



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS

DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS

DÉBORA CRISTINA DE OLIVEIRA BEZERRA

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS EMISSÕES OTOACÚSTICAS E  
AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS NA VERIFICAÇÃO DA TOXICIDADE  
COCLEAR PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NOS PACIENTES COM  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Rio de Janeiro

2016

TESE DPCSI-INI

D.C.O BEZERRA

2016

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS EMISSÕES OTOACÚSTICAS E  
AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS NA VERIFICAÇÃO DA TOXICIDADE  
COCLEAR PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NOS PACIENTES COM  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

DEBORA CRISTINA DE OLIVEIRA BEZERRA

Tese apresentada ao curso de  
Doutorado em Pesquisa Clínica  
em Doenças Infecciosas do  
Instituto Nacional de

Rio de Janeiro

2016

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

B574 Bezerra, Débora Cristina de Oliveira

Estudo comparativo entre as emissões otoacústicas e audiometria de altas frequências na verificação da toxicidade coclear pelo antimoniato de meglumina nos pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana / Débora Cristina de Oliveira Bezerra. – Rio de Janeiro, 2016.

xiii, 115 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 77-86

1. Toxicidade coclear. 2. Emissões otoacústicas. 3. Audiometria total liminar. 4. Audiometria de altas frequências. 5. Antimoniato de meglumina. 6. Leishmaniose tegumentar. I. Título.

CDD 616.9364

## DEBORA CRISTINA DE OLIVEIRA BEZERRA

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS EMISSÕES OTOACÚSTICAS E  
AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS NA VERIFICAÇÃO DA TOXICIDADE  
COCLEAR PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NOS PACIENTES COM  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Tese apresentada no curso de doutorado em pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas no Instituto Nacional de Infectologia para defesa de doutorado

Orientadores: Prof: Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino

Prof: Dr. Armando de Oliveira Schubach

Aprovado em: \ \ Banca Examinadora

---

Tânia Salgado de Sousa Torraca (Presidente e Revisora)  
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

---

Marcelo Rosandiski Lyra (Membro)  
Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

---

Lusiele Guaraldo (Membro)  
Doutora em Farmacologia

---

Fátima Conceição-Silva (Membro)  
Doutora em Biologia celular e molecular

---

Ricardo Pereira Igreja (Membro)  
Doutor em Medicina (Doenças infecciosas e parasitárias)

---

Silvana Maria Monte Coelho Frota (Suplente)  
Doutora em Distúrbio da Comunicação Humana

**À Deus, por ter colocado no meu caminho  
pessoas tão maravilhosas e por ter me dado  
uma vida plena.**

**Ao meu filho Gabriel que tornou minha vida mais feliz**

**Ao meu marido Davidson, companheiro nas horas  
difíceis, que sempre esteve ao meu lado para  
que eu pudesse realizar os meus sonhos.**

**Aos meus pais, Wladimir e Lúcia que fizeram  
o possível e o impossível para que eu pudesse  
ter um ensino de qualidade, mesmo com toda  
dificuldade, mostrando que a vida sempre é  
recheada de luta, mas que no final sempre  
pode haver a vitória.**

## AGRADECIMENTOS

À Cláudia Valete, que me deu a oportunidade de desempenhar o trabalho com os pacientes. Obrigada por toda força dispensada, nesta longa caminhada. Sempre acreditou em mim, até nos momentos em que eu mesma não acreditava, demonstrando o caminho a ser seguido.

Às estagiárias Roberta Ferreira e Ellen Castro que me auxiliaram na coleta de dados. Às primeiras estagiárias PIBICs, Vanessa Melo e Elisângela dos Santos, que iniciaram a pesquisa conosco e com quem tive a oportunidade de aprender a ensinar.

Às Fonoaudiólogas Renata Barcelos, Claudia Duarte, Ananda Dutra, Ana Ruas e Márcia Lucena, pelo companheirismo e trabalho em equipe.

À equipe de Otorrinolaringologia, composta por João Moreira, Tânia Torraca, Frederico Bom Braga e Benivaldo Terceiro, que sempre nos auxilia e nos dá a chance de aprendermos mais.

Aos clínicos e dermatologistas do projeto, Maurício Saheki, Marcelo Lyra, Maria Inês Pimentel e Érica Vasconcellos, que avaliaram os efeitos adversos e a cura das lesões cutâneas dos pacientes deste trabalho.

À Lucia Brahim pelo auxílio no entendimento da leishmaniose.

Ao professor Armando Schubach, por ter sido meu orientador no decorrer deste trabalho.

À Madelon Novato pelo auxílio no entendimento da farmacodinâmica, e principalmente pelo carinho e amizade no decorrer desta trajetória.

À Dra. Maria Helena Melo, por ter sido uma das precursoras no projeto de ototoxicidade.

À toda equipe do Vigileish, Ginelza, Michelle, Fatima, Tatiana, Marli, Rosana, pelo carinho e dedicação conosco e com os pacientes. Todos se sentem acolhidos por estas pessoas.

À Raquel Vasconcellos, que consegue nos fazer enxergar a estatística de uma maneira mais simples, e com uma didática impressionante.

Aos pacientes, com os quais pude aprender a ter uma visão mais ampla.

À CAPES, pela bolsa de doutorado, pois sem ela não teria a oportunidade de desenvolver o meu projeto.

À todos que de maneira direta e indireta, me auxiliaram nesta travessia.



Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,  
mas lutei para que o melhor fosse feito.  
Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus,  
não sou o que era antes (Marthin Luther King).

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### TESE

FIGURA 1- Situação endêmica mundial da leishmaniose cutânea, 2012 .....	2
FIGURA 2- Fêmea de flebotomíno ingurgitada .....	3
FIGURA 3 - <i>Leishmania</i> - Forma aflagelada ou amastigota.....	4
FIGURA 4 - <i>Leishmania</i> - Forma flagelada ou promastigota .....	4
FIGURA 5- Classificação preconizada por Marzochi.....	5
FIGURA 6 - Leishmaniose Cutânea.....	6
FIGURA 7- Leishmaniose Mucosa acometimento nasal.....	7
FIGURA 8- Leishmaniose Mucosa acometimento oral.....	9
FIGURA 9- Diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana.....	10
FIGURA 10- Estrutura do sistema auditivo .....	18
FIGURA 11 - Orelha interna.....	19
FIGURA 12- Propagação da onda viajante na membrana basilar .....	20

### ARTIGO 1

GRÁFICO 1- Trial flow diagram.....	42
GRÁFICO 2- Audiometry comparison of 52 cutaneous leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate in the pre-treatment period in relation to ototoxicity in the right ear - Rio de Janeiro, 2016.....	43

GRÁFICO 3- Audiometry comparison of 52 cutaneous leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate in the pre-treatment period in relation to ototoxicity in the left ear - Rio de Janeiro, 2016.....	44
TABELA 1- Alteration of the audiometric parameters characteristic of cochlear toxicity according to the American Speech Hearing Association criteria (1994) in 30 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Rio de Janeiro, 2016.....	45
TABELA 2- Percent of alterations characteristic of cochlear toxicity according to the criteria of the American Speech Hearing Association (1994) in the frequencies from 0.25 to 16 kHz in 30 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Rio de Janeiro, 2016.....	46
TABELA 3- Comparison between the group of cutaneous leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate with 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day administered IM for 20 days and the group treated with 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day administered IM for 30 days. Rio de Janeiro, 2016.....	47

## ARTIGO 2

TABELA 1: Comparação entre presença e ausência de alterações das emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAEPD) antes do início do tratamento com Antimoniato de Meglumina (AM) de 64 orelhas de 32 pacientes com leishmaniose tegumentar. Instituto Nacional de infectologia Evandro Chagas- Fundação Oswaldo Cruz, 2016. ....	65
---	----

TABELA 2: Comparação entre presença e ausência de alterações da emissão otoacústica evocada transiente (EOAET) antes do início do tratamento com Antimoniato de Meglumina (AM) em 70 orelhas de 35 pacientes com leishmaniose tegumentar. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, 2016.....66

GRÁFICO 1- Acompanhamento audiológico com emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção no período pré-tratamento, fim de tratamento e 1 e 2 meses após tratamento.....67

GRÁFICO 2 - Acompanhamento audiológico com emissões otoacústicas evocadas transientes no período pré-tratamento, fim de tratamento e 1 e 2 meses após tratamento.....68

GRÁFICO 3 - Comparação da mediana da relação sinal ruído do exame de emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção entre os períodos pré-tratamento e fim de tratamento, nos pacientes com leishmaniose tegumentar tratados com antimoniato de meglumina. Rio de Janeiro, 2016.....69

GRÁFICO 4- Comparação da mediana da relação sinal ruído do exame de emissões otoacústicas evocadas transientes entre os períodos pré-tratamento e fim de tratamento, nos pacientes com leishmaniose tegumentar, tratados com antimoniato de meglumina. Rio de Janeiro, 2016.....70

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**AAA-** American Academy of Audiology

**ASHA** - American Speech Hearing Association

**ATL** - Audiometria tonal liminar

**AAF** – Audiometria de altas frequências

**CCE** - Células ciliadas externas

**CCI** - Células ciliadas internas

**dB** - Decibel

**dBNA** - Decibel nível de audição

**dBNPS** - Decibel nível de pressão sonora

**DP** - Desvio Padrão

**ELISA** - Enzyme Linked Immunosorbent Assay

**EOAE** - Emissões otoacústicas evocadas

**EOAEPD** - Emissões otoacústicas evocadas produtos de distorção

**EOAET** - Emissões otoacústicas evocadas transientes

**EV**- Endovenosa

**FIOCRUZ** – Fundação Oswaldo Cruz

**FUNASA** - Fundação nacional de saúde

**Hz** – Hertz

**IDRM** - Intradermo reação de Montenegro

**IL** – Intra lesional

**IM**- Intra-muscular

**INI** – Instituto nacional de infectologia

**LapClinVigileish** – Laboratório de pesquisa Clínica e vigilância em leishmaniose

**LTA** - Leishmaniose tegumentar americana

**LC** - Leishmaniose cutânea

**LM** - Leishmaniose mucosa

**KHz** - Quilohertz

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PCR** - Polymerase Chain Reaction (PCR)

**RIFI** - Reação de imunofluorescência indireta

**Sb<sup>+3</sup>** – Antimonial trivalente

**Sb<sup>+5</sup>**- Antimonial pentavalente

Bezerra, DCO. **Estudo comparativo entre as emissões otoacústicas e audiometria de altas frequências na verificação da toxicidade coclear pelo antimoniato de meglumina nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana**, Rio de Janeiro, 2016, 123 folhas. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa que acomete pele e mucosas. O Antimoniato de Meglumina (AM) é o fármaco de primeira escolha no tratamento da LTA. Apesar dos inúmeros efeitos adversos associados ao AM, pouco tem sido descrito sobre seus efeitos tóxicos auditivos. A toxicidade coclear (TC) refere-se a danos da cóclea decorrente da exposição a substâncias químicas, resultando em deficiência auditiva, podendo ser reversível ou irreversível. O monitoramento audiológico para a TC visa detectar precocemente as alterações auditivas, possibilitando que a audição seja preservada, ou que seja realizada uma reabilitação audiológica precoce. **OBJETIVO:** Verificar a TC pelo AM ( $Sb^{5+}$ ) nos pacientes com LTA e descrever as características das alterações nas emissões otoacústicas evocadas (EOAE) por produto de distorção (EOAEPD) e transientes (EOAET) no monitoramento auditivo. **MÉTODO:** Esta tese é composta por dois artigos com dados de pacientes atendidos entre 2008 e 2015 no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz. O primeiro artigo é um ensaio clínico controlado, randomizado, cego e fase III comparando o tratamento padrão ( $20mgSb^{5+}/kg/dia$ ) com o tratamento alternativo ( $5mgSb^{5+}/kg/dia$ ). Cinquenta e dois pacientes foram avaliados por questionário de alterações auditivas, otoscopia, audiometria tonal liminar (ATL) e audiometria de altas frequências (AAF). O segundo artigo é um estudo prospectivo e longitudinal de acompanhamento audiológico em 35 pacientes com EOAEPD e EOAET. O acompanhamento audiológico de ambos estudos foi realizado no período pré-tratamento, fim de tratamento, um mês e dois meses após o fim de tratamento. **RESULTADOS:** No primeiro artigo a TC foi observada em 57.7% dos pacientes, sendo o parâmetro alterado mais encontrado o aumento do limiar auditivo  $\geq 10$  dB em 2 frequências adjacentes. O comprometimento sensorineural bilateral foi mais frequente a partir de 6kHz e com o maior número de alterações em 9kHz. Em 73.3% a TC começou até 10 dias de início do AM e 80% tiveram uma perda auditiva irreversível até 2 meses após o final de tratamento. Não foi observada associação entre presença de TC e dose de AM. Foi observada associação entre presença de TC e mulheres, idade de 47 anos e perda auditiva prévia ao início do tratamento. No segundo artigo, a presença de alterações antes do início do tratamento na EOAEPD e EOAET foram associadas entre si e com a presença de alterações na ATL e na AAF, e apenas a EOAEPD foi associada a presença de queixa de perda auditiva. Também foi observada idade 17 anos e 34 anos maior entre aqueles com alterações, respectivamente, na EOAEPD e na EOAET. Observou-se um número significativamente maior de alterações da EOAEPD no período final de tratamento que no período pré-tratamento e valores da relação sinal/ruído significativamente menores no final de tratamento em comparação ao pré-tratamento nas frequências de 2 kHz (diferença de 1,7dB;  $p=0,016$ ) e 4 kHz (diferença de 2,45dB;  $p=0,016$ ) nas EOAEPD e na faixa de 1.75/2.5 kHz na EOAET (diferença de 2,9dB;  $p=0,039$ ). **CONCLUSÕES:** Ao monitorar a audição de pacientes em uso de AM pudemos provar que este é um agente químico que causa danos auditivos, na maioria das vezes irreversível. Os sinais ototóxicos observados em nosso estudo com o uso de EOAE demonstram que tanto as EOAEPD quanto as EOAET são técnicas válidas e sensíveis para o monitoramento clínico da ototoxicidade pelo AM, sendo um método simples de aplicar, permitindo que o clínico possa diante de seus resultados tomar a conduta mais acertada para cada paciente, e assim evitar danos auditivos permanentes. Sugerimos cuidado preventivo com a audição em pacientes com LTA usando AM, especialmente em mulheres, idosos e pessoas com dano auditivo prévio ao início do uso do medicamento, através de monitoramento auditivo, para evitar perda auditiva irreversível na faixa de frequência da fala.

**DESCRITORES:** toxicidade coclear, emissões otoacústicas, audiometria tonal liminar, audiometria de altas frequências, antimoniato de meglumina, leishmaniose tegumentar.

Bezerra, DCO. **Comparative study of otoacoustic emissions and high frequency audiometry in verifying the cochlear toxicity by meglumine antimoniate in patients with american tegumentary leishmaniasis**, Rio de Janeiro, in 2016, 123 pages. Thesis [Doctorate in Clinical Research in Infectious Diseases] - National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas.

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** American tegumentary leishmaniasis (ATL) is an infectious disease affecting skin and mucous membranes. The Antimonate of Meglumine (AM) is the drug of choice in the treatment of ATL. Despite the numerous adverse effects associated with AM, little has been described about its hearing toxic effects. The cochlear toxicity (CT) refers to cochlear damage due to exposure to chemicals, resulting in hearing loss that can be reversible or irreversible. The audiological monitoring for CT aims at early detection of hearing loss, allowing the hearing to be preserved, or that early auditory rehabilitation be performed. **OBJECTIVE:** To assess the CT by AM (Sb5 +) in patients with ATL and describe the characteristics of changes in the distortion product (DPOAE) and transient (TEOAE) otoacoustic emissions (OAE) on monitoring the hearing. **METHOD:** This thesis consists of two papers met with patient data between 2008 and 2015 at the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation. The first paper is a controlled trial, randomized, blind, phase III comparing standard treatment (20mgSb5 + / kg / day) with the alternative treatment (5mgSb5 + / kg / day). Fifty-two patients were evaluated by questionnaire of hearing disorders, otoscopy, pure tone audiometry (PTA) and high-frequency audiometry (HFA). The second paper is a prospective, longitudinal study of audiological follow-up in 35 patients with DPOAE and TEOAE. The audiological monitoring of both studies was conducted in the pretreatment period, end of treatment, one month and two months after the end of treatment. **RESULTS:** In the first paper CT was observed in 57.7% of patients, with an auditory threshold increase  $\geq 10$  dB in 2 adjacent frequencies as the anomalous parameter most frequently found. The bilateral sensorineural auditory impairment was more frequent from 6 kHz, and the frequency with more abnormalities was 9 kHz. In 73.3%, the CT started within 10 days after the beginning of AM and 80% had an irreversible hearing loss up to 2 months after the end of treatment. There was no association between the presence of CT and AM dose. Association was observed between the presence of CT and women, aged 47 and hearing loss prior to starting treatment. In the second paper, the presence of alterations before the start of treatment in DPOAE and TEOAE were associated with each other and with the presence of changes in PTA and HFA, and just OEAEPD was associated with hearing loss complaint. It was also observed age 17 years and 34 years higher among those with changes respectively in DPOAE and TEOAE. There was a significantly greater number of DPOAE changes at the end of treatment period compared to the pre-treatment period and values of the signal / noise ratio significantly lower at the end of treatment compared to pre-treatment in the frequencies of 2 kHz (1,7dB difference;  $p = 0.016$ ) and 4 kHz (2,45dB difference,  $p = 0.016$ ) at OEAEPD and in the range of 1.75 / 2.5 kHz in TEOE (2,9dB difference,  $p = 0.039$ ). **CONCLUSION:** By monitoring the hearing in patients using AM we could prove that it is a chemical agent that causes hearing damage, most often irreversible. Ototoxic signs observed in our study using OAE demonstrate that both the DPOAE as TEOE techniques are valid and sensitive for clinical monitoring of ototoxicity by AM, being a simple method to apply, allowing the clinician, from its results, to make the right behavior for each patient, and thus avoid permanent hearing damage. We suggest preventive care with the hearing in patients with ATL using AM, especially in women, the elderly and people with hearing damage prior to the start of the drug, through auditory feedback to avoid irreversible hearing loss in the speech frequency range.

