimoniato de meglumina. 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 (9). 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(10,11,12). Outros autores(9,13,14) confirmaram aqueles achados. Porém, evidências, *in vivo*, da conversão do antimoniato de meglumina 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. Durante a fase de excreção rápida, apenas uma pequena conversão do fármaco em outras espécies parece ocorrer, sendo seguida por uma fase de excreção lenta, com meia-vida superior a 50 dias. Existem outros compartimentos corpóreos nos quais a excreção do antimônio é muito mais lenta e nos quais, aparentemente, ocorre uma conversão *in vivo* ativa do antimonial orgânico, incluindo a formação da espécie mais tóxica Sb^{3+} (14,15,16) . Isto justifica não só a piora dos sintomas auditivos após melhora inicial como a demora na recuperação total do limiar auditivo, mesmo após a resolução de todos os sintomas.

No entanto, devemos lembrar que o uso de outros medicamentos ototóxicos torna a toxicidade cócleo-vestibular mais freqüente e que, portanto, neste caso em particular, pode ter sido potencializada pelo uso de doxazosina e hidroclorotiazida, que são potencialmente ototóxicos (17). Já os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) estão relacionados à ototoxicidade reversível, com uma incidência de 1 a 3% (18). Eles podem induzir distúrbios vestibulares, menos freqüentemente percebidos que os distúrbios auditivos, como zumbido e perda auditiva. O efeito é mais metabólico que destrutivo, sendo geralmente reversível, e é proporcional à concentração plasmática. No entanto, devemos lembrar que o paciente já fazia o uso deste fármaco há 17 anos, de forma esporádica semelhante a que usou, sem referir nenhum sintoma audiovestibular. Os principais fatores no desenvolvimento da ototoxicidade secundários ao uso desses agentes são a alta dose e a concentração sérica elevada. São considerados fatores de risco: uso em pacientes idosos, hipoalbuminemia ou uso em pacientes urêmicos. Os AINH que têm sido associados a zumbidos e perda auditiva representam um espectro completo das classes químicas dos AINH: *ácidos acéticos*, p. ex. indometacina, etodolaco e tolmetina; *ácidos propiônicos*, p. ex. ibuprofeno, naproxeno e fenoprofeno; *ácidos fenâmicos*, p. ex. ácido mefenâmico; *ácidos enólicos*, p. ex. piroxicam; e *compostos não ácidos*, p. ex. proquazona. Ibuprofeno e naproxeno são os mais responsabilizados. A indometacina é um dos fármacos deste grupo que provoca distúrbios vestibulares, como a tontura. O ácido mefenâmico tem sido associado à vertigem (18,19,20).

Um ponto fraco do nosso estudo foi a não realização de audiometria de altas freqüências, visto que é descrito que a cocleotoxicidade pode ocorrer, inicial ou unicamente, na série de altas freqüências de 9 a 20 kHz. Portanto, a utilização apenas de audiometria de freqüências convencionais pode ter obscurecido uma alteração mais precoce e/ou até bilateral no caso deste paciente (6). É relatado também o papel de efetivo monitoramento da função coclear na detecção

precoce de ototoxicidade das OEA-PD, através de quedas nas suas respostas (21), mas, no entanto, neste paciente esta avaliação ficou prejudicada pelo fato das OEA-PD já estarem ausentes antes do início do tratamento. No entanto, a favor do nosso estudo temos a sistematização da realização seriada dos exames neste paciente, que foram realizados antes do início do tratamento, a cada dez dias em média durante o tratamento e até um cinco meses após a sua interrupção, tendo o paciente sido reavaliado também um ano e quatro meses após (22,23).

É descrito a ocorrência de ototoxicidade subclínica a alguns medicamentos (6), só tornando possível o seu diagnóstico a partir do controle audiométrico. Isto justifica não termos encontrado na literatura nenhum dado referente à perda auditiva relacionado ao antimoniato de meglumina, visto que, este é o primeiro estudo controlado de ototoxicidade relacionado a este fármaco, ao nosso conhecimento. No entanto, a tontura relacionada ao uso de antimoniato de meglumina já tem sido relatada e associada ao sexo feminino, à idade igual ou maior de 60 anos e a toxicidade pancreática (5). O paciente apresentado era um idoso, do sexo masculino e também apresentou toxicidade pancreática.

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(24). 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, idosos deveriam iniciar tratamentos farmacológicos com doses mais baixas de medicamentos e aumentá-las progressivamente até alcançar o efeito desejado ou a toxicidade(25,26).

Portanto, ao nosso conhecimento, este é o primeiro caso relatado de toxicidade cócleo-vestibular relacionado ao antimoniato de meglumina. O nosso estudo encontra-se em andamento e pretendemos esclarecer alguns aspectos relacionados à ototoxicidade do antimoniato de meglumina, entre eles: a dose dependência, a relação com a duração do tratamento, a reversibilidade ou não e os fatores de risco associados.