**KEY WORDS:** cochlear toxicity, otoacoustic emissions, pure tone audiometry, high-frequency audiometry, meglumine antimoniate, tegumentary leishmaniasis.

RESUMO .....	XII
ABSTRACT .....	XIII
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1- LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.....	1
1.2 - O USO DE ANTIMONIAIS PENTAVALENTES NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.....	13
1.3 - FÁRMACOS DE SEGUNDA ESCOLHA.....	16
1.4- ANATOMO-FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO .....	17
1.5 - OTOTOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACO.....	22
1.6- EXAMES DE AVALIAÇÃO AUDITIVA.....	23
<b>1.6.1- Audiometria tonal.....</b>	<b>23</b>
<b>1.6.2- Audiometria de alta frequência .....</b>	<b>24</b>
<b>1.6.3 - Emissões otoacústicas .....</b>	<b>24</b>
2- JUSTIFICATIVA .....	27
3 - OBJETIVOS .....	29
3.1 - OBJETIVO GERAL .....	29
3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4 – ARTIGOS .....	30
4.1-COCHLEAR TOXICITY ASSOCIATED WITH THE USE OF MEGLUMINE ANTIMONIATE IN CONTROLLED, RANDOMIZED, BLIND, PHASE III CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE EQUIVALENCE BETWEEN STANDARD AND ALTERNATIVE TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS.....	30
4.2- ALTERATIONS IN EVOKED OTOACOUSTIC EMISSIONS BY THE USE OF MEGLUMINE ANTIMONIATE IN AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS PATIENTS.....	54
5. CONCLUSÕES .....	75
6. REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA .....	76
7- APÊNDICE.....	86
8 - .ANEXOS .....	103





# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1- LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A leishmaniose está entre as seis doenças infecciosas mais importantes no mundo, devido o seu alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir sequelas (Organização Mundial de Saúde, 2015). Apesar desta relevância ainda é classificada como doença negligenciada.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. Primariamente, é uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o ser humano. No homem, ocorre em diversas faixas etárias e ambos os sexos. Entretanto, 90% dos casos são em maiores de 10 anos e 74% no sexo masculino (Ministério da Saúde, 2013).

A leishmaniose afeta principalmente as populações menos favorecidas economicamente na África, Ásia e América Latina, e está associada à desnutrição, deslocamentos populacionais, condições precárias de habitação, e falta de recursos. Uma análise recente mostra que mais de 98 países e territórios são endêmicos para esta doença. Os dez países com as maiores incidências de casos de leishmaniose cutânea (LC) e que juntos representam 70 a 75% da sua incidência global são: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Peru, Sudão e Síria. Em 2012, o Brasil era um dos países que apresentava número maior que 5000 casos novos de LC (Figura 1) (Organização Mundial de Saúde, 2015).

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, worldwide, 2012

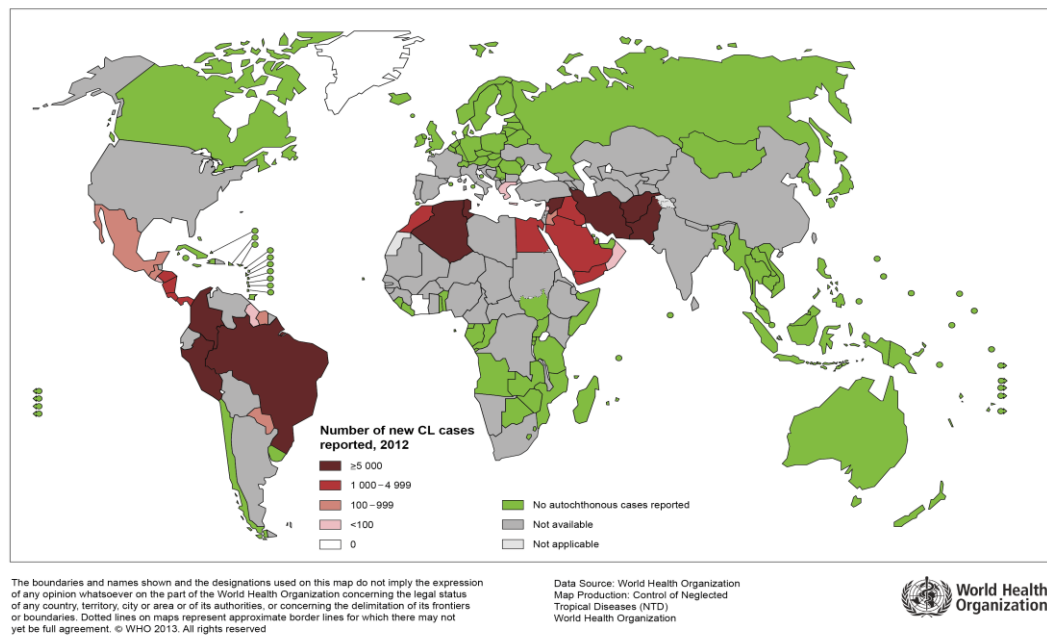


FIGURA 1- Situação endêmica mundial da leishmaniose cutânea, 2012.

Fonte: [http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis\\_CL\\_2013.png?ua=1](http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_CL_2013.png?ua=1)  
26/08/2015

No Brasil, entre 1985 a 2005, foi observada uma média anual de 28.568 casos autóctones e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes. Em 2003 foi confirmada a autoctonia em todos os estados brasileiros. Neste período observava-se ampla dispersão, com intensa concentração de casos em algumas áreas, enquanto em outras os casos apresentavam-se isolados (Ministério da Saúde, 2013).

No período de 2002 a 2009 foi verificada uma diminuição constante nos coeficientes de prevalência na leishmaniose tegumentar (Bedoya-Pacheco et al. 2011). Em 2013, foram notificados 18.226 casos em todo território nacional. Neste mesmo ano, o estado do Pará apresentou maior número absoluto de casos (3.058 casos) e o estado do Rio de Janeiro foi um dos estados com menor número absoluto (25 casos) (Portal Saúde, 2014).

A existência de diferentes apresentações clínicas da LTA deve-se parcialmente a multiplicidade de espécies de *Leishmania*, de flebotomos vetores e de reservatórios vertebrados em diferentes ambientes geográficos (Nasser et al. 2009).

A transmissão da *Leishmania* ocorre através da picada das fêmeas de flebotomos (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*). Várias espécies de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* (*L.*) estão implicadas na transmissão da LTA no Novo Mundo. No Brasil, as principais espécies envolvidas são: *L. flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei* (Ministério da Saúde, 2013).

Os flebotomos (Figura 2) apresentam tamanho pequeno, asas eretas mantidas sobre o corpo piloso e voo saltitante. Não realizam ciclo larvar na água e sim no solo úmido. As fêmeas são hematófagas, e costumam picar durante a noite ou no crepúsculo. A infecção dos flebotomos ocorre a partir da ingestão de macrófagos parasitados (Conceição-Silva, Morgado, Coutinho, 2014) por formas aflageladas ou amastigotas de *Leishmania*, (Figura 3) observadas nos tecidos de hospedeiros vertebrados, répteis e mamíferos. As formas amastigotas se transformam em promastigotas ou flageladas (Figura 4) encontradas no tubo digestivo dos flebotomíneos, e se multiplicam e se tornam as formas infectantes que serão inoculadas no ser humano durante um novo repasto sanguíneo (Ministério da saúde, 2013).

Após a inoculação no ser humano, as formas promastigotas desencadeiam um processo inflamatório local inicialmente constituído de polimorfonucleares, célula natural killer (NK) e pela ativação do sistema complemento. Ocorre então a fagocitose das formas promastigotas, que perdem os flagelos e se transformam em amastigotas. As manifestações clínicas da LTA são resultantes de uma interação entre a imunidade do hospedeiro e a espécie de *Leishmania* implicada (Ministério da Saúde, 2013).



FIGURA 2- Fêmea de flebotomíneo ingurgitada

Fonte: Manual de leishmaniose tegumentar americana, 2013.

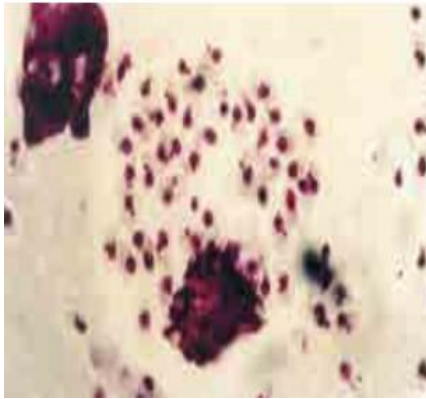


FIGURA 3 - *Leishmania*- Forma aflagelada ou amastigota

Fonte: Manual de Leishmaniose tegumentar americana, 2013.

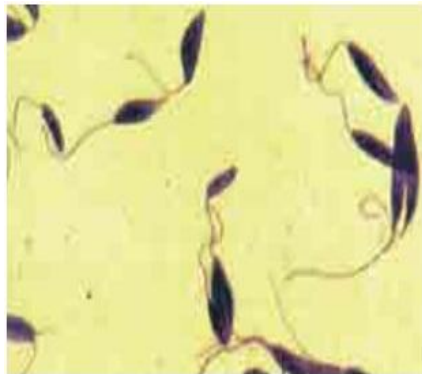


FIGURA 4 - *Leishmania*- Forma flagelada ou promastigota

Fonte: Manual de Leishmaniose tegumentar americana, 2013.

Dentre os padrões epidemiológicos de transmissão característicos no Brasil, estão (Ministério da saúde, 2013):

(A) Silvestre - a transmissão ocorre em área de vegetação primária, sendo uma zoonose de animais silvestres, podendo acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente silvestre.

(B) Ocupacional e Lazer – 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 de ecoturismo.

(C) Rural e periurbano em áreas de colonização – relacionado ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais.

No Centro-Sul do Estado do Rio de Janeiro foi observado que as pessoas não são infectadas pela sua recente chegada numa área de risco, sugerindo que mudanças no meio ambiente podem ocorrer como a migração humana e animal e mudanças na vegetação, na fauna de mosquitos ou no padrão epidemiológico da doença (Bustamante et al 2009). Se os seres humanos atuarem como um reservatório, a intensa migração humana de áreas endêmicas rurais para a periferia de áreas urbanas pode estar contribuindo para a urbanização da doença (Agudelo et al, 2002).

Uma classificação, fundamentada em aspectos clínicos e evolutivos da LTA foi preconizada por Marzochi & Marzochi em 1994 (Figura 5):

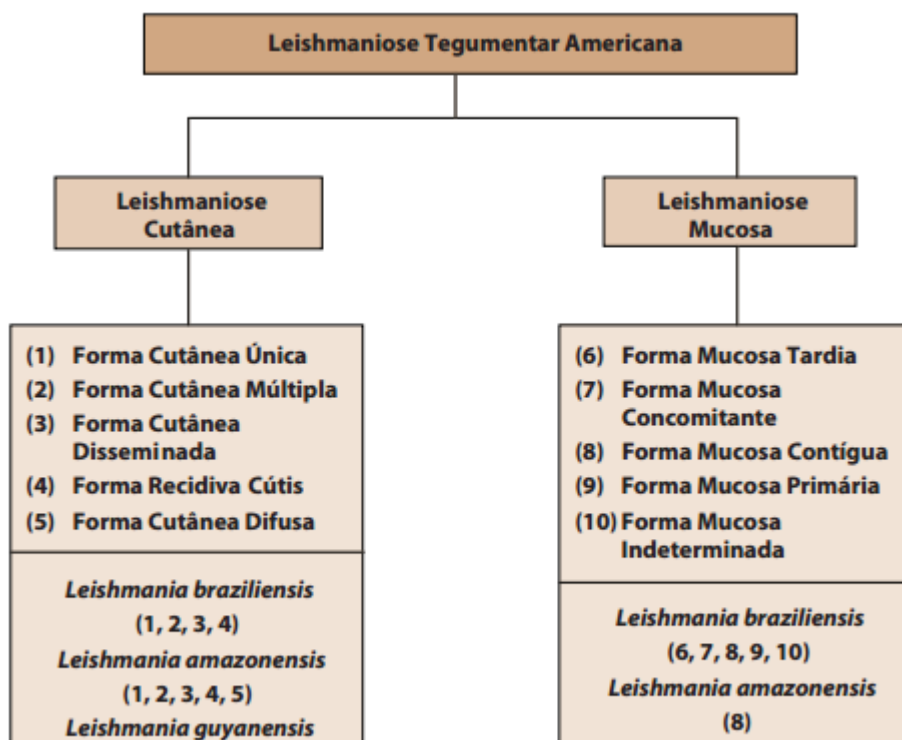


FIGURA 5 - Classificação das Modalidades das Leishmanioses no Brasil

Fonte: Manual de leishmaniose tegumentar americana, 2013

**Leishmaniose cutânea localizada** (Figura 6) – são lesões únicas ou múltiplas, próximas ao sítio de inoculação. Quando ocorre a picada de flebotomíneo infectado, após um período de incubação de 15 dias a 3 meses, pode surgir no local uma pápula eritematosa; em poucos dias forma-se uma pápula mais consistente com o crescimento progressivo, infiltração e que posteriormente evolui com ulceração central. A lesão ulcerada em áreas expostas no local de inoculação do parasito é a forma mais comum, e geralmente apresenta bordas elevadas, fundo plano e superfície granulosa (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014).



FIGURA 6 - Leishmaniose cutânea - lesão ovalada ulcerada com fundo granuloso e bordos elevados em membro inferior

Fonte: Laboratório de pesquisa clínica e vigilância em leishmaniose .

**Leishmaniose cutânea disseminada:** caracterizada pela presença de lesões múltiplas, geralmente mais de 10, em regiões não contíguas do corpo. Inicialmente no formato de úlcera semelhante ao LCL, em seguida num período variável, desenvolvem-se numerosas pápulas foliculares, placas, lesões verrucosas. A disseminação hematogênica dos parasitos seria o mecanismo envolvido na patogênese da leishmaniose disseminada (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014).

**Leishmaniose recidiva cútis:** é um quadro de recidiva da LCL, podendo ocorrer meses ou anos após uma lesão cutânea localizada, podendo surgir pápulas, eritema, descamação, tubérculos ou nódulos, geralmente na periferia da lesão anterior (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014).

**Leishmaniose cutânea difusa:** Inicia-se frequentemente na infância como lesão ulcerada, evoluindo ou não para a cicatrização. Posteriormente, pode haver o aparecimento de nódulos ou placas de superfície lisa. Tem sua localização em áreas expostas, como face, membros superiores e inferiores (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014).

Na leishmaniose mucosa (LM) (Figura 7) ocorre destruição tecidual progressiva das vias aéreas e digestivas superiores devido à resposta inflamatória que pode envolver a mucosa nasal, oral, faríngea e laríngea. A lesão mucosa pode ocorrer por disseminação hemática ou linfática, semanas ou anos após o desaparecimento da lesão cutânea inicial (Ministério da Saúde, 2013, Lessa et al. 2007). Em pacientes com LM com frequência pode ser observado perturbações da qualidade vocal, mesmo sem lesões laríngeas; eles provavelmente estão associados a distúrbios de algumas estruturas de ressonância (laringe, faríngea e cavidade nasal e oral) ou mesmo a mecanismos de compensação causados pela presença de lesões nas vias aéreas e digestivas superiores (Ruas et al. 2014).

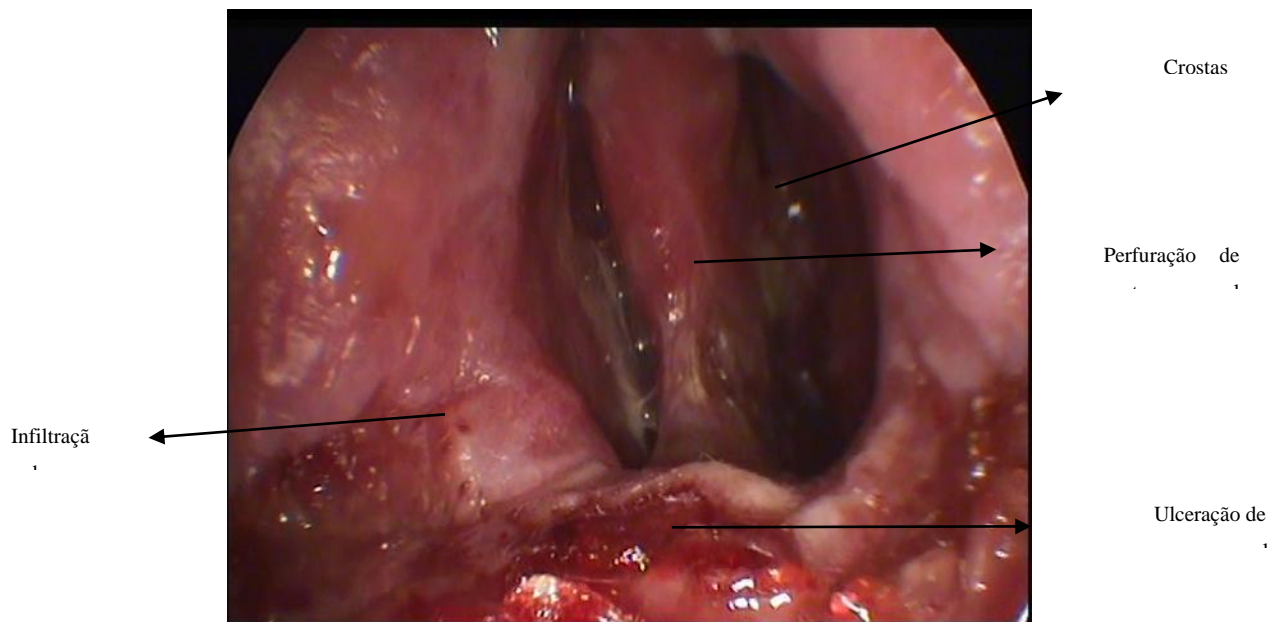


FIGURA 7- Leishmaniose mucosa - perfuração de septo nasal anterior com infiltração mucosa, áreas de ulceração e crostas amareladas. Instituto Nacional de Infectologia, 2015.

Fonte: Laboratório de pesquisa clínica e vigilância em leishmaniose.



A leishmaniose mucosa pode ser classificada em (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014):

**Leishmaniose mucosa tardia:** é verificada presença de cicatriz ou história de lesão cutânea prévia, com lesões nas mucosas da face, mais frequentemente na mucosa nasal.

**Leishmaniose mucosa concomitante:** quando há lesão cutânea e mucosa ativas simultaneamente.

**Leishmaniose mucosa contígua:** quando a lesão mucosa ocorre por contiguidade a uma lesão cutânea adjacente.

**Leishmaniose mucosa primária:** lesão por inoculação direta por aposição, ocorrendo a picada do inseto vetor diretamente na mucosa, como lábios ou glândula.

**Leishmaniose mucosa de origem indeterminada:** presença de lesão mucosa e ausência de lesão cutânea ativa ou cicatricial.

Pacientes com LM podem relatar ausência de tratamento ou tratamento inadequado para a LC anterior (Ministério da Saúde, 2013). Grande parte dos pacientes tem envolvimento nasal isolado ou associado com outras estruturas mucosas, sendo a perfuração do septo nasal (Figura 7) a seqüela mais comum (Amato et al. 2003).

A mucosa oral é o segundo sítio mucoso mais frequente, seguido pela faringe e laringe. A presença de lesão oral (Figura 8) é associada com fatores de pior prognóstico, como maior tempo necessário para cura das lesões mucosas, uma maior frequência de recidiva e uma menor frequência de conclusão do tratamento e de cura. É possível que a lesão oral apresente um parasitismo mais significativo devido a processos inflamatórios locais que favoreçam o influxo de parasitas dentro dos macrófagos pela corrente sanguínea (Costa et al. 2014). Adicionalmente, recentemente foi pesquisada a questão nutricional na leishmaniose tegumentar americana, sugerindo que disfagia, odinofagia, obstrução nasal, dispneia e úlceras na cavidade oral podem ser responsáveis pela diminuição na ingestão de alimentos, podendo levar a um estado de deficiência nutricional (Oliveira et al. 2013).

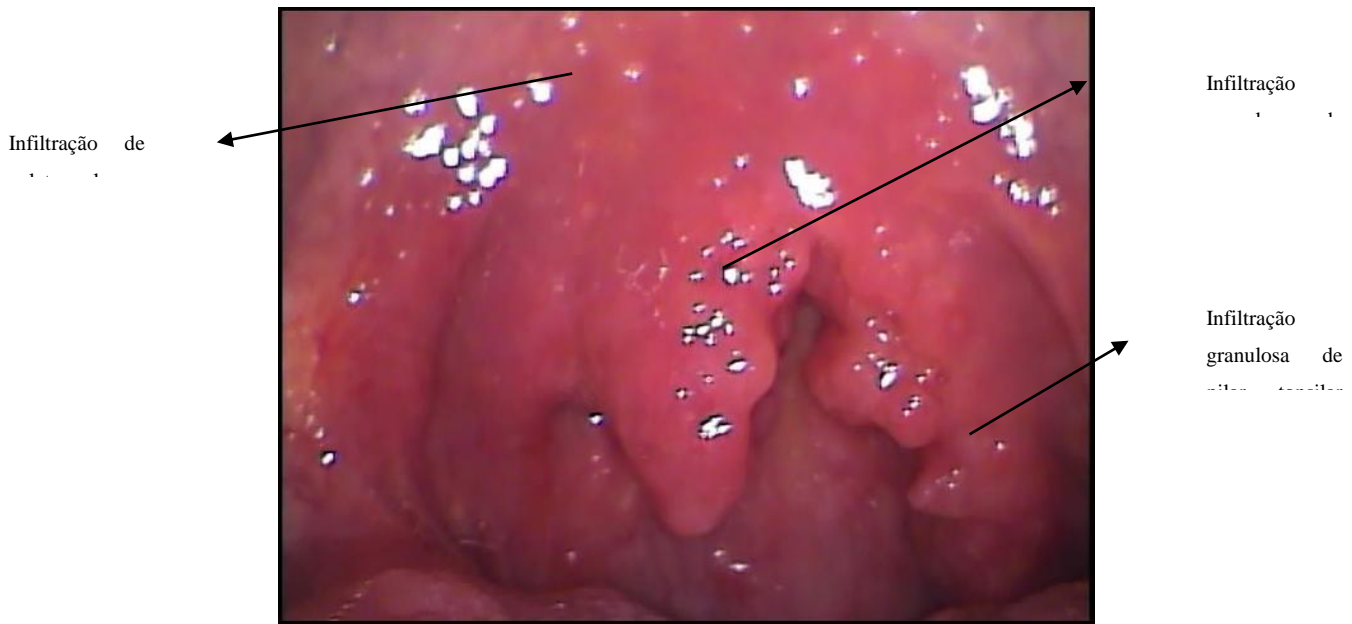


FIGURA 8- Leishmaniose Mucosa - infiltração com granulação de palato mole, pilares tonsilares anteriores e posteriores e úvula.

Fonte: Laboratório de pesquisa clínica e vigilância em leishmaniose.

O diagnóstico de LTA abrange aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (Figura 9). Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, principalmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose. O diagnóstico clínico da LTA pode ser realizado com base nas características da lesão, associando com dados da anamnese (Gontijo & Carvalho, 2003). O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser complementado pela Intradermoreação de Montenegro (IDRM) positiva. Mas, a confirmação desse diagnóstico por métodos parasitológicos é fundamental tendo em vista o número de doenças que podem ser confundidas com a LTA (Ministério da Saúde, 2013).

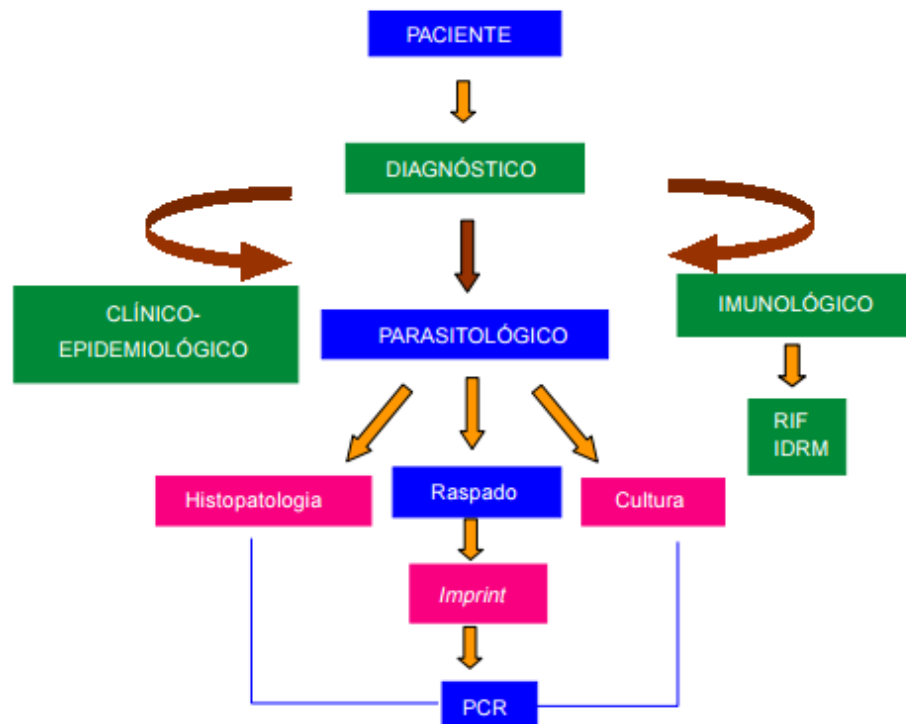


FIGURA 9- Diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana

Fonte: Gontijo B e Carvalho MLR, 2003. <http://scielo.br/pdf/rsbmt/v36n1/15310.pdf>

Entre os grupos de exames que constituem o diagnóstico laboratorial da leishmaniose estão:

### Exames parasitológicos

A coleta do material para demonstração direta do parasito pode ser realizada através de esfregaço, onde é realizado a escarificação da borda interna da úlcera ou da superfície de lesão fechada, como também da punção aspirativa, a qual é realizada após injeção de 3mL de solução salina estéril na borda da lesão ou linfonodo ou através da excisão cirúrgica. A técnica de aposição em lâmina (também denominada imprint) pode ser realizada por meio da delicada compressão de fragmento de tecido, obtido por biópsia, sobre uma lâmina de vidro. O material obtido por qualquer das técnicas deve ser distendido em lâminas de microscopia e, posteriormente a confecção do esfregaço, as lâminas são coradas e observadas no microscópio ótico para pesquisa de formas amastigotas (Ministério da Saúde, 2013).

Na coleta de material para demonstração indireta do parasito e histopatologia é realizada uma biópsia, de preferência nas lesões mais recentes, pois são mais ricas em parasitos. Nas lesões cutâneas ulceradas, este procedimento é executado em borda infiltrada e eritematosa. Nas lesões mucosas o material pode ser utilizado para confecção de esfregaço em lâmina (por aposição), cortes histológicos, inoculações em animais ou em meios de cultura. O fragmento tecidual é fixado em formol neutro a 10%, embebido em parafina e com micrótomo rotativo são obtidos cortes semi-finos e posteriormente são corados (Ministério da Saúde, 2013).

Outro procedimento que pode ser realizado é a cultura. Neste método os fragmentos cutâneos obtidos por biópsia da borda da úlcera são inoculados em meios de cultivo, entre 24°C e 26° C. Após o quinto dia pode-se encontrar formas promastigotas do parasito, entretanto a cultura deve ser mantida até um mês sob observação antes da liberação do resultado negativo (Gontijo & Carvalho, 2003).

Outro método parasitológico é o isolamento em vivo, no qual o material obtido por biópsia ou raspado de lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica no focinho e/ou patas de hamster. As lesões desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês e, portanto, esses animais devem ser acompanhados por três a seis meses. Este método é pouco utilizado devido a sua complexidade e alto custo (Gontijo & Carvalho, 2003).

### **Exames imunológicos**

Um dos exames imunológicos que podem ser realizados em pacientes com leishmaniose tegumentar americana é a técnica de intradermo reação de Montenegro (IDRM), a qual é fundamentada na visualização da resposta de hipersensibilidade celular retardada. Consiste em injetar o antígeno por via intradérmica e após 48 horas realizar a medição do grau de resposta cutânea, para isso é necessário marcar os limites da endureção. Reações cutâneas para IDRM  $\geq 5$  mm são considerados positivos. A IDRM pode ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea (Ministério da Saúde, 2013).

É necessária a realização desta técnica por profissionais treinados, com a finalidade de assegurar resultados, e para evitar as causas comuns de variação na execução e interpretação

dos testes cutâneos. Além de auxiliar no diagnóstico, foi demonstrado que pacientes com falha terapêutica apresentaram reações de IDRM menos intensas comparadas àqueles pacientes que evoluíram para a cura clínica. Para cada 10 milímetros de aumento na resposta à IDRM, houve uma redução de 26% na chance de ocorrência de falha terapêutica (Antônio et al.2014).

Dentre as técnicas imunológicas temos: a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), que é o teste padrão ouro indicado mundialmente como comprovação final no diagnóstico da ocorrência ou não de anticorpos de *Leishmania sp* no homem; a técnica *enzyme linked immunossorbent assay* (ELISA), que é utilizada principalmente para detecção de anticorpos quando. é necessário um levantamento soropidemiológico. A RIFI apresenta maior grau de especificidade e a ELISA apresenta maior grau de sensibilidade (Funasa, 2002).

Na RIFI podem ocorrer relatos de reação falso negativa, em pacientes com LTA, e reações positivas, encontradas em pacientes com outras doenças. Desta forma, esta técnica não deve ser utilizada isoladamente no diagnóstico diferencial com outras doenças, especialmente nos casos sem demonstração de qualquer agente etiológico, podendo ser associada à IDRM ou técnicas parasitológicas (Ministério da Saúde, 2013).

### **Exames moleculares**

Na rotina de diagnóstico, a reação em cadeia de polimerase, *Polymerase Chain Reaction* (PCR), é pouco utilizada, mas para fins de pesquisas é um método que vem sendo amplamente utilizado. Pode ser realizado através de diversas técnicas, entre elas estão (Ministério da Saúde, 2013):

**PCR por hibridização-** É uma técnica cara e sofisticada. Requer duas salas (uma para extração de DNA e outra para hibridização) e utiliza material radioativo.

**PCR-RLP-** É uma nova técnica de PCR, confiável, rápida e fácil, onde são usadas amostras biológicas de hospedeiros, reservatórios e vetores infectados.

**PCR (G6PhD)-** É uma técnica confiável e de fácil visualização do resultado positivo ou negativo, podendo ser realizada em amostras transportadas em temperatura ambiente.

**PCR Real Time** - Nesta técnica é possível detectar a transcrição reversa-RNA, identificando e quantificando a espécie do parasito. Apresenta as vantagens de utilizar dados computadorizados, além de não necessitar de técnico especializado em parasitologia. Porém tem como desvantagem o alto custo, pois necessita de termociclador especial.

## 1.2 - O USO DE ANTIMONIAIS PENTAVALENTES NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Em 1914, foi introduzido com sucesso o composto antimonial tártaro de potássio e antimônio (tártaro emético)  $Sb^{+3}$  pelo médico brasileiro Gaspar Vianna para o tratamento da LTA. Posteriormente, o antimoniato trivalente foi substituído pelo Antimoniato Pentavalente ( $Sb^{+5}$ ), que foi produzido pela Rhodia durante a Segunda Guerra Mundial. Atualmente, encontram-se disponíveis no comércio, duas formulações: Glucantime (Antimoniato de N-metil-glucamina) e o Pentostan (estibogluconato de sódio) (Schubach & Conceição-Silva, 2014).

Há pouca absorção do  $Sb^{+5}$  pelo trato digestivo, e a via intramuscular (IM) resulta em níveis plasmáticos menores e pouco mais tardios que a via endovenosa (EV). Os  $Sb^{+5}$  atingem no plasma concentrações mais expressivas comparados aos compostos trivalentes, e são excretados mais rapidamente pelos rins através da urina. Parte do  $Sb^{+5}$  será reduzido a  $Sb^{+3}$ , e o que fica retido se concentra no fígado e baço. A retenção do antimônio nos tecidos é responsável, em parte, pelos seus efeitos tóxicos (Ministério da Saúde, 2013).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes com LC e com LM com doses de 20mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia de antimoniato de meglumina, via IM ou EV, por um período mínimo de quatro semanas (Organização Mundial de Saúde, 2015).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LC com antimoniato de meglumina na dose de 10-20 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar 20mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos, devendo respeitar o limite máximo de 3 ampolas diárias. Caso não haja cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez (Ministério da Saúde, 2013). Na LM o tratamento é realizado no período

mínimo de 30 dias, sem interrupção, até a epitelização completa e desinfiltração das mucosas (Schubach & Conceição-Silva, 2014).

No Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LAPCLINVigiLeish) - INI- Fiocruz, a dose de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia administrado de forma intramuscular (IM), contínuo ou intermitente, tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (Oliveira-Neto et al. 1997a, Schubach et al. 2002, Schubach et al. 2005). Apesar da maior eficácia da baixa dose não ter sido comprovada, este regime de tratamento foi considerado seguro, e pode ser considerado uma alternativa aceitável no paciente incapaz de tolerar ou que tenha contra-indicações para o tratamento de alta dose padrão (Lyra, 2013). Outra vantagem no uso de baixa dose de antimoniato de meglumina no tratamento da LTA está relacionado a adesão ao medicamento. Pacientes que receberam doses baixas apresentaram melhor adesão, porque a administração era mais simples, houve menos reações adversas e conseqüentemente menores modificação da vida diária. Especialmente para os idosos, é recomendado o uso de doses mais baixas, uma vez que os efeitos tóxicos de antimônio são menos relatados e, conseqüentemente, a adesão ao tratamento é maior (Ribeiro et al . 2014). Os pacientes com LC são tratados durante 30 dias contínuos e, caso não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, este é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a epitelização das lesões. Observa-se o sucessivo desaparecimento da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, nos meses seguintes à epitelização (Schubach & Conceição-Silva, 2014).

Dentre os esquemas alternativos utilizados no tratamento da LTA, está a via intralesional (IL). Nesta forma de tratamento, injeta-se o volume necessário para infiltrar a lesão. São indicadas quando o paciente apresenta impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou sinais de toxicidade importantes ao antimoniato por via sistêmica (Schubach & Conceição-Silva, 2014). A terapia IL é eficaz e segura para o tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea onde há contra-indicação para terapia sistêmica (Vasconcelos et al.2012), porém sua administração deve ser utilizada com cautela em pacientes com hipersensibilidade cutânea a este fármaco (Vasconcelos et al. 2014).

Portanto, tanto o uso de baixa dose (5mgSb<sup>5+</sup>/kg/dia IM) de antimoniato de meglumina quanto a terapia IL, constituem esquemas alternativos para pacientes idosos ou com comorbidades que contraindiquem o tratamento antimonial padrão (Schubach & Conceição-Silva, 2014).

Os antimoniais pentavalentes são causadores de toxicidade, e apresentam alguns efeitos adversos, entre eles: dor músculo-esquelética, distúrbios gastrointestinais, cefaleia de grau leve a moderado, alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma, podendo ocorrer hepatotoxicidade e pancreatotoxicidade, náuseas, prurido no local da injeção, prurido generalizado, mialgia, febre, exantema, artralguas, astenia e reação inflamatória local (Oliveira et al. 2011).