Agradecimentos

Agradecemos as Dras. Ana Cristina da Costa Martins, Maria Inês Fernandes Pimentel e Érica e Camargo Ferreira e Vasconcellos pela assistência ao paciente e o Dr. Sandro Javier Bedoya pelas sugestões no manuscrito em sua fase inicial.

Apoio financeiro: Este estudo teve apoio financeiro da FAPERJ e do CNPq.

Potenciais conflitos de interesse: Todos os autores: sem conflitos.

Referências

- 1 - Goodwin LG. Pentostam (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:339-41.
- 2 – Vianna. G. About the treatment of cutaneous leishmaniose [Portuguese]. *An. Paul Med Cir* 1914;2;167-9
- 3 - Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valette-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
- 4 - Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, et al. Cutaneous leishmaniasis in the metropolitan area of Belo Horizonte: clinical, laboratory, therapeutic and evolutionary [portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34;5-12
- 5 - Araujo-Melo MH; Meneses AM; Schubach AO, et al. 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* 2010;1-5.
doi:10.1017/S0022215110001325.
- 6- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION (ASHA). Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA*, 1994;36;11-19.
- 7- 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.
- 8- Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences August 2009. In <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/> [accessed 05/18/2010]
- 9- Chulay JD, Fleckenstein L, 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.
- 10- Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT 1980. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet* 1980;226-229.

- 11- Oster CN, Chulay JD, Hendricks LD, Pamplin CL, 3rd, Ballou WR, Berman JD, Takafuji ET, Tramont EC, Canfield CJ 1985. American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 1980;34;856-860.
- 12- Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39;41-45.
- 13- 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.
- 14- Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Analytical Bioanalytical Chemistry* 2002;372;495-502.
- 15- Yarbuth AL, Anez N, Pena YP, Burguera JL, Burguera A. Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate. *Annals Tropical Medicine Parasitology* 1994;88;37-41.
- 16- Roberts WL, Berman JD, Rainey PM. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1995;39;1234-1239.
- 17- PICON, P.D. et al. Resultado do tratamento da tuberculose com estreptomicina, isoniazida e etambutol (esquema SHM). *Jornal de Pneumologia*, v.28, n.4, p.187- 192,jul./ago.2002.
- 18- 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.
- 19- Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Fourteenth edition, Netherlands, Amsterdam: Elsevier; 2000.
- 20- Rascol O, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc J. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. *Drugs* 1995;50(5);777-91
- 21- Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA et al. Ototoxicity early detection using distortion product otoacoustic emissions [portuguese]. *Rev. Bras. Otorrinolaringol* 2001; 67(6);845-51
- 22- OLIVEIRA, J. A. A . Ototoxicity. *Revue de Laringologie* 1990;111(5);491-496.
- 23- SANTOS, C. F. et al. Aspectos clínicos da ototoxicidade dos aminoglicosídeos. *Acta Awho* 2000;19(3);160-164.
- 24- Rozenfeld S. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. *Cadernos de Saúde Pública* 2003;19;717-724.
- 25- Beers MH. Medicamentos para idosos. In PR Katz, *Geriatría Prática*, Revinter, Rio de Janeiro, 1997;34-52.

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

Tabela 1- Graduação de severidade de perda auditiva e tontura como efeito adversos 8

Parâmetro	Grau 1- Leve	Grau 2 - Moderada	Grau 3 – Grave	Grau 4 – Potencialmente Letal
Alteração Sensorineural	Assintomático com alteração sensorial no exame ou mínima alteração causando nenhuma ou mínima interferência com atividades sociais ou funcionais habituais	Alteração sensorial causando discreta interferência nas atividades sociais ou funcionais habituais	Alteração causando inabilidade nas atividades sociais ou funcionais	Alteração sensorial incapacidade que causa inabilidade para executar as funções básicas de autonomia
Vertigem	Vertigem causando nenhuma ou mínima interferência nas atividades sociais ou funcionais	Vertigem causando discreta interferência nas atividades sociais ou funcionais habituais	Vertigem causando inabilidade para as atividades sociais ou funcionais habituais	Vertigem incapacitante para executar as funções básicas de autonomia

Tabela 2 – Audiometria tonal por via aérea da orelha esquerda do paciente durante o acompanhamento, IPEC, FioCruz, Rio de Janeiro, 2011