Os efeitos colaterais graves, que exigem a interrupção do tratamento, são relativamente raros. Herpes Zoster também é uma complicação decorrente do uso do medicamento. Dor leve a moderada no local de aplicação foram notificadas com uma frequência superior a 20%. Em alguns casos, a dor local intensa leva à interrupção do tratamento ou a mudança da via de administração. Tromboflebite, flebite e edema são reações locais frequentes no caso de administração EV. Alterações no sentido do paladar, como metálico ou sabor amargo e hipotensão, também foram observados (Oliveira et al. 2011). Adicionalmente, a tontura pode ser um efeito adverso deste fármaco, especialmente em mulheres, idosos e naqueles com aumento da lipase sérica (Araujo-Mello et al. 2010).

A maioria das reações adversas ao tratamento da LTA é de grau leve, e a ocorrência de eventos graves são raros. Há recomendação de um acompanhamento clínico, laboratorial e eletrocardiográfico. O monitoramento dos efeitos adversos deve incluir um hemograma completo e a dosagem de uréia, creatinina, glicose, eletrólitos, enzimas hepáticas e pancreáticas, além de um electrocardiograma. Essas avaliações devem ser realizadas a cada sete a dez dias durante o tratamento e no trigésimo dia após seu término (Oliveira et al. 2011, Schubach & Conceição-Silva, 2014).

São contraindicações ao uso dos antimoniais pentavalentes:: a gestação, insuficiência hepática, diabetes mellitus, insuficiência renal e doenças cardíacas. No decorrer do uso do antimoniato de meglumina, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas para uso de método contraceptivo. Pacientes idosos ou apresentando outras complicações clínicas, podem ser tratados com segurança em regime de internação hospitalar ou de hospital-dia, para monitoração de efeitos adversos (Ministério da Saúde, 2013).

Os objetivos principais que devem ser alcançados no tratamento da LTA são: cicatrização das lesões cutâneas e prevenção do envolvimento tardio das mucosas (Schubach & Conceição-Silva, 2014). Muitos fatores podem influenciar o resultado do tratamento da LTA, dentre eles: o fármaco, o tratamento irregular, e o estado imune do paciente. Além



disso, as espécies de *leishmania* respondem de forma diferente ao tratamento com antimonial pentavalente e algumas populações de *leishmania* podem desenvolver resistência a estes fármacos (Pimentel et al. 2011).

### 1.3 - FÁRMACOS DE SEGUNDA ESCOLHA

É considerada falha terapêutica dois insucessos no tratamento com Antimoniato de Meglumina, devendo ser introduzido um medicamento de segunda escolha, de acordo com critérios médicos. Dentre estes fármacos estão:

#### **Desoxicolato de Anfotericina B**

É considerado o medicamento de primeira escolha no tratamento de gestantes, e de segunda escolha quando não se apresenta resposta ao tratamento com o antimonial pentavalente, ou na impossibilidade de seu uso. É formulada em suspensão coloidal e comercializada em frasco-ampola com 50 mg. É utilizado 1mg/kg/dia diariamente ou em dias alternados sem que ultrapasse a dose de 50mg em cada aplicação, devendo ser administrada até atingir a dose total de 1 a 1,5 g na forma cutânea e 2,5 a 3 g nas formas mucosas. Reações adversas: Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento (Ministério da Saúde, 2013).

#### **Anfotericina B lipossomal**

No Brasil não existe registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) deste medicamento para a leishmaniose tegumentar, estando este fármaco registrado para o uso no tratamento da leishmaniose visceral. Mas existem experiências relatadas na literatura que permitem indicar o uso da anfotericina B lipossomal para leishmaniose tegumentar quando as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou contraindicadas. É utilizado o frasco-ampola de 50 mg, na dose de 1 a 4 mg/kg/dia diariamente por infusão venosa, em dose única, sem limite de dose diária até atingir a dose total de 1 a 1,5 g nas formas cutâneas e 2,5 e 3 g nas formas mucosas.

Reações adversas – Febre, cefaléia, náuseas, vômito, tremores, calafrios, flebite no local da infusão, dor lombar, além de dispnéia leve e eritema (Oliveira et al 2011, Ministério da Saúde, 2013).

### **Pentamidinas**

Foi gradualmente aceito em alguns países da América Latina como uma excelente alternativa para pentavalente antimonial, sendo considerada um fármaco altamente eficaz. São diamidinas aromáticas e têm sido utilizadas como segunda escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar. Na América foram realizados poucos estudos utilizando a pentamidinas. No Brasil é comercializado apenas como isotionato e mesilato de pentamidina, apresentando-se em frasco-ampola contendo 300 mg/sal, e devendo ser diluído em 3 ml de água destilada para uso clínico em aplicações intramusculares profundas.

Reações adversas- Dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômito, tontura, cefaléia, hipotensão, hipoglicemia e hiperglicemia (Ministério da Saúde, 2013). O monitoramento da glicose por 6 meses tem sido recomendada na sua administração (Pimentel et al. 2011).

## **1.4- ANATOMO-FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO**

O sistema auditivo é dividido em orelha externa, orelha média e orelha interna (Figura 10). A orelha externa é constituída pelo pavilhão auricular, pelas porções ósseas e cartilaginosas do meato acústico externo, e pela membrana timpânica na porção final do meato acústico externo. O meato acústico externo é revestido por pele em toda a sua extensão, e tem como função principal conduzir o som até a membrana timpânica (Russo & Momensohn, 2009).

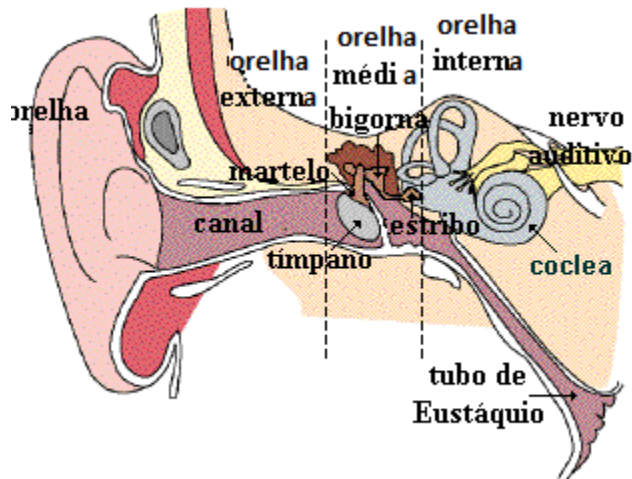


FIGURA 10 - Estrutura do sistema auditivo

Fonte :[www.if.ufrj.br](http://www.if.ufrj.br)

A cavidade timpânica ou orelha média é um espaço dentro da parte petrosa do osso temporal, preenchido por ar. Em seu interior está a cadeia ossicular, que é constituída por três ossículos – martelo, bigorna e estribo. Este conjunto encontra-se suspenso e mantido em posição por uma série de ligamentos muito delgados e por dois músculos (musculo tensor do tímpano e músculo do estribo), funcionando como uma ponte que liga a membrana timpânica a orelha interna (Russo & Momensohn, 2009).

A tuba auditiva estabelece a ligação entre a cavidade timpânica e a nasofaringe, e sua função é manter o equilíbrio entre as pressões de ar entre as orelhas média e externa, propiciando a renovação de ar da cavidade timpânica no momento da deglutição (Russo & Momensohn, 2009).

A orelha interna (Figura 11) localiza-se na porção petrosa do osso temporal; constitui-se por uma série de cavidades e passagens dentro do osso que é chamada de labirinto ósseo. A parte anterior do labirinto ósseo compreende a cóclea, que possui função auditiva. O labirinto ósseo possui medialmente o vestíbulo e, posteriormente, os canais semi-circulares, que possuem a função de detecção e orientação da cabeça no espaço. O labirinto membranoso é um sistema de ductos, preenchidos por endolinfa (líquido com alta concentração de potássio e baixa de concentração de sódio), constituído por: ducto coclear, sáculo, utrículo, e ductos semicirculares (Frota, 2003).

Os três tubos cocleares têm disposição paralela e são de cima para baixo: a rampa vestibular, a rampa média ou canal coclear que contém o órgão de Corti, e a rampa timpânica, separada do canal coclear pela membrana basilar (Oliveira, 2003).

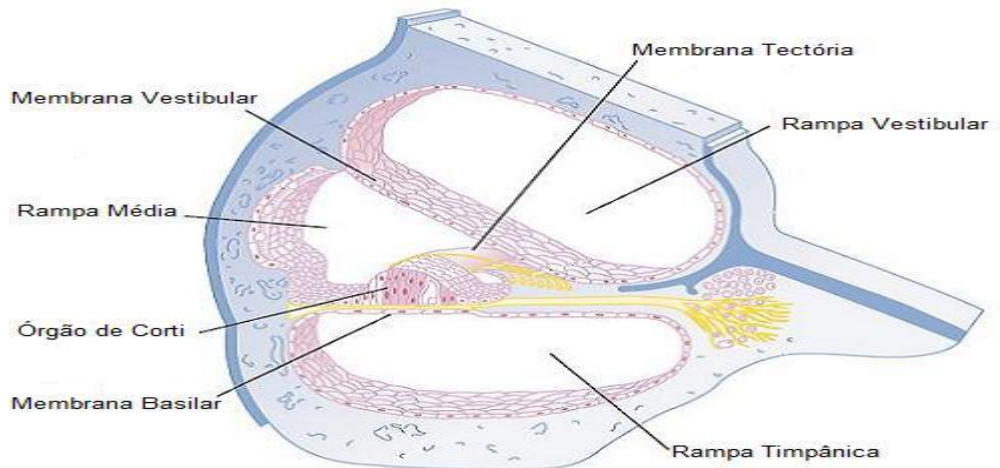


FIGURA 11- Orelha interna  
 Fonte: Guyton & Hall, 2002

O órgão de Corti é a estrutura transdutora de energia mecânica para energia elétrica; localiza-se ao longo e sobre a membrana basilar. A membrana basilar é uma camada fibrosa, arqueada, que tem a extensão da lamina espiral óssea até a crista basilar do ligamento espiral, servindo de base para o órgão sensorial da audição. Nesta estrutura encontram-se as células ciliadas internas (CCI), que são as principais células receptoras auditivas, e formam a coluna mais interna ao longo do órgão de Corti (aproximadamente 3500 células). Também sob a membrana basilar encontram-se as células ciliadas externas (CCE) que formam as três fileiras mais externas e cilíndricas. Além destas, temos as células de sustentação (Hensen, Claudius, Boettcher e Deiters) (Russo & Momensohn, 2009).

O sistema tímpano-ossicular é um transformador de energia, com a finalidade de igualar as impedâncias da orelha média e interna, para a transmissão sonora efetiva. Este efeito transformador ocorre através de dois mecanismos:

**Mecanismo Hidráulico-** Existe uma multiplicação da pressão sonora que chega à janela oval, de 17 vezes, que equivale à razão das superfícies das duas membranas. Isso ocorre devido a diferença da superfície da membrana timpânica, que tem aproximadamente  $55 \text{ mm}^2$  e a superfície da janela oval  $3,2 \text{ mm}^2$  (Oliveira, 2003).

**Mecanismo de alavanca-** O martelo e a bigorna atuam conjuntamente, constituindo uma alavanca que tem a potência aplicada no cabo do martelo, sendo a resistência o estribo, e o ponto de apoio é a articulação da bigorna com o estribo. Através deste mecanismo ocorre a multiplicação de 1,3 vezes da pressão sonora que chega à janela oval (Figueiredo, 2003).

Se a orelha média não existisse haveria uma perda de 99% dessa energia sonora devido à diferença de densidade existente entre os meios aéreo e líquido (Russo & Momensohn, 2009).

A transmissão do som ocorre pelo sistema tímpano-ossicular até a orelha interna. O movimento do estribo para dentro e para fora, determina a transmissão da vibração pela perilinfa em direção a rampa timpânica e canal coclear. Durante a transmissão das vibrações pela perilinfa, ocorrem deslocamentos simultâneos das membranas do canal coclear, da membrana de Hensen e da membrana basilar. Uma onda de oscilação na base da membrana basilar é iniciada e ocorre a propagação em direção ao helicotrema, até certa extensão da mesma, dependendo da frequência sonora (Russo & Momensohn, 2009).

Esta onda propagada tem um ponto de deflexão máxima na membrana basilar entre a origem da onda junto ao estribo e onde ela termina. Para cada frequência sonora, este máximo ocorre em áreas diferentes da membrana basilar. Frequências altas encontram-se mais próximo ao estribo enquanto frequências baixas, mais próximo do helicotrema (Figura 12) (Figueiredo, 2003). Um som mais agudo percorre uma distância menor na membrana basilar, enquanto um som mais grave percorre toda membrana basilar até atingir a deflexão máxima, próximo ao helicotrema (Russo & Momensohn, 2009).

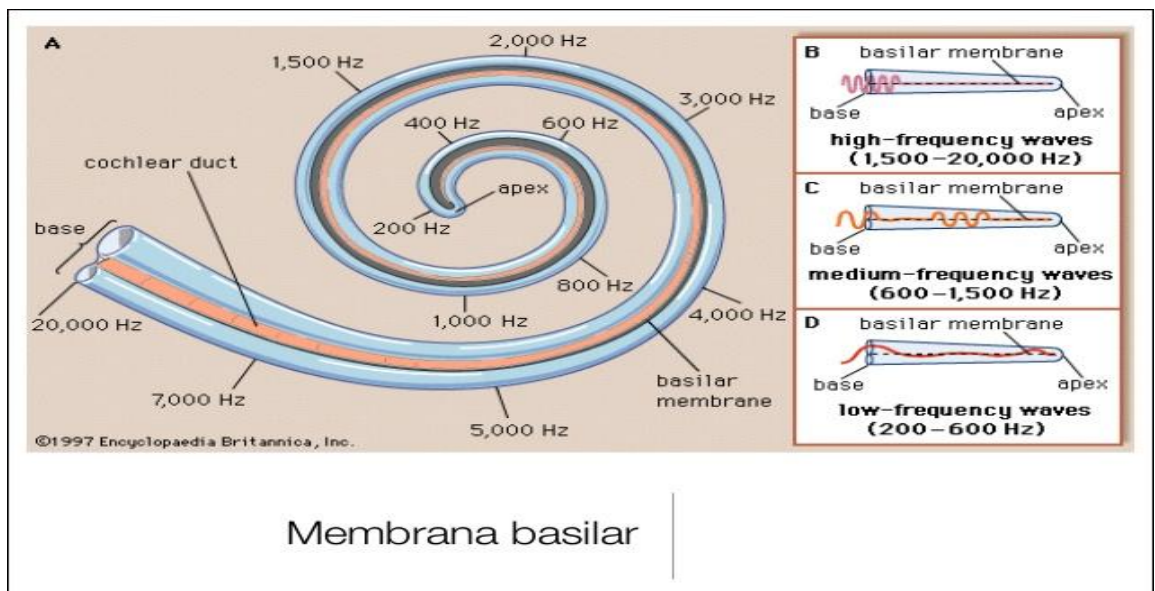


FIGURA 12 - Propagação da onda viajante na membrana basilar (es.slideshare.net)

[https://www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=img&tbm=isch&source=hp&biw=1920&bih=979&q=MEMBRANA+BASILAR&oq=MEMBRANA+BASILAR&gs\\_](https://www.google.com.br/search?hl=ptBR&site=img&tbm=isch&source=hp&biw=1920&bih=979&q=MEMBRANA+BASILAR&oq=MEMBRANA+BASILAR&gs_)

As células ciliadas externas (CCE) não possuem função passiva na fisiologia coclear e da audição, visto que estas células não tem capacidade de atuar como receptor coclear, ou seja, não codificam a mensagem sonora. Esse tipo de células tem a capacidade de dois tipos de contração, rápida e lenta, sendo efetores cocleares ativos em suas propriedades biomecânicas. Suas contrações representam o elemento primordial das emissões otoacústicas (Hungria, 2000). As células ciliadas internas (CCI) são transdutores sensoriais, recebendo a mensagem sonora e produzindo codificação em mensagem elétrica, que são enviadas pelas vias nervosas aos centros auditivos do lobo temporal. A CCE é um amplificador coclear que apresenta participação importante no mecanismo de amplificação do estímulo, enquanto que a CCI é a unidade receptora e codificadora coclear sendo importante na seletividade frequencial da cóclea (Oliveira, 2003).

A fisiologia coclear pode ser dividida em três etapas (Oliveira, 2003):

### **Primeira etapa- Transdução mecanoelétrica nas CCE**

Ocorrem vibrações mecânicas na membrana basilar e no órgão de Corti decorrente das vibrações da perilinfa, o que vai determinar o deslocamento dos esteriocílios das CCE acoplados a membrana tectorial. Quando os esteriocílios se deslocam, são estimulados abrindo os canais de potássio, permitindo a entrada desses íons nas CCE provocando o aparecimento de potenciais microfônicos cocleares.

### **Segunda etapa- Transdução eletromecânica (ativa) nas CCE**

Ocorrem contrações mecânicas rápidas nas CCE. As contrações determinariam uma amplificação da vibração da membrana basilar restrita do órgão de Corti, devido ao acoplamento que a CCE realizam entre a membrana basilar e a membrana tectorial. Esse mecanismo é fundamental para o funcionamento do amplificador coclear ativo.

### **Terceira etapa- Transdução mecanoelétrica nas CCI**

A amplificação das vibrações da membrana basilar pelo mecanismo ativo das CCE provoca o contato dos cílios mais longos da CCI com a membrana tectorial. Em seguida, há liberação de neurotransmissores e a mensagem sonora codificada é formada e transmitida ao sistema nervoso central pelo nervo acústico.

### **1.5 - OTOTOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACO**

A ototoxicidade é definida como o resultado da ação de determinados fármacos no labirinto anterior e/ou posterior. Os ototóxicos compreendem todos os elementos físicos e químicos capazes de provocar dano à função auditiva. Existem diversas substâncias que já foram citadas na literatura como ototóxicas (Hoshino et al 2008).

Grandes danos nas células ciliadas da cóclea ou do labirinto podem ocorrer, causando perdas auditivas e lesões labirínticas permanentes. A lesão decorrente do uso de medicamento ototóxico pode desencadear perda auditiva do tipo sensorioneural em graus diversos, podendo ser irreversível, isto é, sem possibilidade de retornar aos limiares auditivos anteriores mesmo após a suspensão do medicamento (Vasconcelos AK et al . 2012).

O grau da perda auditiva depende de diferentes fatores, entre eles o tipo e a concentração do medicamento e predisposição genética (Vasconcelos AK et al . 2012). A perda auditiva pode aparecer de forma lenta e insidiosa mesmo depois de suprimida a administração do medicamento, mas de modo geral, há relação direta entre a dose administrada e a gravidade da lesão otológica (Almeida et al. 2008).

Dentre os fatores de risco associados à ototoxicidade temos: concentração aumentada do fármaco no soro ou na orelha interna, com exposição prolongada da orelha interna ao fármaco por dosagem elevada, hipoalbuminemia, ou comprometimento da função renal; terapia prévia ou concomitante com outro medicamento ototóxico; febre, desidratação, e bacteremia; idoso; comprometimento prévio da orelha interna; fatores hereditários; sexo feminino; exposição ao ruído (Seligmann et al. 1996).

Para que seja realizado o monitoramento da ototoxicidade é essencial a realização de diversos exames audiológicos. Ocorre ototoxicidade quando é observado nas audiometrias tonais convencionais (250 a 8000 Hz) e de altas frequências (9000 a 16000 Hz) aumento do limiar auditivo de 25 dB ou mais, em pelo menos uma frequência, aumento do limiar auditivo a partir de 10 dB em duas frequências adjacentes ou quando as altas frequências no exame de referência estavam presentes e tornam-se ausentes nos exames seguintes (Asha ,1994).

O monitoramento auditivo deve permitir que a lesão seja identificada antes que haja um comprometimento dos limiares tonais na faixa de frequências convencional, e consequentemente, na habilidade de compreensão da fala, com o intuito de preservar a audição, ou de detectar precocemente a instalação da perda auditiva (Jacob et al. 2006).

Considerando que as lesões por ototoxicidade são, muitas vezes, irreversíveis, a profilaxia é a melhor maneira de combatê-las. O medicamento deve ser prescrito de forma criteriosa avaliando os riscos e benefícios, havendo uma administração correta da dose, pelo menor tempo possível, e com acompanhamento constante do paciente sob tratamento, visando minimizar os riscos (Lima, 2003).

## 1.6- EXAMES DE AVALIAÇÃO AUDITIVA

### 1.6.1- Audiometria tonal

Os audiômetros elétricos produzem tons puros, onde são avaliados frequências de 125 Hertz (Hz) a 8.000 Hz. A graduação da intensidade, para cada frequência é feita de 5 em 5 decibéis (dB) tendo como intuito a determinação dos limiares de audibilidade, estabelecendo o mínimo de intensidade sonora necessária para provocar a sensação auditiva e a comparação destes valores ao padrão de normalidade. A audiometria deve ser realizada em câmara silenciosa (Frota, 2003).

Diversas ações de intervenção podem ser tomadas a partir da determinação do limiar de audibilidade das frequências, tais como: reabilitação auditiva, tratamentos médico-cirúrgicos, além de medidas de prevenção de perda auditiva (Russo & Momensohn, 2009).



### **1.6.2- Audiometria de alta frequência**

A audiometria tonal de altas frequências é um exame que avalia as respostas basais da cóclea, analisando a audição com fones de ouvido especialmente calibrados para emitir sons extremamente agudos, nas frequências de 9000 a 16.000Hz. Existem audiômetros capazes de gerar tons puros até 20.000Hz, mas não existem transdutores capazes de emitir tons acima de 16.000Hz fielmente, sem distorções. Ela auxilia no diagnóstico precoce de perdas auditivas sensorineurais, pois a maioria tem início nas frequências mais altas. Adicionalmente também pode detectar fases precoces de doenças que envolvem o sistema auditivo e monitorar estados de riscos para a audição, decorrentes de agentes etiológicos degenerativos, como envelhecimento e exposição a medicamentos ototóxicos e a intensidades elevadas de ruído (Silva & Feitosa 2006, Almeida et al. 2008, Lopes,2008).

### **1.6.3 - Emissões otoacústicas**

As EOA são sons produzidos na cóclea, especificamente pelas CCE, que apresentam uma propriedade única de expansibilidade e contratilidade. Os movimentos das CCE, tanto espontâneo quanto em resposta a um estímulo, produzem energia mecânica dentro da cóclea (Frota, 2003).

O registro das Emissões Otoacústicas (EOA) é um método utilizado para a detecção de alterações auditivas de origem coclear (Freitas, 2009), sendo objetivo, simples, rápido, não invasivo, que dispensa o uso de eletrodos e que pode ser realizado em qualquer faixa etária. Consiste em posicionar uma sonda na entrada do conduto auditivo externo, para que haja a captação das contrações das CCE (Azevedo, 2003). A CCE têm uma mobilidade que gera energia mecânica dentro da cóclea que se propaga em direção ao meio exterior por meio do sistema ossicular e da vibração da membrana timpânica, gerando o sinal acústico captado pelo microfone. Uma das razões que corroboram com a possibilidade das CCE serem as responsáveis pelas EOA, é que estas não estão presentes quando as CCE estão estruturalmente lesadas (Hungria, 2000).

As EOA podem registrar mudanças discretas na função coclear mesmo antes de os sintomas auditivos serem demonstrados pelo audiograma; elas apresentam alta fidedignidade e objetividade, contribuindo para a sua utilização clínica (Lewis, 2005).

Existem diferentes tipos de EOA, as quais podem ser divididas em duas categorias: emissões otoacústicas espontâneas e emissões otoacústicas evocadas.

As EOA espontâneas podem ser registradas na ausência de um estímulo externo. O valor clínico deste teste é pequeno, pois nem sempre tais emissões são produzidas por ouvidos cuja audição é normal. Assim, a ausência de EOA espontânea não implica em disfunção coclear (Lewis, 2005).

As Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE) são divididas em:

- Emissões Otoacústicas evocadas por estímulo transiente
- Emissões Otoacústicas evocadas por produto de distorção
- Emissões Otoacústicas evocadas por estímulo-frequência

As EOA mais utilizadas na prática clínica são:

- **EMISSÕES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES (EOAT)**

Este tipo de EOA é evocada por estímulo acústico breve, de espectro amplo, que abrange uma gama de frequência - clique ou tone burst. O som é modulado e utiliza estímulos acústicos de fraca intensidade. A EOAT ativa a cóclea simultaneamente em uma vasta região de diferentes frequências (Lewis, 2005). Nesta avaliação é possível detectar de perdas auditivas leves e moderadas (Azevedo, 2003).

- **EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO (EOAPD)**

Este tipo de EOA são respostas geradas pela cóclea, evocadas por dois tons puros de frequências diferentes, na relação  $F2/F1 = 1,22$ , para a região de 500 Hz a 8000 Hz. Pode ser feito de duas formas: PD-grama (DP-Gram), variando as frequências e com a intensidade dos estímulos pré-fixada; e curvas de crescimento (DP-Growth Rate), mantendo-se os tons primários e variando sua intensidade. Consegue detectar perdas moderadas, severas e profundas (Azevedo, 2003).

## 2- JUSTIFICATIVA

O Antimoniato de Meglumina é o fármaco de primeira escolha no tratamento da LTA. Através da realização da pesquisa “Avaliação da ototoxicidade decorrente do uso de antimoniato de meglumina utilizado no tratamento dos pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro” a partir de 2008, foi verificado pela primeira vez que este medicamento é ototóxico (Valete-Rosalino et al. 2014). Desde 2008, está sendo desenvolvido um monitoramento audiológico, nos pacientes em tratamento da LTA no Lap ClinVigileish-INI-FIOCRUZ. Os pacientes estão sendo acompanhados até dois meses após o tratamento, sendo submetidos a avaliações audiológicas diversas, tais como: audiometria convencional, audiometria de altas frequências, imitanciometria, emissões otoacústicas por produto de distorção e transientes.

A deficiência auditiva reflete na vida social e familiar do indivíduo, podendo desencadear o início ou o agravamento da sintomatologia depressiva, e provocar o afastamento das situações de inter-relação devido a dificuldade de comunicação (Teixeira et al. 2007). A perda auditiva decorrente do uso de medicamentos, embora não leve por si só a risco de vida, determina uma queda na qualidade de vida do indivíduo. Em alguns casos, a administração do medicamento deve ser descontinuada para evitar danos auditivos permanentes. O monitoramento auditivo tem a finalidade de permitir que a lesão por medicamento ototóxico seja identificada antes que haja um comprometimento dos limiares tonais na faixa de frequências convencional, com conseqüentemente alteração da habilidade de compreensão da fala. Desta forma, o monitoramento auditivo de um indivíduo em tratamento com medicação ototóxica permite que a sua audição seja preservada, ou que se detecte precocemente a instalação da perda auditiva e se tente reduzir os seus efeitos na qualidade de vida (Jacob et al. 2006).

Sendo assim, o principal benefício potencial deste estudo consiste na possibilidade de subsidiar a monitorização da função auditiva em pacientes em uso do Antimoniato de Meglumina para o tratamento de LTA, doença que afeta um grande número de brasileiros, incluindo pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), que são considerados grupo de risco para ototoxicidade, permitindo seu diagnóstico e intervenção precoces, evitando dano auditivo definitivo. Portanto, o prosseguimento deste estudo foi justificado pela importância da caracterização desta ototoxicidade quanto à dose-

dependência, início e reversibilidade do quadro através da realização de medidas de monitoramento auditivo em pacientes expostos ao Antimoniato de Meglumina, além de descrever as alterações presentes nas avaliações audiológicas, como audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas, decorrentes do uso deste medicamento. Considerando que esse assunto ainda é pouco investigado, a descrição e a análise, desse quadro, pode contribuir na definição de estratégias de prevenção.

### **3 - OBJETIVOS**

#### **3.1 - OBJETIVO GERAL**

Verificar a toxicidade coclear pelo Antimoniato de Meglumina nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana , bem como descrever as características das alterações no exame de emissões otoacústicas no monitoramento auditivo.

#### **3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever e comparar as frequências de comprometimento auditivo nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, tratados com diferentes doses de AM.
- Avaliar as características da toxicidade coclear pelo AM, quanto a início, reversibilidade e fatores associados.
- Descrever as características das emissões otoacústicas no monitoramento da toxicidade coclear pelo AM.

## 4 – ARTIGOS

4.1-COCHLEAR TOXICITY ASSOCIATED WITH THE USE OF MEGLUMINE ANTIMONIATE IN CONTROLLED, RANDOMIZED, BLIND, PHASE III CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE EQUIVALENCE BETWEEN STANDARD AND ALTERNATIVE TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS.

Este artigo teve o objetivo de demonstrar que o Antimoniato de Meglumina é um agente causador de ototoxicidade nos pacientes tratados de leishmaniose cutânea pelo Lap ClinVigileish-FIOCRUZ.

Submetido: 25/05/2016

Revista:CMI Clinical Microbiology and Infection

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

	<p>patients, with an auditory threshold increase <math>\geq 10</math> dB in 2 adjacent frequencies as the anomalous parameter most frequently found. The sensorineural, bilateral auditory compromise affected all the frequencies, although it was more frequent from 6 kHz, and the frequency with more abnormalities was 9kHz. In 73.3% patients, cochlear toxicity began within 10 days after the beginning of treatment and 80% patients had an irreversible hearing loss within two months after the end of treatment. But, we observed association between cochlear toxicity and women, median age of 47 years and hearing loss prior to the beginning of treatment.</p> <p>Conclusion: By monitoring the functions of patients' inner ear we could prove that MA is a chemical agent which impairs the function of the cochlea sensory tissues, most often irreversibly. Therefore, we suggest preventive care regarding the hearing of ATL patients using this drug, especially women, the elderly and people with previous auditory impairment, through auditory monitoring, to prevent the onset of irreversible hearing loss in the speech frequency range.</p>
--	---

SCHOLARONE™  
Manuscripts

or Peer Review



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

1 Ototoxicity is defined as the result of the action of certain drugs on the anterior  
2 and/or posterior labyrinth.<sup>1</sup> Cochlear toxicity usually manifests with sensorineural,  
3 bilateral hearing loss, frequently accompanied by tinnitus and dizziness.<sup>2,3</sup>

4 Auditory monitoring in patients treated with ototoxic drugs should allow the  
5 early identification of alterations of the auditory function before they compromise tone  
6 thresholds in the frequency range up to 8 kHz and, consequently, the ability of speech  
7 understanding.<sup>4</sup>

8 American tegumentary leishmaniasis (ATL) is a non-contagious, infectious  
9 disease. ATL affects different age groups and people of both sexes. However, 90%  
10 cases occur in people older than 10 years and 74% are male.<sup>5</sup> The World Health  
11 Organization (WHO) estimates that between 0.7 and 1.2 million new cases of cutaneous  
12 leishmaniasis (CL) occur worldwide every year.<sup>6,7</sup>

13 CL is characterized by a typical, painless ulcer, with round or oval shape,  
14 located on skin areas exposed to insect bites.<sup>5</sup> Healing of the cutaneous lesions and  
15 prevention of late mucous involvement are the objectives to be attained by CL  
16 treatment.<sup>8</sup>

17 Meglumine antimoniate (MA) is the first drug of choice in the treatment of this  
18 disease, at a dose of 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day, intramuscularly administered (IM) for 20 days  
19 .<sup>5</sup> At the Laboratory of Clinical Research and Leishmaniasis Surveillance  
20 (LapClinVigiLeish) – of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases  
21 (INI) - Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), an IM dose of 5 mgSb<sup>5+</sup>/kg/day for 30  
22 days has been effective and well tolerated by CL patients.<sup>9,10,11</sup>

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

23 MA cause toxicity and the presence of adverse effects is frequent. Some of them  
24 are: myalgia, arthralgia, fever, gastrointestinal disorders, headache, asthenia, skin rash,  
25 pain and itching at the injection site.<sup>12</sup>

26 Despite the numerous adverse effects associated with MA, little has been said  
27 about its auditory toxic effects. Dizziness has been associated with the use of MA<sup>13</sup>  
28 and tinnitus with the use of tartar emetic.<sup>14</sup> However, so far no study has monitored the  
29 auditory function in patients treated with MA. Recently, we reported the first case of a  
30 patient with hearing loss, tinnitus and dizziness from the use of MA.<sup>15</sup>

31 The objective of the present study was to evaluate the auditory function of CL  
32 patients treated with the standard dose and an alternative dose of MA aiming at  
33 describing and comparing cochlear toxicity characteristics.

#### 34 **Materials and Methods**

35 The cohort included 72 patients older than 13 years, which participated in a  
36 controlled, randomized, blind and phase III trial of equivalence between the standard  
37 treatment plan (20 mg Sb<sup>5+</sup>/ kg/ day) and an alternative plan (5 mg Sb<sup>5+</sup>/ kg/ day) with  
38 MA (Glucantime ® - Aventis-Pharma - São Paulo, batch number: 604898, donated by  
39 the Brazilian Ministry of Health) IM in the treatment of CL.

40 Pregnant women, patients under immunosuppressive therapy or with clinical,  
41 laboratory or basal electrocardiogram anomalies were not included in the clinical assay.  
42 Participants of the clinical assay, were randomly placed in one of the two treatment  
43 groups as they arrived, until the complete filling of the groups. Random distribution was  
44 made according to pre-defined 12-patient blocks, placing 6 patients in each therapeutic  
45 group, to ensure the balance between treatment groups in case an interruption of the  
46 research was needed. Blinding was kept during clinical monitoring and data analysis, by

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

all the professionals participating except pharmacy professionals. Twenty patients were excluded for not keeping the auditory monitoring during the study. Finally, 52 CL patients were eligible: 25 patients in group A- 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day IM administered for 20 days and 27 patients in group B- 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day IM administered for 30 days. Trial flow diagram (Chart 1).

The study was approved by the Committee on Ethics in Research of INI - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil registered in <http://clinicaltrials.gov> under number: NCT01301924. All patients signed a free and informed consent form. The study was carried out at the LapClinVigileish, of the National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation, Brazil.

Patients were submitted to otoscopy, conventional tone audiometry (0.25 to 8 kHz) and high frequency audiometry (9 to 16 kHz) (MADSEN ITERA II audiometer) besides a questionnaire on auditory evaluation before the beginning of treatment, after the end of treatment and one and two months after the end of treatment. American Speech Hearing Association criterion was used to determine cochlear toxicity: 25 dB increase in auditory threshold or greater, in at least one frequency; auditory threshold increase from 10 dB in two adjacent frequencies; or when the high frequencies observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations.<sup>16</sup>

In the exploratory data analysis of categorical variables (gender, exposure to occupational noise, exposure to non-occupational noise, family history of hearing loss, family history of tinnitus, report of hearing loss and report of tinnitus) absolute and relative frequencies were used and the median with interquartile interval (IIQ) of the quantitative variables were calculated. The association between cochlear toxicity and the categorical variables was evaluated by the Fisher's exact test. The normality of the

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

71 statistical variables was rejected by the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney non-  
72 parametric test was employed to compare the medians of the numerical variables  
73 between groups with and without cochlear toxicity. The significance level used in the  
74 statistical tests was 5%. The analyses were carried out with the statistical program  
75 Statistical Package for Social Sciences - (SPSS) version 16.0.

76

## 77 Results

78

79 Of 52 patients included in the study, 73.1% were male and the mean age was  
80 39.5 years (IIQ: 22.25-53.5) (minimum of 15 and maximum of 70 years old). No age or  
81 gender differences between groups A and B were observed.

82 In the pre-treatment evaluation, 7 (14 %) reported hearing loss, 9 (17.3%)  
83 tinnitus, 7 (13.5%) dizziness 14 (26.9%) exposure to occupational noise, 9 (17.3%)  
84 family history of hearing loss, 2 (3.8%) family history of tinnitus and 10 (19.2%) family  
85 history of dizziness. In the otoscopy, 82.4 % did not present alteration.