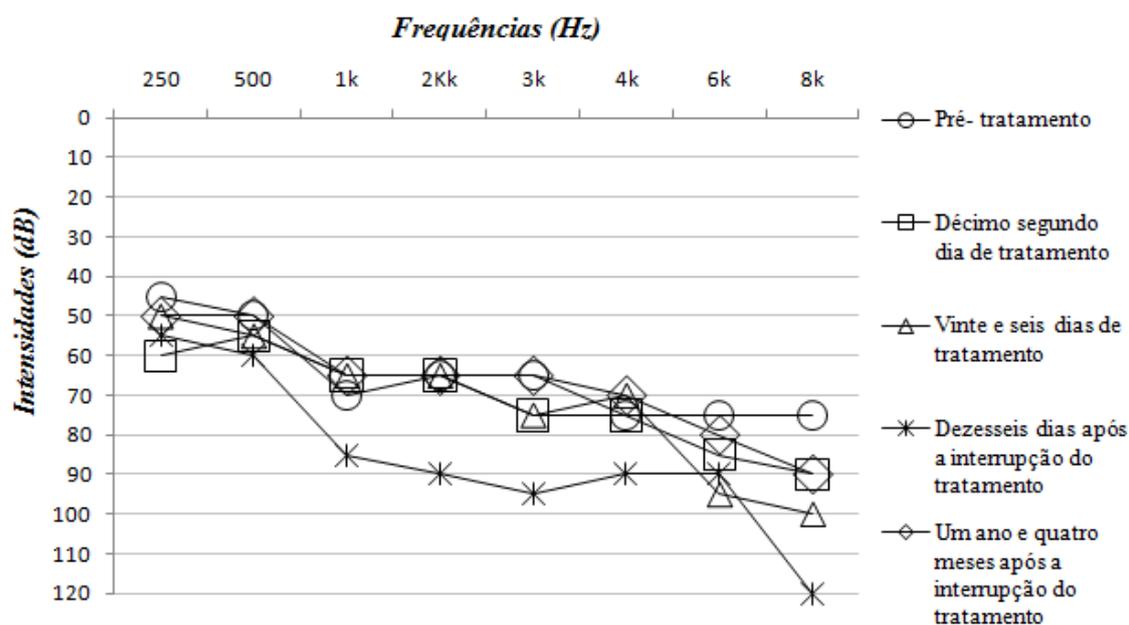


Tabela 3 – Variação das médias tritonais por via aérea da orelha esquerda do paciente durante o acompanhamento, IPEC, FioCruz, Rio de Janeiro, 2011

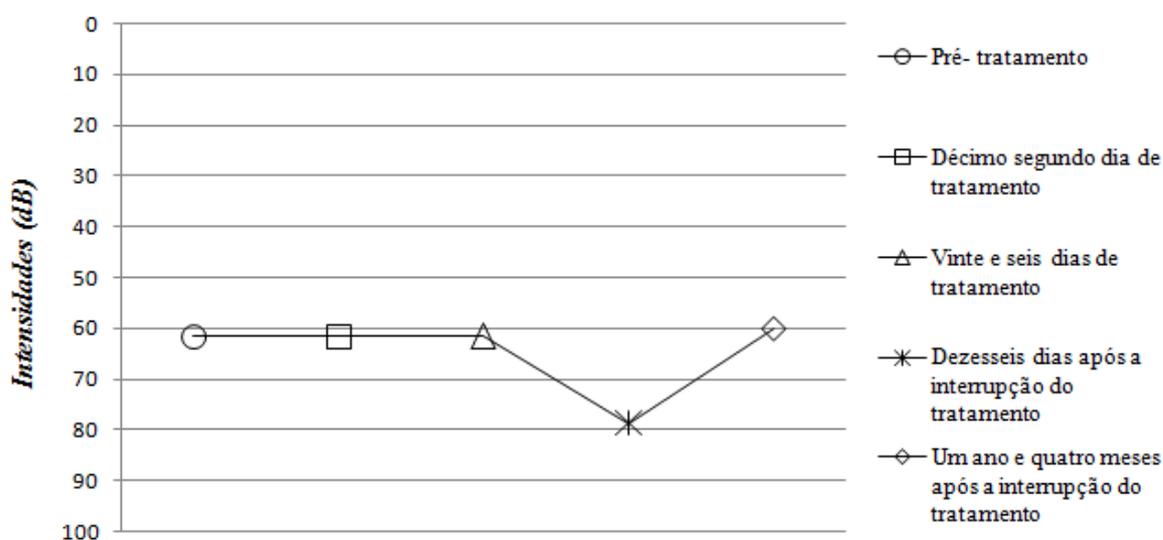
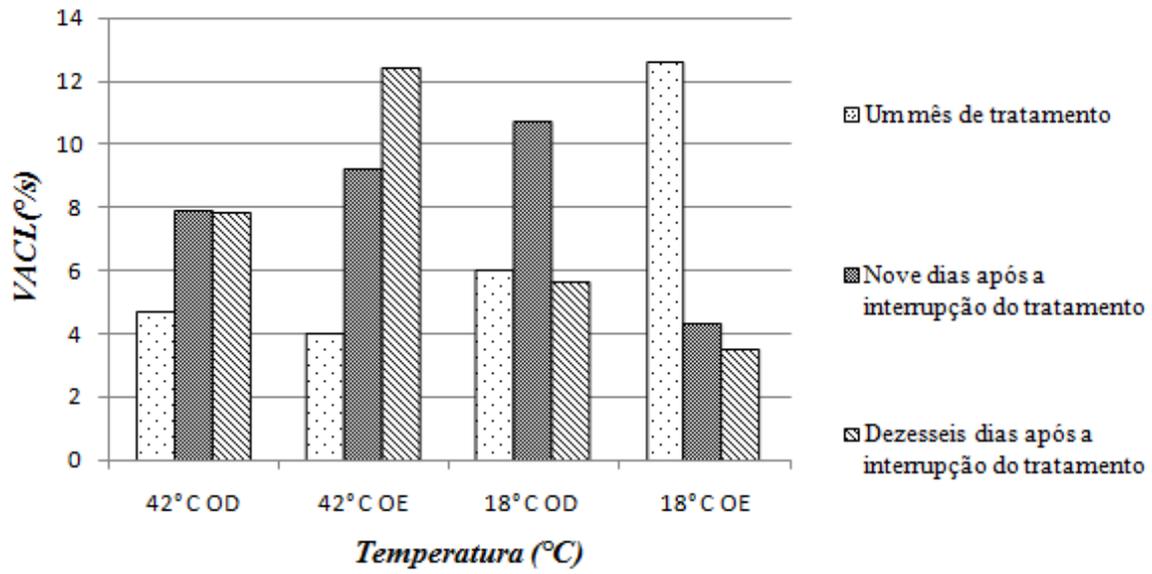