86 We observed presence of cochlear toxicity in 57.7% (n=30) patients, and  
87 increase of the auditory threshold  $\geq 10$  dB in 2 adjacent frequencies was the most  
88 frequently found parameter (Table 1). Auditory compromise was sensorineural,  
89 bilateral, affecting all the frequencies, with 9 kHz as the auditory frequency with more  
90 alterations (Table 2). In 73.3% patients, cochlear toxicity began early, within ten days  
91 after the beginning of treatment, in 23.3% from the tenth to the twentieth day and in  
92 3.3% from the twentieth day. In 80% patients, hearing loss was irreversible up to two  
93 months after the end of treatment. Of the patients who reversed the hearing loss, 66.7%

1  
2  
3 94 did so within the first month after the end of treatment and 33.3% in the second month  
4  
5 95 after the end of treatment.  
6  
7

8 96 It was made the comparison between the group of CL patients treated with the  
9  
10 97 standard treatment plan and an alternative plan. No association was found of cochlear  
11  
12 98 toxicity, toxicity duration and reversibility with dose group (Table 3).  
13  
14

15 99 We observed association ( $p=0.024$ ) between gender and cochlear toxicity, with  
16  
17 100 higher incidence among women (85.7%) when compared to males (47.4%). Age was  
18  
19 101 also associated ( $p=0.004$ ), since the median age of patients with cochlear toxicity was  
20  
21 102 47 years (IIQ=28) and that of patients without cochlear toxicity was 23.5 years  
22  
23 103 (IIQ=27).  
24  
25

26 104 There was a significant difference between pre-treatment audiometric thresholds  
27  
28 105 and presence or absence of cochlear toxicity. Charts 2 and 3 show that the auditory  
29  
30 106 thresholds of patients with cochlear toxicity are significantly higher than those of  
31  
32 107 patients without cochlear toxicity. However, no significant difference of cochlear  
33  
34 108 toxicity was observed in relation to the distribution of pre-treatment exposure factors:  
35  
36 109 exposure to occupational noise, positive family history of hearing loss, positive family  
37  
38 110 history of tinnitus, report of hearing loss and report of tinnitus.  
39  
40  
41

#### 42 111 Discussion

43  
44  
45 112 The first study of auditory monitoring of 52 cutaneous leishmaniasis patients  
46  
47 113 under treatment with MA, showed that this drug caused cochlear toxicity in almost  
48  
49 114 60% patients, with alterations of early beginning, predominantly at high frequencies, in  
50  
51 115 most cases irreversible, mainly in women, the elderly and people with hearing loss prior  
52  
53 116 to the beginning of treatment.  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



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

117 The cochlear toxicity feature most frequently found in the present research was  
118 irreversible, early, bilateral sensorineural hearing loss. This feature has already been  
119 reported in relation to cochlear toxicity caused by other drugs such as cisplatin and  
120 aminoglycosides.<sup>17,18</sup> Our analysis of auditory alteration, in relation to the frequencies  
121 involved shows that the alteration increases from 6 kHz, attaining its maximum at a  
122 frequency of 9 kHz. It has already been described for drugs such as cisplatin and  
123 aminoglycosides, that the alterations initially occur from 6 kHz, and continue growing,  
124 and only later the impairment of the frequencies below 4 kHz occurs.<sup>19</sup> However, we  
125 observed a frequency of up to 30% alteration at frequencies below 6 kHz, which can  
126 contribute to the impairment of social communication. The higher the number of  
127 frequencies affected, the higher the occurrence of hearing complaints, mainly when  
128 speech frequencies are involved. The involvement of 4 kHz already determines the  
129 appearance of hearing complaints.<sup>20</sup>

130 Bilaterality is the most anticipated condition of auditory alterations by ototoxic  
131 drugs, since the physiopathologic mechanism of drug entrance into the liquids of the  
132 inner ear, occurs in both ears.<sup>21</sup> Irreversible hearing loss due to cochlear toxicity has  
133 already been described for other drugs such as cisplatin and aminoglycosides,<sup>17,18,19</sup>  
134 although reversibility also occurs with other drugs such as artemether/lumefantrine.<sup>22</sup>  
135 The beginning of hearing loss caused by the use of cisplatin is usually early, but it can  
136 also occur up to one month after drug administration and be progressive and  
137 irreversible.<sup>17</sup>

138 Concerning the risk factors for cochlear toxicity by MA, we observed  
139 association with age, female gender and former hearing loss. These three variables have  
140 already been considered risk factors for ototoxicity, in addition to: high daily and total  
141 doses, long-term therapy (longer than two weeks), high serum concentrations; kidney

1  
2  
3 142 failure; concomitant therapy with other ototoxic drugs; fever; dehydration and  
4  
5 143 septicemia; exposure to high intensity noise; concomitant ear infection; and family  
6  
7 144 characteristics.<sup>23</sup> No association was observed of cochlear toxicity by MA with family  
8  
9 145 auditory compromise or noise, although exposure to noise has already been reported as  
10  
11 146 a risk factor in patients exposed to toluene.<sup>24</sup>  
12  
13

14 147         The age of the group with cochlear toxicity was 24 years greater than that of the  
15  
16 148 group without cochlear toxicity. Association was observed between age above 40 years  
17  
18 149 and worst auditory thresholds in patients undergoing treatment for active pulmonary  
19  
20 150 tuberculosis,<sup>25</sup> but, on the other hand, this association was not observed in a study with  
21  
22 151 cisplatin.<sup>17</sup> It has been described that older patients are more likely to have cochlear  
23  
24 152 damage by drug use.<sup>26</sup> Auditory aging itself due to senescence may trigger progressive  
25  
26 153 alterations in the anatomy and physiology affecting symmetrically both ears, initially  
27  
28 154 attaining high frequencies.<sup>21</sup> The degeneration of the vascular groove, which is a  
29  
30 155 physiopathological feature related to age, and that can reduce the endolymphatic  
31  
32 156 potential and the cochlear amplification function, may become more severe by the use  
33  
34 157 of some ototoxic drugs such as salicylates and non-steroidal anti-inflammatory drugs.<sup>27</sup>  
35  
36 158 No experimental studies on the effect of MA in the cochlea have been carried out. Thus,  
37  
38 159 the physiopathological mechanism of this drug is still undefined. Paradoxically, greater  
39  
40 160 risk of hearing loss associated with regular use of painkillers was observed in younger  
41  
42 161 individuals, particularly aged less than 60 years. Possibly, the relative contribution of  
43  
44 162 some risk factors of hearing loss, such as regular use of painkillers, is higher in younger  
45  
46 163 individuals, because they occur before the cumulative effects of aging, noise and other  
47  
48 164 factors that significantly affect hearing.<sup>27,28</sup>  
49  
50  
51  
52  
53

54 165         We observed association between cochlear toxicity by meglumine antimoniate  
55  
56 166 and females, while in another study no association was observed between gender and  
57  
58  
59  
60

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

167 cochlear toxicity by cisplatin.<sup>17</sup> On the other hand, regular use of aspirin was associated  
168 with greater risk of hearing loss only in males.<sup>27,28</sup> It was observed that in males, the  
169 beginning of the process of hearing sensitivity reduction by aging affects high  
170 frequencies with higher intensity, while hearing loss due to aging in women comes  
171 more gradually, similarly affecting all frequencies, resulting in horizontal audiometric  
172 curves. In addition, male thresholds increase at twice the speed compared with women,  
173 because men have greater exposure to noise.<sup>21</sup> Therefore, it is possible that females have  
174 higher risk of cochlear toxicity because they present better auditory thresholds prior to  
175 drug use, when compared to men, which makes both, the perception of hearing loss  
176 because of drug use and its proof by audiometry, more easily identifiable.

177       Concerning the association between cochlear toxicity and former auditory  
178 damage, the first case that we described of cochlear and vestibular toxicity by MA was  
179 an old man with former auditory damage.<sup>15</sup> As already mentioned, the presence of  
180 former cochlear alterations such as degeneration of the vascular groove, a highly  
181 vascularized and metabolically active cochlea region, may be an aggravating factor in  
182 cochlear toxicity caused by drugs.<sup>27</sup>

183       Patients undergoing treatment with 20 mg Sb<sup>57</sup>/kg/day of MA presented higher  
184 frequency of irreversible cochlear toxicity. Sample size calculation of the clinical trial  
185 was carried out to evaluate the effectiveness and safety of MA use, and, from this  
186 sample we evaluated cochlear toxicity. Although there was no statistical significance  
187 between the groups, it is possible that this trend could be proved with a higher number  
188 of samples. Cisplatin dose has been associated with the degree of auditory compromise,  
189 related to both, the increase of thresholds of low frequencies and the degree of hearing  
190 loss, and cochlea irreversible alterations.<sup>17,29</sup>



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

191 We observed that MA caused cochlear toxicity in most cases. This drug is  
192 known because of its adverse effects such as headaches, prolonged QT range,  
193 gastrointestinal disorders, liver and pancreatic toxicity.<sup>12</sup> However, the effects of  
194 cochlear and vestibular toxicity of this drug have only recently been described by our  
195 group.<sup>13,15</sup> and the present study is precursor in auditory monitoring of cochlear toxicity  
196 caused by MA in ATL patients.

197 Considering that this is the first study on auditory monitoring of patients  
198 using MA, we can understand why this drug has never been associated with hearing  
199 loss. Self-perception of hearing loss seems to be more consistent with the tone mean of  
200 the mid-frequencies (1, 2, 3 and 4 kHz) being more frequent in individuals with  
201 moderate to severe hearing loss than among those individuals with slight hearing loss.<sup>30</sup>  
202 Thus, a patient would hardly ever spontaneously complain of hearing loss to his doctor  
203 during MA treatment, and consequently this complaint is not placed in the list of  
204 adverse effects of the use of this drug.

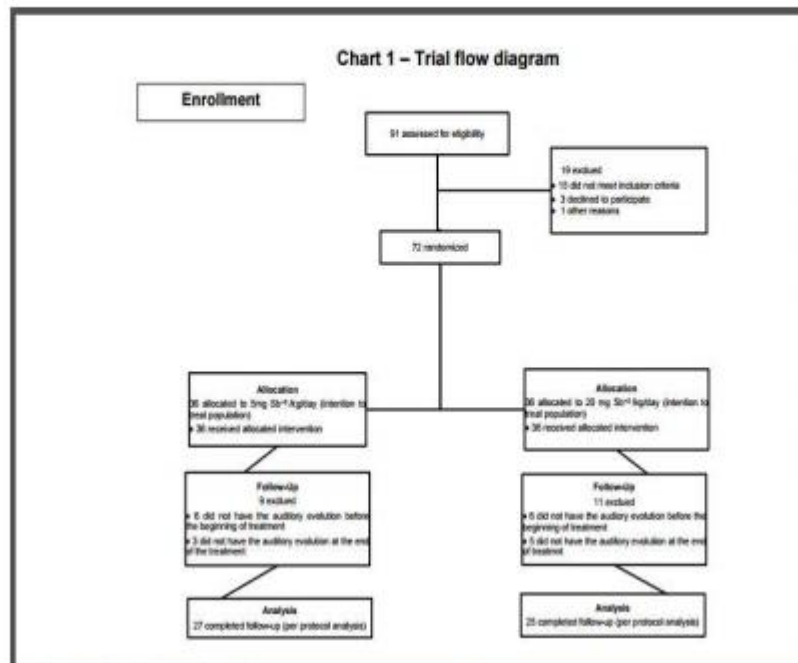
205 By monitoring the functions of the patients' inner ear, we evidenced that MA is  
206 a chemical agent that causes functional damages of the cochlea sensory tissues, most of  
207 the times being irreversible. Therefore, we suggest preventive care regarding the  
208 hearing of ATL patients using this drug, especially women, the elderly and those with  
209 former auditory damage, through auditory monitoring which allows preventing the  
210 onset of irreversible hearing loss in the speech range that can alter the ability to  
211 communicate and lead the individual to isolation.

212

213

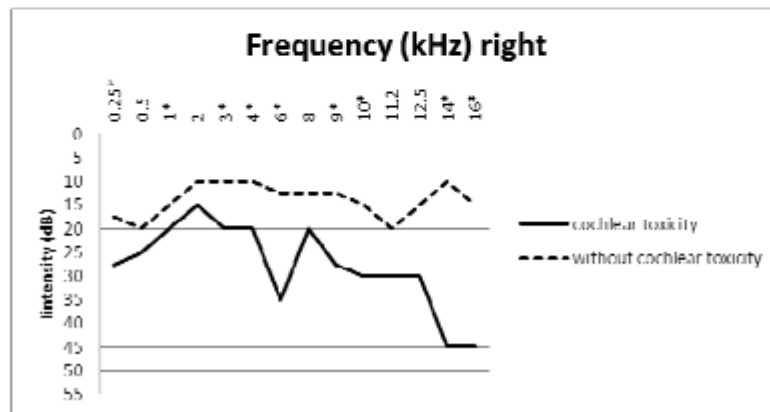
214

215



Review

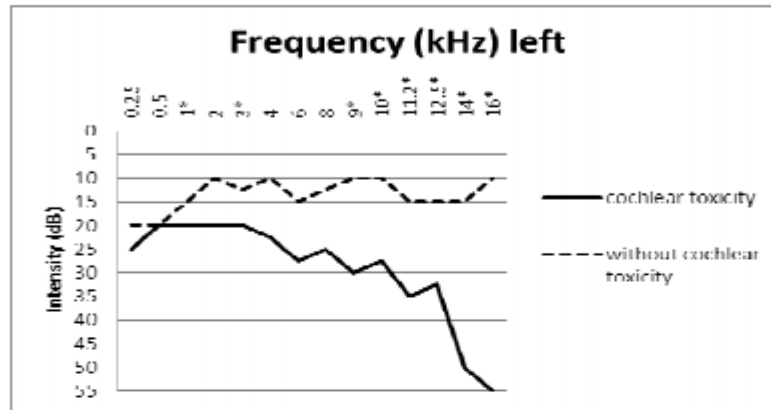
Chart 2- Audiometry comparison of 52 cutaneous leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate in the pre-treatment period in relation to ototoxicity in the right ear - Rio de Janeiro, 2016.



\*p value <0.05

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

Chart 3- Audiometry comparison of 52 cutaneous leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate in the pre-treatment period in relation to ototoxicity in the left ear - Rio de Janeiro, 2016.



\*p value <0.05

Table 1- Alteration of the audiometric parameters characteristic of cochlear toxicity according to the American Speech Hearing Association criteria (1994) in 30 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Rio de Janeiro, 2016.

Cochlear toxicity criterion	N	%
Increase of auditory threshold $\geq 25$ dB in 1 frequency	5	16.6
Increase in auditory threshold $\geq 10$ dB in 2 adjacent frequencies	11	36.7
Absence of high frequencies when previously present	2	6.7
Alteration $\geq 25$ dB in 1 frequency and $\geq 10$ dB in 2 adjacent frequencies	7	23.3
Alteration $\geq 10$ dB in 2 adjacent frequencies and absence of high frequencies when previously present	3	10
With the three ototoxicity criteria	2	6.7
Total	30	100

dB - decibels

N = total number

% = percent

Table 2- Percent of alterations characteristic of cochlear toxicity according to the criteria of the American Speech Hearing Association (1994) in the frequencies from 0.25 to 16 kHz in 30 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. Rio de Janeiro, 2016.

FREQUENCY (kHz)	N	%
0.25	11	36.7
0.5	8	26.7
1	7	23.3
2	6	20
3	6	20
4	10	33.3
6	12	40
8	14	46.7
9	16	53.3
10	12	40
11.2	13	43.3
12.5	14	46.7
14	12	40
16	10	33.3

N = total number

% = percent

Table 3- Comparison between the group of cutaneous leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate with 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day intramuscularly administered (IM) for 20 days and the group treated with 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day IM for 30 days. Rio de Janeiro, 2016.

	DOSE			
	20 mg Sb <sup>5+</sup> /Kg/dia		5mg Sb <sup>5+</sup> /Kg/dia	
	N	%	N	%
cochlear toxicity	16	64	14	51.9
cochlear toxicity within ten days after the beginning of treatment	11	68.8	12	78.6
Reversibility of the cochlear toxicity	3	18.8	6	42.9

N = total number

% = percent

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

1 - Hoshino ACH; Pacheco-Ferreira H. Estudo da ototoxicidade em trabalhadores expostos a organofosforados. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2008; 74(6): 912-918.

2 - Langer T, Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, et al. Understanding platinum-induced ototoxicity. Trends Pharmacol Sci. 2013; 34 : 458-469.

3 - Sheppard A, Hayes SH, Chen GD, et al. Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014; 34: 79-93.

4 - Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF Monitoramento auditivo na ototoxicidade. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2006; 72(6): 836-844.

5 - Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2.<sup>a</sup> Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana. DF, 2013.

6- Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PloS one. 2012; 7(5):e35671.



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

7 - OMS [homepage na Internet]. Leishmaniasis. Situation and trends. [acesso em 26 ago 2015]. Disponível em: [http://www.who.int/gho/neglected\\_diseases/leishmaniasis/en/2015](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/2015)

8 - Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da arte no tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. In: Conceição-Silva F. Leishmanioses do continente americano- Rio de Janeiro: ed. Fiocruz; 2014. p. 391-412.

9 - 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.

10 - Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valette-Rosalino CM, et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in rio de janeiro. J Am Geriatr Soc. 2010; 58 : 614-616.

11 - Lyra MR. Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado]- Instituto Nacional de Infectologia, Pesquisa clínica em doenças infecciosas e parasitárias; 2013.

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

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

13 - Araujo- Melo MH. Leishmaniose mucosa: toxicidade cócleo-vestibular do tratamento com antimoniate de meglumina e prevalência da endemia no Brasil. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado]- Instituto Nacional de Infectologia, Doenças infecciosas; 2010.

14 - Nery-Guimarães F. Estudo de um foco de leishmaniose muco-cutanea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1955; 53: 1-11.

15 - Valeti-Rosalino CM, Araujo-Melo MH, Bezerra DCO, Barcelos RO, Melo-Ferreira V, Torraca TSS, Martins ACC, Moreira JS, Vargas MCM, Braga, FPB, SalgueiroMM, Saheki MN, Schubach AO. First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. *Rev.Inst.Med.Trop.SãoPaulo* 2014; 56(4):439-442.

16 - American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. 1994; *Asha*, 36 (12): 11-9.

17 - Arora R, Thakur JS, Azad R.K, et al. Cisplatin-based chemotherapy: Add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer*. 2009; 46: 311-317.

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

18 - Palmay L, Walker SA, Walker SE, et al. Symptom reporting compared with audiometry for the detection of cochleotoxicity in patients on long-term aminoglycoside therapy. *Ann Pharmacother.* 2011; 45: 590-595.

19- Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(3):382-90.

20 - Liberman PHP, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, et al. Quais as frequências audiométricas acometidas são responsáveis pela queixa auditiva nas disacusias por ototoxicidade após o tratamento oncológico. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2012; 16 : 26-31.

21 - Silva IMC; Feitosa MA. Audiometria de alta frequência em adultos jovens e mais velhos quando a audiometria convencional é normal. *Rev. Bras. de Otorrinolaringologia.* 2006; 72(5): 665-672.

22 - Gürkov R, Eshetu T, Miranda IB, et al. Ototoxicity of artemether/lumefantrine in the treatment of falciparum malaria: a randomized trial. *Malar J.* 2008; 7: 179.

23 - 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.

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

24 - Augusto LSC, Kulay LA, Franco ES. Audition and exhibition to toluene - a contribution for the theme. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 16: 246-258.

25 - Vasconcelos AK; Lima AMT; Frota SM; Ruffino Netto SA, Kritski AL. Avaliação audiométrica de pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar. *J. bras. pneumol.* 2012; 38(1): 81-87.

26 - Lima MLLT. Tratamento para tuberculose com estreptomicina: Perfil auditivo e vestibular. Recife. Tese [Mestrado] - Nesc- FIOCRUZ; 2003.

27 - Curhan SG, Eavey R, Shargorodsky J, Curhan GC. Analgesic use and the risk of hearing loss in men. *Am J Med.* 2010; 123(3):231-7.

28 - Curhan SG, Shargorodsky J, Eavey R, Curhan GC. Analgesic use and the risk of hearing loss in women. *Am J Epidemiol.* 2012;176 (6):544-54.

29 - Iha L, Kasse CHI, Neto OM, et al. Ototoxicidade induzida pela cisplatina em cobaias: efeito dose-dependente - avaliação funcional. *Acta ORL.* 2007; 25:89-172.

30- Valete-Rosalino CM, Rozenfeld S. Auditory screening in the elderly: comparison between self-report and audiometry. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005; 71: 193-200.

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

#### SHORT SUMMARY

The objective of the present study was to evaluate the auditory function of cutaneous leishmaniasis patients treated with 20 mgSb<sup>+5</sup> kg/day and with 5 mgSb<sup>+5</sup> kg/day of meglumine antimoniate at a controlled, randomized, blind, phase III clinical trial. Meglumine antimoniate caused cochlear toxicity in 57,7% patients, with alterations of early beginning, predominantly at high frequencies, most often irreversibly, mainly in women, the elderly and people with hearing loss prior to the beginning of treatment. This is the first study of auditory monitoring of cutaneous leishmaniasis patients under treatment with meglumine antimoniate.

For Peer Review

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

Objective: Evaluation of the auditory function in CL patients under treatment with the standard dose and an alternative dose of MA, aiming at describing and comparing cochlear toxicity characteristics. Methods: Controlled, randomized, blind, phase III clinical trial to determine the equivalence between MA standard treatment and alternative treatment. Patients were submitted to auditory evaluation. Results: Of 52 patients included in the study, 73.1% were male and the mean age was 39.5 years old. Cochlear toxicity was observed in 57.7% patients, with an auditory threshold increase  $\geq 10$  dB in 2 adjacent frequencies as the anomalous parameter most frequently found. The sensorineural, bilateral auditory compromise affected all the frequencies, although it was more frequent from 6 kHz, and the frequency with more abnormalities was 9kHz. In 73.3% patients, cochlear toxicity began within 10 days after the beginning of treatment and 80% patients had an irreversible hearing loss within two months after the end of treatment. But, we observed association between cochlear toxicity and women, median age of 47 years and hearing loss prior to the beginning of treatment. Conclusion: By monitoring the functions of patients' inner ear we could prove that MA is a chemical agent which impairs the function of the cochlea sensory tissues, most often irreversibly. Therefore, we suggest preventive care regarding the hearing of ATL patients using this drug, especially women, the elderly and people with previous auditory impairment, through auditory monitoring, to prevent the onset of irreversible hearing loss in the speech frequency range.

#### 4.2- ALTERATIONS IN EVOKED OTOACOUSTIC EMISSIONS BY THE USE OF MEGLUMINE ANTIMONIATE IN AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS PATIENTS.

Este artigo tem o objetivo de descrever as características das emissões otoacústicas no monitoramento da toxicidade coclear nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados com antimoniato de meglumina.

Submetido:01/06/2016

Revista:CMI Clinical Microbiology and Infection



**ALTERATIONS IN EVOKED OTOACOUSTIC EMISSIONS BY  
THE USE OF MEGLUMINE ANTIMONIATE IN AMERICAN  
TEGUMENTARY LEISHMANIASIS PATIENTS.**

Journal:	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>
Manuscript ID:	Draft
Article Type:	Original Article - E-only
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	de Oliveira Bezerra, Débora ; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Oliveira de Barcelos, Renata ; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doencas Infecciosas e parasitárias de Castro, Ellen; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Jardim Duarte, Claudia; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doencas Infecciosas e parasitárias de Vasconcellos Carvalhaes , Raquel; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Salgado de Sousa Torraca, Tania ; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Otorrinolaringologia Bom Braza, Frederico; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Terceiro, Benivaldo ; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia do Nascimento Brahim Paes, Lucia ; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia de Oliveira Schubach, Armando; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Valete-Rosalino, Cláudia Maria; Fundacao Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia
Key Words:	ototoxicity, otoacoustic emissions, meglumine antimoniate, cochlear toxicity, tegumentary leishmaniasis
Abstract:	OBJECTIVE: The objective of this study was to describe the characteristics of the OAEs in cochlear toxicity monitoring in TL patients using MA. RESULTS: 80% male, with median age of 44 years (IiQ: 22-59). In the pre-treatment evaluation: 11.4% complained of hearing loss and 20% of tinnitus, 48.6% presented auditory alterations in liminal tonal audiometry (LTA), 65.2% in high frequency audiometry (HFA), 26.6% in DPEOAE and 51.4% in TEOAE. No association was verified between genre and alterations in the EOAE examinations. We observed that patients that presented disorders in DPEOAE examinations were 17 years older than those without alterations and that patients that showed disorders in TEOAE examinations were 34 years older than those without disorders. The presence of alterations in DPEOAE and TEOAE before beginning



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

	<p>treatment was associated among each other and with the presence of alterations in LTA and HFA, and only DPEOAE was associated with hearing loss. We observed a significantly higher number of alterations of DPEOAE at the end of treatment than during pre-treatment and values of the ratio signal/noise significantly smaller at the end of treatment than during pre-treatment in the frequencies of 2 kHz (difference of 1.7dB; <math>p=0.016</math>) and 4 kHz (difference of 2.45dB; <math>p=0.016</math>) in DPEOAE and in the range 1.75/2.5 kHz in TEOAE (difference of 2.9dB; <math>p=0.039</math>).</p> <p>CONCLUSION: The ototoxic signals observed in our study using EOAE indicated that both, DPEOAE and TEOAE are adequate and sensitive techniques for clinical monitoring of ototoxicity by MA.</p>
--	---

SCHOLARONE<sup>®</sup>  
Manuscripts

For Peer Review

## INTRODUCTION

Leishmaniasis is among the six most important infectious diseases in the world, due to its high rate of detection and the capacity of producing sequelae.<sup>1</sup> Based on estimates, between 0.2 and 0.4 million new cases and between 0.7 and 1.2 million new cases of visceral leishmaniasis and tegumentary leishmaniasis (TL) respectively, occur worldwide every year. These countries, together, account for 70 to 75% of the estimated global incidence.<sup>1,2</sup>

TL is a non-contagious, infectious disease, caused by different protozoa species of the *Leishmania* genus that affects skin and mucous membranes. It is transmitted by the bites of female *Phlebotomus* (Dipteran, Psychodidae, Phlebotominae).<sup>4</sup> The mucosal lesion occurs from blood or lymph spread, weeks or years after the primary skin lesion has healed. In mucosal leishmaniasis (ML) there is a gradual tissue destruction of the upper airways and digestive tract, due to the inflammatory response that can involve nasal and oral mucosa, pharynx and larynx.<sup>4,5</sup>

Pentavalent antimonials (PA) are used for TL treatment and there are two formulations available in the market: meglumine antimoniate (MA) and sodium stibogluconate. In Brazil, the Ministry of Health (MH) recommends the use of MA with doses of 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day during 20 days to treat patients with CL. ML patients should use 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day during 30 days, with a maximum daily limit of 3 ampoules for both cases.<sup>4</sup> At the Laboratory of Clinical Research and Leishmaniasis Surveillance (LapClinVigileish) of the National Institute of Infectious Diseases (INI) - Fiocruz, an IM dose of 5 mgSb<sup>5+</sup>/kg/day has been effective and well tolerated by TL patients.<sup>6,7</sup>

Although PA are the first drug of choice, they cause toxicity and present some adverse effects.<sup>8</sup>

Ototoxicity is described as damage of the cochlea and/or vestibular apparatus caused by the exposure to chemical substances resulting in hearing loss and imbalance, which can be reversible or irreversible.<sup>9</sup> There is usually a direct relationship between the administered dose and the severity of the cochlear lesion.<sup>10</sup> Hearing loss can impair speech understanding, affecting socialization and causing psychosocial damage.<sup>11</sup>

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

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

In recent decades, in addition to liminal tonal audiometry (LTA), high frequency audiometry (HFA) and otoacoustic emissions (OAE) have been used for cochlear toxicity monitoring, separately or combined.<sup>10, 11, 12</sup> Criteria to define cochlear toxicity are: increase in LTA  $\geq 25$  dB in one frequency or  $\geq 10$  dB in two adjacent frequencies or when the high frequencies observed before the beginning of treatment were absent in the subsequent examinations.<sup>13</sup> However, there is no consensus regarding the criteria that define cochlear toxicity by OAE examination.<sup>11</sup>

The first case report of auditory toxicity in leishmaniasis patients using meglumine antimoniate was published recently.<sup>14</sup> From auditory monitoring with liminal tonal and high frequency audiometries of CL patients under treatment with MA, cochlea toxicity was observed in 57.7% cases.<sup>15</sup> The objective of this research was to describe the characteristics of the otoacoustic emissions in cochlear toxicity monitoring in TL patients using MA.

#### Methods

A prospective longitudinal study conducted from March, 2010 to October, 2014, with auditory monitoring through distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE), in patients with parasitological diagnosis of TL, older than 15 years and treated with intramuscular MA. The study was approved by the Committee on Ethics in Research of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) of the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil and all the patients signed a free and informed consent form.

All the examinations were conducted in a soundproof booth. Auditory thresholds above 25 dB in LTA and HFA were considered as hearing loss.<sup>16</sup> In evoked otoacoustic emission testing (EOAE) a equipment was used, accepting probe stability above 70%, and with stimulus between 75 and 85 dB NPS. The signal/noise ratio  $\geq 3$  dB was considered as normal pattern and results below this value were considered as alterations.<sup>17</sup> The frequencies evaluated in DPEOAE testing were 1.25\1.75 kHz, 1.75\2.5 kHz, 2.5\3.5 kHz, 3.5\4.5 kHz. Auditory monitoring with OAE occurred before treatment, at the end of treatment, one month after the end of treatment and two months after the end of treatment.

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

The normality of the variables age and signal/noise ratio was rejected by the Shapiro-Wilk test, at 5% significance level. Therefore, the median and the interquartile interval (IIQ) were calculated for those variables. The comparison between the categorical variables was done by Pearson's chi-squared test or Fisher's test. The McNemar test was used to compare presence or absence of alterations in DPEOAE and TEOAE before treatment, at the end of treatment, and 1 and 2 months after the end of treatment. The comparison between age and presence of alterations in DPEOAE and TEOAE was done by the Mann-Whitney test. To compare the signal/noise ratio before treatment, with this ratio at the end of treatment and 1 and 2 months after the end of treatment, in DPEOAE and TEOAE examinations, the non-parametric Wilcoxon test was used. The significance level used in the statistical tests was 5%. The analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences - (SPSS) version 16.0 statistical program.

#### Results

Of 35 patients monitored, 28 (80%) were male, aged between 16 and 77 years, with median 44 years (IQR: 22-59). Only 11.4% reported complaint of hearing loss before treatment and 20% of tinnitus, while 48.6% patients already presented some auditory alteration in LTA, 65.2% in HFA, 26.6% in DPEOAE and 51.4% in TEOAE. No patient presented compromise of the mid-ear during the auditory monitoring.

No association was verified between gender and alterations in DPEOAE examination ( $p = 1.0$ ) and TEOAE ( $p = 0.905$ ) before treatment. However, patients without alteration in DPEOAE were aged less (median= 40 years; IQR= 18-51) than patients with alteration in DPEOAE (median= 57 years; IQR= 46.5-66),  $p < 0.001$ . Similar behavior was observed when patients without alteration in TEOAE (median= 23 years; IQR=16.75-44) were compared to those with alterations (median= 57 years; IQR=44.50-62.75),  $p < 0.001$ . The alterations in DPEOAE and TEOAE before beginning treatment were associated among each other and with alterations in LTA and HFA and only DPEOAE was associated with complaints of hearing loss.

#### Discussion

This is the first study describing MA effect in EOAE. From auditory monitoring with OEAE of 35 patients with TL under treatment with MA, we verified that at the end

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

of treatment significant alterations of OEAE occur, especially in frequencies of 2 kHz and 4 kHz in DPEOAE and in the range 1.75-2.5 kHz in TEOAE, and that those alterations tend to decline 1 or 2 months after the end of treatment.

We found that patients with alterations in DPEOAE and TEOAE examinations before treatment were 17 years and 34 years older, respectively, than those without alterations. This occurs because, when the age increases, the auditory thresholds tend to increase due to aging of the auditory system and to its continuous exposure to risk factors for hearing loss, such as noise. The older age in TEOAE is justified, because this examination is considered altered in front of any hearing loss, even though mild, while DPEOAE are only absent from a moderate hearing loss.<sup>17, 18</sup> However, we did not find differences related to gender, which has already been described in another study.<sup>18</sup>

Complaints of hearing loss were only associated to alterations in DPEOAE. This is also explained because this examination detects moderate or greater hearing losses, when normally the patient becomes aware of his hearing loss. Self-perception of hearing loss seems to be related with the pure-tone average of mid frequencies (1, 2, 3 and 4 kHz), and is more frequent in individuals with moderate to severe hearing loss.<sup>19</sup> As TEOAE alter from mild hearing losses, which are usually asymptomatic, we did not observe association with complaint of hearing loss.<sup>17</sup> For this reason, although both examinations are associated with alterations in LTA and HFA, the percentage of people with altered LTA among those with TEOAE alteration is lower than among those with DPEOAE alteration.

During auditory monitoring with EAOE, we verified association of alterations in DPEOAE at the end of treatment with the total dose of MA. After the interruption of MA treatment, these alterations tend to regress, as already observed in previous studies, which showed that amplitude reductions in DPEOAE and TEOAE regressed after interrupting treatment with this ototoxic drug.<sup>20, 21</sup> Particularly, MA is a depot drug, with gradual accumulation. The therapeutic effect of antimony is provided by the fraction accumulated in the tissues.<sup>22, 23</sup> PA present an initial absorption phase, followed by a phase of rapid elimination of more than 80% of the administered dose within six to eight hours,<sup>4</sup> and finally a slow elimination phase with a half-life of 76 hours.<sup>22</sup> There are *in vivo* evidences of MA conversion into the ionic species  $Sb^{5+}$  and  $Sb^{3+}$  (*in vivo* active form).  $Sb^{5+}$  is excreted faster, because it is free in the plasma, while



1  
2  
3  $Sb^{3+}$  is accumulated in body fluids, suggesting that  $Sb^{3+}$  production could be responsible  
4 for the prolonged action, whether toxic or therapeutic of the drug.<sup>24</sup> Temporary changes  
5 in EOAE and/or in absence of audiometric hearing loss appear to be indicative of  
6 sensitivity to pre-clinical damage. Thus, an unknown proportion of false positives can  
7 be pre-clinical changes detected by DPEOAE and, as new gold standard methods arise  
8 for ototoxicity monitoring, the accuracy of DPEOAE can grow.<sup>25, 26</sup> Although it has  
9 been described that cochlear toxicity lesions initially affect high frequencies, which was  
10 also described specifically for MA, in a previous study conducted by our group,<sup>15</sup> the  
11 frequencies that were altered in DPEOAE were 2 kHz and 4 kHz. Although 4kHz and  
12 6kHz are the frequencies that most likely reflect cochlear changes, 2kHz and even  
13 1kHz, can be useful to capture DPEOAE alterations associated with ototoxic medication  
14 when the individuals under test have hearing loss previous to the beginning of its use,<sup>25</sup>  
15 which occurred in our study. In this manner, as hearing loss caused by age or other risk  
16 factors usually affects high frequencies, it is expected that the amplitudes initially  
17 obtained in the EOAE in individuals with prior hearing loss are smaller at these  
18 frequencies and, therefore, that it is more difficult to obtain an amplitude reduction that  
19 is considered significant. We observed that the frequencies 2 and 4 kHz presented  
20 greater amplitudes before the beginning of MA treatment. Thus, it was easier to observe  
21 the reduction in those frequencies during ototoxicity monitoring.