Tabela 4 - Variação nas medidas de VACL (°/s) do paciente durante o acompanhamento – IPEC, FioCruz, Rio de Janeiro, 2011



ANEXO 4

On the tracks of Brazilian Endemic Tegumentary Leishmaniasis: Prevalence and Antiquity Vs
Clinical Manifestations of the Disease.

Authors

Sandro Javier Bedoya Pacheco, MD, PhD*

Maria Helena Araujo-Melo, MD, Msc**

Claudia Maria Valete-Rosalino, MD, PhD***

Maria Inês Fernandes Pimentel, MD, PhD*

Fátima Conceição-Silva, MD, PhD ****

Armando de Oliveira Schubach, MD, PhD*, #

Mauro Celio de Almeida Marzochi, MD, PhD*, #, ##

*Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Brazil.

**Teacher at Federal University of Rio de Janeiro State (UNIRIO), Brazil.

***Teacher at Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil.

****Oswaldo Cruz Intitute (IOC) – FIOCRUZ

#Productivity Grant from National Council of Scientific and Technological Development (CNPq)

##CNPq researcher at Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Brazil

Name and address for correspondence:

Sandro Javier Bedoya Pacheco, Laboratório de Vigilância em Leishmanioses – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Av. Brasil 4365, Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil. CEP: 21040-900. Tel: (0xx21)3865-9525/3865-9541 / FAX: (0xx21)3865-9541. Email: sandro.bedoya@ipec.fiocruz.br.

Abstract

Geographical and clinical data of Tegumentary Leishmaniasis(TL) obtained between 2002 and 2009 in several Brazilian regions were studied aiming at determining whether the clinical manifestations and the prevalence of the disease are associated. The proportion of mucosal Leishmaniasis(LM) appeared inversely related to the prevalence of the infection: in the areas of lower infection prevalence, the proportion of LM increased ($p<0.05$). Such increment was exponential in relation to prevalence levels. The hypothesis of an “Amazonian origin” and later dissemination through human migrations was considered in our discussion. Our results show that in regions with lower prevalence and endemically younger, the proportion of cases that evolve to the mucosal form is higher when compared to regions with higher prevalence and endemically older. The expansion of the disease and the possibility that level and antiquity may influence its clinical manifestation led us to analyze immunological and adaptation co-evolutionary mechanisms of the relation parasite-host.

Key-words: *Cutaneous Leishmaniasis; Mucosal Leishmaniasis; Host-parasite interactions; Epidemiology; Endemic disease.*

Introduction

Tegumentary Leishmaniasis (TL) is endemic in all Federal units of Brazil at different levels. The most common clinical manifestations are: cutaneous leishmaniasis (CL), diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) and mucosal leishmaniasis (ML) (Ministry of Health, 2010). Besides high morbidity coefficients, the disease has received attention because of its expansion to urban centers (Marzochi & Marzochi, 1994; Amato, 2008).

Local differences in relation to *Leishmania* species, vectors and environmental, socio-economic and biological determinants involved can be determined. The possibility of infection is a function of the presence of Phlebotominae, sources of infection for those vectors, and susceptible human and animal populations (Marzochi, 1994; Brandão-Filho et al., 2003; Silveira et al., 2004; Costa et al., 2005). The focal character of leishmaniasis transmission hinders a better comparison among their incidence coefficients (Marzochi & Marzochi, 1994).

Leishmania (Viannia) braziliensis, one of the seven dermatropic *Leishmania* species known in Brazil, is the main responsible for localized, multiple or disseminated cutaneous lesions and for the secondary compromise of the mucosa. This species is broadly distributed in South and Central America and is predominant in the Brazilian extra-Amazonian territory including rural and peri-urban areas. Among other species causing TL the following can be mentioned: *L. (V.) guyanensis* which is predominant in the north of the Amazon river, Guyana, Peru, Equator and Venezuela, with a well established enzootic cycle and causing localized and disseminated, predominately cutaneous lesions; *L. (Leishmania) amazonensis* which occurs more rarely but in all regions, associated to sylvan enzootic foci and responsible, besides localized clinical manifestations for the atypical anergic diffuse cutaneous form; and, more rarely, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi* and *L. (V.) lindenbergui*, limited to the Amazonian region, causing localized cutaneous lesions (Marzochi & Marzochi, 1994; Costa et al, 2005; Silveira et al, 2004).

Brazilian division into regions was proposed by the IBGE in 1969 based on natural features such as climate, topography, vegetation and hydrography (IBGE, 2010). Current knowledge shows that in the North region and neighboring areas of Northeast and Central-West regions the Amazon biome, which covers 49.3% of the Brazilian territory, dominates. The rest of the Brazilian territory is associated with different biomes as Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica and others (Marzochi & Marzochi 1994, Schriefer et al., 2005, Schriefer et al., 2008).

Leishmania (Viannia) braziliensis and its variants constitute a single group, genetically related, found in natural and modified by human action biomes, transmitted by several species of sandfly of genus *Psychodopigus* and *Lutzomyia*. The infection it induces is characterized by chronicity and

latency and causes ulcerated cutaneous lesions, single or multiple, that may progress to spontaneous healing, with the possibility of reactivation or late destructive metastatic compromise of the upper aerodigestive tract mucosa. The treatment of the disease is slow and has high social and financial costs (Machado-Coelho et al., 2005; Ministry of Health, 2007; Amato et al., 2008; Kumar et al., 2009; Ministry of Health, 2010). Although natural enzootic cycles of this agent are not defined, transmission is expanding to environments modified by peri-domestic cycles, involving sandflies, humans, domestic animals such as dogs, horses and cats and eventually savage animals (Marzochi & Marzochi, 1994; Brandão-Filho et al., 2003; Costa et al., 2005).

In Brazil, the notification of TL is compulsory, through the Injury Notification Information System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação -SINAN) which has a form to codify sex, age, clinical manifestation and other information. During the last decades, the Ministry of Health registered around 25,000 cases per year with detection coefficients of 8 to 18 cases/100,000 inhabitants in the country (Machado-Coelho, 2005; Ministry of Health, 2007; Amato, 2008, Ministry of Health, 2010). In this study, the two different types of clinical manifestation adopted in the notifications were considered: cutaneous leishmaniasis (CL) and mucosal leishmaniasis (ML), this last also reported as mucocutaneous leishmaniasis. It is estimated that up to five percent of cases of TL in the New World develop mucous lesions (Ministry of Health, 2010; Amato et al., 2008). This study aimed at establishing a correlation between the level of this endemic disease in different Brazilian regions and the number of cases of mucosal or mucocutaneous leishmaniasis.

Materials and methods

Geographical area studied

All TL cases available at SINAN from 2002 to 2009 were analysed (Ministry of Health, SINANweb). Brazilian population with TL was grouped by regions: North, Northeast, Central-West Southeast and South in order to compare geographical distribution of the disease.

Population with TL

Data analysis was conducted in two steps. Initially, TL annual prevalence (Pp) per 100,000 inhabitants was estimated in the five different regions of the country. Then, the variables 'clinical manifestation' and 'age' were chosen to construct the indicators per region, grouping all the years. The proportion of ML (MLP) in relation to total TL cases was calculated for each region as well as MLP in relation to TL in the two extreme age range groups (under 15 and 40 or above). This allowed estimating the ratio of ML proportion between the two extreme age ranges that was

denominated extreme proportion ratio (EPR). An EPR greater than 1 indicates that ML is more frequent in the older age group (40 years or above) than in the younger age group.

Statistical Analysis

Simple correlation analysis was applied from the indicators Pp, MLP and EPR and the model was adjusted. Regression analysis was conducted for specific forecasting: correlation (r), R Square and Adjusted R Square coefficients and Standard Error of the Estimate. Statistical analysis was conducted using SPSS version 16 software. Significance level was fixed at $p < 0.05$.

Results

Table 1 shows the total number of TL cases, Pp and MLP in Brazil from 2002 to 2009. A constant decline of TL prevalence coefficients per period can be observed, however MLP showed no significant change during the years studied.

The values for Pp, MLP and EPR for each region are shown in table 2. The highest Pp values are in the North and Central-West regions of Brazil, and the lowest in the south and Southeast regions. An inverse correlation between Pp and MLP was observed in the North, Central-West, southeast and South regions. This was not evident in the Northeast region. With high Pp values, MLP tended to be lower (North and Central-West regions) and vice versa (Southeast and South). In the South region, the occurrence of ML in patients above 40 years old was more than four times more frequent than in those under 15 (observe EPR).

Initial analysis with data from all Brazilian regions showed a certain negative correlation, although not significant. Subsequent evaluations suggested accepting the construction of an estimate that minimized adjustment errors and then it was necessary to remove data from the Northeast region. The negative value found for R indicates a decreasing association of MLP and EPR for higher PP values. The fact that this value was high, near -1 (very strong negative correlation) indicates the closeness of the points in relation to the linear equation of adjustment. The high R square value (-0.922 p -value < 0.05), indicates that approximately 92% of EPR variance could be explained by PP level. Similarly, this occurred with general MLP (R square: -0.958) and MLP of those older than 40 years (R square: -0.960). Using non-linear regression, an inverse correlation was found between the prevalence of infection and MLP and EPR. The proportion of the mucosal form increased exponentially in relation to the decrease in prevalence (figure 2).

Discussion

It is estimated that 3 to 5% patients with cutaneous leishmaniasis in the New World will naturally evolve to mucosal leishmaniasis (Oliveira-Neto et al., 2000; Amato et al., 2007; Amato et al., 2008; Kumar et al., 2009; Ministry of Health, 2010). This reinforces the idea of considering ML as secondary to the cutaneous form, even in cases where the skin lesion is not detected or clinical manifests as self-limited (Marzochi & Marzochi, 1994; Machado-Coelho et al., 2005; Amato et al., 2008; Kumar et al., 2009).

Genetic studies demonstrate a great similarity between *L(V.) braziliensis* isolates of the Amazon region and those of the South region of Brazil (Ishikawa, et al. 2002), as well as a large genetic variability of this parasite in the Amazon region and less variability in other regions of the country (Gomes, et al. 1995; Cupolillo et al., 2003). Such findings lead us to believe in a clonal dispersion of a single correlate lineage and reinforce the hypothesis of the “Amazon origin” of TL in Brazil (Marzochi & Marzochi, 1994), in which the North region would be the focus of this endemic disease with later spread to continental distances (figure 1). Such dissemination would be more dependent on the displacement of the human host than of other possible reservoir animals or vector insects. Possibly, TL was introduced in the South region of Brazil at the beginning of the XXth century, when TL cases were identified among workers in the construction of railways and roads (Machado-Coelho, 1999). However, during the 1950s, 1960s and part of the 1970s, TL almost disappeared in the Southeast region (São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo and Rio de Janeiro), probably because of the end of deforestation and the massive use of organochlorine insecticides with large residual action in intensive agriculture and the Public Health campaigns against malaria and Chagas disease (Marzochi & Marzochi, 1994). As a consequence, there was a loss of immunity in the human population, induced by the exposition to bites of Phlebotominae, whose saliva, even of those not infected; it is believed to produce protection against *Leishmania* infections (Desjeux, 1992). In some states of the South region, TL was detected from the 80s (Paraná), 90s (Santa Catarina) and 2000 (Rio Grande do Sul) (Ministry of Health, 2010). TL resurrection in the Southeast and South regions, from the 70s and 80s, and its trend to urbanization coincide with the suspension of malaria and Chagas disease control, the reappearance of anthrophilic Plebotominae species in environments with vegetation, and the intense migratory movement associated to the construction of roads and the gold mining cycle in the Amazon and subsequent return of part of this population to their original regions (Marzochi & Marzochi, 1994). South and Southeast regions would then be those where the endemic disease appeared more recently when compared to Central-West and North regions.

The evidence of a negative or declining correlation between Pp and MLP and the presence of a correlate EPR, indicates that there is a larger proportion of TL cases in the cutaneous form

evolving to mucosal form in less endemic regions, suggesting a possible influence of the endemic level in the form the disease clinically manifests. By linking these observations to the theory of TL “Amazonian origin” of Marzochi & Marzochi (1994) and other studies that support this theory (Dujardin et al., 2000; Altamirano-Enciso et al., 2003; Aparício & Bittencourt, 2004; Schriefer et al., 2005; Schriefer et al., 2008), we can speculate on the parasite-host co-evolutionary mechanisms. It is possible that human populations of certain geographic areas are more susceptible to *Leishmania* due to a parasite introduction or re-introduction in more recent periods. However, in some regions, such interactions can be more complex due to epidemiologic overlapping (many introductions and reintroductions, old and new cycles) inducing new epidemiologic patterns, as is the case of the Northeast region where a significant correlation between PP and MLP was not observed.

Furthermore, a more savage transmission was observed in the Amazon areas and more peri-domestic in extra-Amazonian regions, which may influence our findings. The emergence of transmission foci depends on the Phlebotominae population growth in the primary peri-forest environment, immediately after deforestation (marginal effect) or on the fitness of certain vector species to rural or urban environments, which have been changed for a long time, and the possible sources of infection existent or introduced there.

This way of thinking challenges the understanding of the factors related to the clinical manifestation, including the genetic diversity of species and subpopulations of parasites, vectors and reservoirs as well as genetic and immunologic factors of the host. The fitness ability of the parasite to different ecological conditions may also be associated to human migrations and consequent geographical dispersion of the disease (Marzochi & Marzochi, 1994; Schriefer et al., 2005). The intra-specific variability of TL allows that a single *Leishmania* species causes different clinical manifestation, with different severity levels, as well as different responses to treatment (Schriefer et al., 2005). Since *L. (V.) braziliensis* dominates in all regions, it is possible that the diversity of *Leishmania* species of the North region does not directly influence these observations.

Our hypothesis is that the magnitude of the endemic disease and its antiquity, in a particular region, produce fitness mechanisms of the interaction host-parasite-vector. This fitness would be able to reduce the clinical manifestation of ML, which is considered a more severe form of manifestation of TL. This would explain the larger proportion of TL cases evolving to ML. in more recent endemic regions when compared to the North region, endemically older.

Studies of detection of the parasite in cultures and its DNA revealed in blood through the polymerase chain reaction (PCR), in the absence of active lesion, (Vergel et al., 2006), as well as in scars healed several years after treatment (Shubach et al, 1998; Mendonça et al., 2004; Vergel et al., 2006), or in the healthy skin before treatment (Vergel et al., 2006), could explain the reactivation of

old lesions (induction through immunosuppression or injury), the metastasis to the mucosa as well as non-apparent infections observed in endemic areas. If, over time, the interaction mechanisms of the parasite with host and vectors lead to decreased manifestation of the more severe clinical forms of the disease, as occurs with urban cutaneous leishmaniasis in the Middle East, human beings already admitted as a source of infection are likely to become or already be a reservoir of *L. (V.) braziliensis* (Desjeux, 1992; Marzochi & Marzochi, 1994; Schubach et al., 1998). However, the evidences that human beings may act as reservoirs of *L. (V.) braziliensis* are still limited to xenodiagnosis of Phlebotominae on the borders of the skin lesions (Vergel et al. 2006).

Our findings show the need for further research to elucidate the factors that modify the clinical manifestation of the disease and help in better understanding the role of the human being in the maintenance of endemic leishmaniasis in Brazil, considering the importance of such characteristics to Public Health, due to the continuous expansion of the disease in urban areas.

References

1. Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MC, Moreira JS, Shubach AO and Marzochi KB. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. *História, Ciências, Saúde. Manguinhos*, Rio de Janeiro. Vol. 10(2):853-82;2003.
2. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Amato-Neto V, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis: Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.* 2008;105(1); 1-9.
3. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato-Neto V. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: Systematic review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;77(2);266-274.
4. Aparicio C and Bittencourt MD. Modelagem espacial de zonas de risco da leishmaniose tegumentar americana. *Rev Saude Publ.* 2004;38(4);511-6.
5. Brandão SP, Brito ME, Carvalho FG, Ishikawa EA, Cupolillo E, Floeter-Winter L and Shaw J. Wild and synantropic hosts of *Leishmania (Vianna) brasiliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97;291-296.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Segunda edição atualizada. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2010, 179 p.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Profissional e gestor. Sinan. Relatórios gerenciais. Available in: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/> Accessed in 06/05/2010.
8. Costa JML. Epidemiology of the Leishmaniasis in Brazil. *Gaz Med Bahia*. 2005;75 (1);3-17.
9. Cupolillo E, Brahim LR, Toaldo CB, Oliveira-Neto MP, Brito ME, Falqueto A, farias M, Naiff M and Grimaldi Jr.G. Genetic polymorphism and molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from different hosts and geographic areas in Brazil. *J. Clin. Microbiology*. 2003;41;3126-3132.
10. Desjeux P. Human leishmaniasis. Epidemiology and public health aspects. *World Health Stat Quart*. 1992;45;213-227
11. Dujardin JC, Henriksson J, Victoir K, Brisse S, Gamboa D, Arevalo J, Le Ray D. Genomic rearrangements in Trypanosomatids: an alternative to the “one gene” evolutionary hypotheses? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000;95(4);527–534.
12. Gomes RF, Macedo SD, Pena J and Melo MN. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: genetic relationships between strains isolated from different áreas from Brazil as revealed by DNA fingerprinting and RAPD. *Exp. Parasitol*. 1995;80;681-687.
13. IBGE. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*. <http://www.ibge.gov.br/home/> Accessed in 06/05/2010.
14. Ishikawa EA, Silveira FT, Magalhaes AL, Guerra Jr. RB, Melo MN, Gomes R, Silveira TG and Shaw JJ. Genetic variation in populations of *Leishmania* species in Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2002;96;111-121.
15. Kumar B, Ghimire A, Karki S and Upadhyaya P. Primary laryngeal leishmaniasis: A rare case report. *Ind J Pathol Microbiol*. 2009;52(1):62-64.
16. Machado-Coelho GLL, Assunção R, Mayrink W and Caiaffa WT. American cutaneous leishmaniasis in Southeast Brazil: space-time clustering, *Int. J. Epidemiol*. 1999;28;982–989.
17. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhães PA and Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99;55-61.

18. Marzochi MCA & Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil – Emerging antropozoonosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publ.* 1994; 10(2):359-375.
19. Mendonca MG, Brito ME, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML e Abath FG. Persistence of *Leishmania* parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J. Inf. Dis.* 2004;189:1018-1023.
20. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Gonçalves-Costa SC, Souza CFS and Grimaldi Junior G. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(6):321-5.
21. Schriefer A, Wilson ME and Carvalho EM. Recent developments leading toward a paradigm switch in the diagnostic and therapeutic approach to human leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:483-488.
22. Schriefer ALF, Sousa RS, Guimarães LH, Góes-Neto A and Schriefer A. Papel do parasita e do hospedeiro na expressão clínica das leishmanioses. *Gaz Med Bahia.* 2005;75(1):46-56.
23. Schubach A, [Marzochi MCA](#), Cuzzi-Maya T, Araújo ML Oliveira ALC, [Pacheco RS](#), [Momen H](#), [Conceição-Silva F](#), [Mendonça S](#), [Marzochi KBF](#). Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 58: 824-827, 1998.
24. Silveira FT, Lainson R and Corbett CEP. Clinical and Immunopathological spectrum of american cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99 (3):239-51.
25. Vergel C, Palácios R, Cadena H, Posso CJ, Valderrama I, Perez M, Walker J, Travi BL and Saravia NG. Evidence for *Leishmania* (*Viannia*) parasites in the skin and blood of patients and after treatment. *J. Inf. Dis.* 2006;194:503-513.

Table 1 – Absolute number of cases of Tegumentary Leishmaniasis (TL), Prevalence in each period (Pp) for every 100,000 hab. and mucosal leishmaniasis proportion (MLP) in Brazil, 2002-2009.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Number of TL cases	31648	32608	30140	28100	23583	22556	21430	16841
Pp of TL	18.12	18.44	16.60	15.26	12.63	12.26	11.30	8.79
MLP	6.5	7.2	6.3	6.8	7.2	6.3	6.2	6,1

Table 2: Prevalence (Pp), mucosal leishmaniasis proportion (MLP) according to age range and extreme proportion ratio (EPR) in different Brazilian regions, 2002-2009.

Region	MLP per age (%)		EP R	ML P%	Pp
	<15 years	≥40 years			
North*	6,1	10,8	1,8	6,8	53,9
Central-West	5,3	13,2	2,4	7,8	27,2
Northeast	2,6	5,8	2,1	3,7	5,9
Southeast	4,1	16,1	3,9	10,6	4,4
South	4,2	18,1	4,3	12,3	3,3
Brazil	4,6	10,7	2,3		

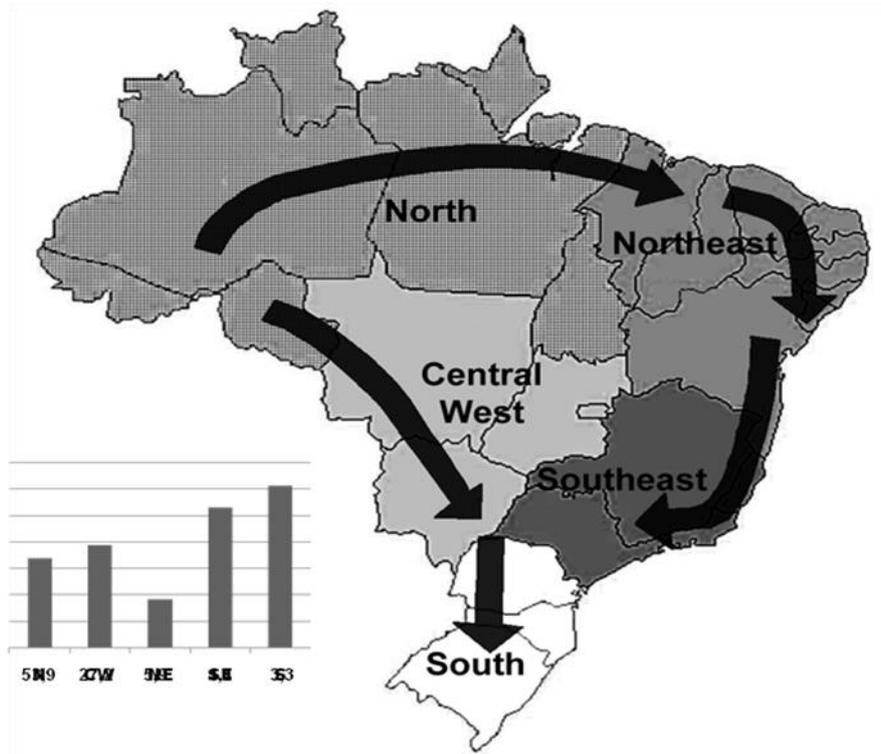


Figure 1. Adapted from "Theory of Amazonian expansion" of TL by *L(V.) brasiliensis* proposed by Marzochi (1994). Brazilian regions: North (N), Central West (CW), Northeast (NE), Southeast (SE) and South (S). *Graph*: Prevalence (Pp) and proportion of the mucosal form (MLP) in different geographical regions (GR).