22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
While TEOAE evaluate the cochlea only up to 4 kHz and are more sensitive to  
mild hearing losses, DPEOAE are not so sensitive to mild losses but they evaluate high  
frequencies.<sup>18</sup> Thus, DPEOAE detect ototoxicity alterations earlier and more often than  
TEOAE, because they evaluate the highest frequencies, which first alter in ototoxicity  
and because they can be obtained in the presence of severe hearing losses, making more  
individuals eligible for auditory monitoring.<sup>11, 27</sup> Therefore, the use of TEOAE has been  
indicated as the best choice for universal newborn hearing screening, while DPEOAE  
are prioritized for auditory function monitoring,<sup>18</sup> and few studies evaluate TEOAE  
alterations in ototoxicity.<sup>18, 28</sup> In our study, we observed significant amplitude  
reduction in EAOET only in the frequency range 1.75-2.5 kHz. In guinea pigs  
amplitude reductions in the range 2-4kHz, were also observed, although greater in  
DPEOAE. In addition, considering that a correlation between amplitude reduction in the  
frequencies of 2, 3 and 4kHz in DPEOAE, with amplitude reduction in the range 2-  
4kHz in TEOAE<sup>28</sup> has already been established, we can suggest that the alteration we

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

found in the range 1.75-2.5 kHz in TEOAE reflect alterations in the frequency 2kHz in DPEOAE.

Considering also that, in ototoxicity, the basal regions of the cochlea are damaged first, leading to high-frequency bilateral symmetrical, sensorineural hearing loss, which progresses to low-frequency hearing loss with higher cumulative doses of certain drugs, finding alterations in the frequencies of social communication (2kHz and 4kHz) in our study through EOAE, indicates that using these exams in ototoxicity monitoring is adequate.

We observed a reduction of the response amplitude of 1.7 dB in 2 kHz and 2.45 dB in 4 kHz in DPEOAE and of 2.9 dB in the range 1.75/2.5 kHz in TEOAE. Significant amplitude reductions of 1dB in 3kHz, 1.15dB in 6kHz and 4.70 in 8kHz, in DPEOAE have also been reported.<sup>18</sup> Although EOAE are increasingly being considered as a key component of auditory monitoring in individuals at risk of ototoxicity, there is no precise definition of how to interpret the results.<sup>11, 13, 26, 29</sup>

Although HFA is known to be more sensitive in the early detection of ototoxicity auditory alterations than EOAE,<sup>11, 27</sup> both have limitations. Auditory monitoring, both with HFA and EOAE, present limitations in patients with hearing loss, especial in the elderly, because either, no response or reduced responses can be obtained before beginning treatment, due to pre-existing losses of outer hair cells in the basal region of the cochlea. In the same way, HFA and mainly EOAE can be altered due to disease of the middle ear. For this reason it is necessary to include tympanometry in the battery of tests for auditory monitoring.<sup>11</sup> Even though the impairment of the middle ear in TL<sup>30</sup> is not as usual as in other situations where ototoxic drugs are employed, such as patients under chemotherapy and with head and neck being irradiated,<sup>11</sup> all our patients were evaluated by otoscopy and tympanometry and none presented alterations, turning our monitoring more reliable. Thus, the selection of which examination should be used in auditory monitoring relies on some factors such as age, ability to respond to behavioral tests and the clinical status of the patient.<sup>27</sup> It has been reported that some of the advantages of using EOA is the early detection of ototoxicity and that they are strong predictors of the audiometry alterations determined by ASHA as indicative of cochlear toxicity. Furthermore, it is a non-invasive, simple and objective technique for identifying changes in behavioral auditory thresholds, when the patient is not capable of providing reliable results in hearing tests, due to illness or extreme fatigue, as for

1  
2  
3 example, during chemotherapy treatment,<sup>13, 21, 25, 29</sup> When hearing loss is inevitable, the  
4 auditory monitoring program should provide the access of the patients to the process of  
5 selecting, indicating and adapting an individual hearing aid as well as to rehabilitation  
6 programs.<sup>27</sup>  
7  
8

9  
10 The ototoxic signals observed in our study, through the use of EOAE  
11 demonstrate that both, DPEOAE and TEOAE are valid and sensitive techniques for  
12 clinical monitoring of ototoxicity by MA. Considering that tegumentary leishmaniasis  
13 is a neglected disease, and that the use of MA presents numerous toxic effects that put  
14 the patient's life at risk, it is difficult to determine an audiometry monitoring protocol  
15 for a patient. Thus, EOAE are a method that is simple to apply and whose results help  
16 the physician to take the most adequate steps for each patient, thus avoiding permanent  
17 hearing damage.  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Table 1: Comparison between presence and absence of alterations in distortion product evoked otoacoustic emissions (DPEOAE) before beginning treatment with Meglumine Antimoniate (MA) of 64 ears of 32 patients with tegumentary leishmaniasis. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases – Oswaldo Cruz Foundation, 2016.

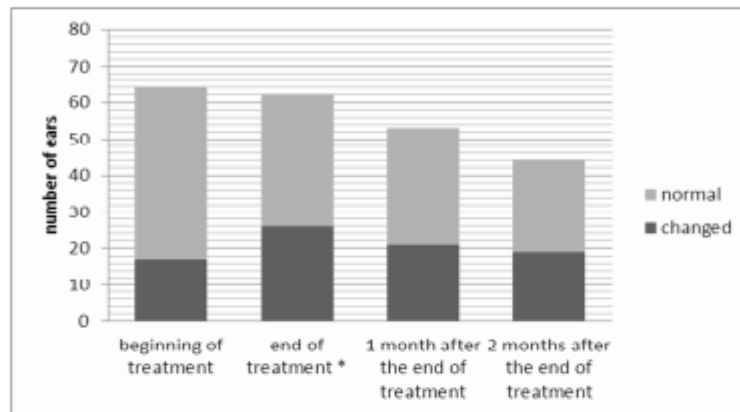
Variables prior to initiation of treatment with MA	Presence of Change in DPEOAE				P
	Yes (N=17)		No (N=47)		
	n	N	N	N	
Presence of complaints of hearing loss	4	23,5%	1	2,1%	0,015
Presence of tinnitus	4	23,5%	6	12,8%	0,435
Presence of change Audiometry High Frequency	15	93,8%	24	51,1%	0,002
Presence of Changes in audiometry Conventional	15	88,2%	14	29,8%	<0,001
Presence of changes of TEOAE	14	82,4%	16	34,0%	0,001

Table 2: Comparison between presence and absence of alterations in transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) before beginning treatment with Meglumine Antimoniate (MA) of 70 ears of 35 patients with tegumentary leishmaniasis. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases – Oswaldo Cruz Foundation, 2016.

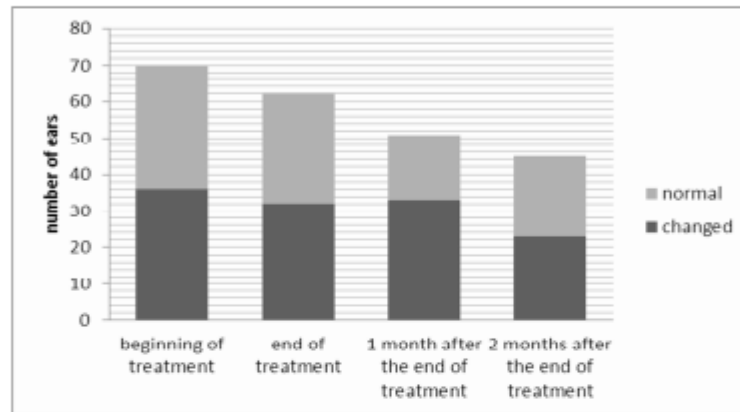
Variables prior to initiation of treatment with MA	Presence of Change in TEOAE				P
	Yes (N=36)		No (N=34)		
	n	N	N	N	
Presence of complaints of hearing loss	6	16,7%	1	2,9%	0,107
Presence of tinnitus	7	19,4%	3	8,8%	0,308
Presence of change Audiometry High Frequency	31	88,6%	14	41,2%	<0,001
Presence of Changes in audiometry Conventional	24	66,7%	9	26,5%	0,001

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

Graph 1- Auditory monitoring with distortion product evoked otoacoustic emissions before treatment, at the end of treatment and 1 and 2 months after the end of treatment of meglumine antimoniate in american tegumentary leishmaniasis patients.



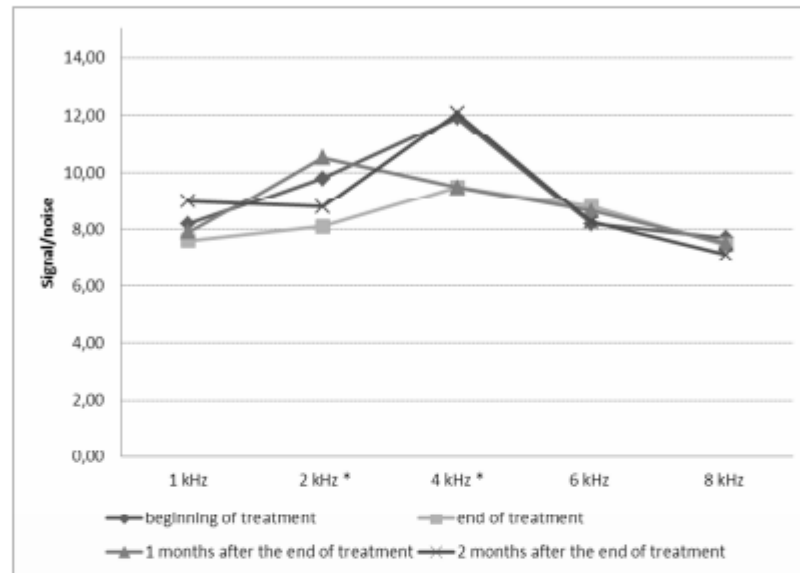
Graph 2 - Auditory monitoring with transient evoked otoacoustic emissions before treatment, at the end of treatment and 1 and 2 months after the end of treatment of meglumine antimoniate in american tegumentary leishmaniasis patients.



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

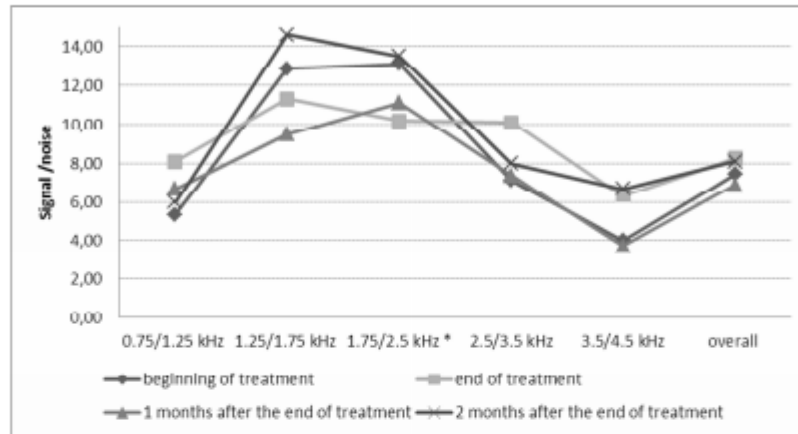
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Graph 3 – Comparison of the medians of the signal/noise ratio in distortion product evoked otoacoustic emissions before treatment and at the end of treatment, in patients with tegumentary leishmaniasis treated with meglumine antimoniate, Rio de Janeiro, 2016.



\* signal/noise ratio significantly smaller at the end of treatment than before treatment at the frequencies of 2 kHz (difference of 1.7dB;  $p=0.016$ ) and 4 kHz (difference of 2.45dB;  $p=0.016$ )

Grah 4- Comparison of the medians of the signal/noise ratio in transient evoked otoacoustic emissions before treatment and at the end of treatment, in patients with tegumentary leishmaniasis treated with meglumine antimoniate, Rio de Janeiro, 2016.



\* signal/noise ratio significantly smaller at the end of treatment than before treatment in the range 1.75/2.5 kHz (difference of 2.9dB; p=0.039).

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

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - OMS [homepage na Internet]. Leishmaniasis. Situation and trends. [acesso em 26 ago 2015]. Disponível em: [http://www.who.int/gho/neglected\\_diseases/leishmaniasis/en/2015](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/2015)
- 2 - Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS one*. 2012; 7(5):e35671.
- 3 - Portal Saúde. [homepage na Internet]. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2013. [acesso em 26 jan 2015] Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/lt-casos.pdf>.
- 4 - Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2.<sup>a</sup> Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana. DF, 2013.
- 5 - Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF. Formas clínicas das leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: Conceição-Silva F. Leishmanioses do continente americano- Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2014. p - 311-326.
- 6 - 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.

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

7 - 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.

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

9 - Obasikene G, Adobamen P, Okundia P, et al. Prevalence of ototoxicity in University of Benin Teaching Hospital, Benin city: A 5-year review. *Niger J Clin Pract.* 2012; 15: 453-457.

10 - Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(3):382-90.

11 - American Academy of Audiology. Position Statement and Clinical Practice Guidelines Ototoxicity Monitoring. (2009). *AAA*, 3-9.

12 - Lopes AC, Otubo KA, Basso TC, et al. Occupational Hearing Loss: Tonal Audiometry X High Frequencies Audiometry. *Arq. int. otorrinolaringol.* 2009; 13: 293-299.



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

13 - American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. 1994; *Asha*, 36 (12): 11-9.

14 - Valete-Rosalino CM, Araujo-Melo MH, Bezerra DCO, Barcelos RO, Melo-Ferreira V, Torraca TSS, Martins ACC, Moreira JS, Vargas MCM, Braga, FPB, Salgueiro MM Saheki MN, Schubach AO. First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. *Rev.Inst.Med.Trop.SãoPaulo* 2014; 56(4):439-442.

15 - Bezerra DCO. Toxicidade coclear decorrente do uso de antimoniate de meglumina no tratamento dos pacientes com leishmaniose cutânea. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado]- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doenças infecciosas e parasitárias; 2011.

16 - Russo IP, Momensohn TM. Prática da audiologia clínica. 7 ed.[São Paulo]: Cortez; 2009.

17 - Azevedo, MS. Emissões Otoacústicas. In: Figueiredo, MS. Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera. São José dos Campos. Pulso, 2003.p - 35-84.

18 - Santos AF, Durante AS, Almeida K, et al. Características das emissões otoacústicas em lactentes expostos à medicação ototóxica. *Rev soc bras fonoaudiol.* 2009; 14 : 521-527.

19 - [Valet-Rosalino CM](#), [Rozenfeld S](#). Auditory screening in the elderly: comparison between self-report and audiometry. [Braz J Otorhinolaryngol.](#) 2005; 71: 193-200.

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

20 Sheppard A, Hayes SH, Chen GD, et al. Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014; 34: 79-93.

21 - Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993; 25: 73-80.

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

23 - Vásquez L, Dagert JVS, Scorza JV, et al. Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2006; 67: 193-203.

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

25 - Reavis KM, McMillan G, Austin D et al. Distortion-Product Otoacoustic Emission Test Performance for Ototoxicity Monitoring. *Ear Hear.* 2011; 32: 61-74.

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

26 - Reavis KM, McMillan GP, Dille MF, Konrad-Martin D. Meta-Analysis of Distortion Product Otoacoustic Emission Retest Variability for Serial Monitoring of Cochlear Function in Adults . *Ear Hear.* 2015; 36 : 251-260.

27 - Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF Monitoramento auditivo na ototoxicidade. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2006; 72(6): 836-844.

28 - Sockalingam R, Freeman S, Cherny TL, Sohmer H. Effect of high- dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals. *Am J Otol.* 2000; 21: 521-527.

29 - Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan G, et al. Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). *J. Rehabil. Res. Dev.* 2014; 51: 81-100.

30 Bom Braga FP. Estudo da orelha média na forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado]- Instituto Nacional de Infectologia, Pesquisa clínica em doenças infecciosas e parasitárias; 2012.

## 5. CONCLUSÕES

- A partir do primeiro estudo de ototoxicidade do AM pudemos verificar que este medicamento é um agente químico causador de prejuízos funcionais aos tecidos sensoriais da cóclea, levando a perda auditiva sensorineural bilateral de início precoce, na maioria das vezes irreversível e, a princípio, não dose dependente. O sexo feminino e os idosos, bem como aqueles indivíduos com perda auditiva prévia, apresentam maior risco de ter toxicidade coclear pelo antimoníato de meglumina.
- Como a maioria dos pacientes que são tratados de leishmaniose tegumentar americana são adultos ou idosos, a perda auditiva sensorineural prévia é um fator comum de ocorrer . Nestes casos, não só há um maior risco destes pacientes apresentarem toxicidade coclear, como também ocorre uma limitação do método a ser utilizado no monitoramento auditivo para sua detecção, devido ao limiar auditivo nas frequências mais altas comumente já estar aumentado antes de iniciar o tratamento, tornando mais difícil obter uma redução significativa de resposta em limiares nestas frequências que indique toxicidade coclear. Considerando que a leishmaniose tegumentar americana é uma doença negligenciada e o antimoníato de meglumina apresenta inúmeros efeitos tóxicos mais graves e que causam, potencialmente, risco de morte, se torna importante escolher um método adequado ao monitoramento da toxicidade coclear, que seja eficaz, mas também simples de aplicar.
- As emissões otoacústicas evocadas, em especial as EOAEPD foram capazes de detectar redução transitória das amplitudes das frequências de 2 kHz e 4kHz em pacientes com leishmaniose tegumentar em uso de antimoníato de meglumina.
- A presença de alterações nas EOAE podem ser utilizadas como critério para que o clínico possa interromper, mesmo que temporariamente, o medicamento até que as alterações regridam, evitando assim o dano auditivo permanente, com consequente prejuízo da comunicação do indivíduo.
- Considerando, portanto, que as emissões otoacústicas são um método simples e rápido de ser aplicado, devemos considerar a possibilidade de indicá-las no monitoramento auditivo de pacientes com leishmaniose tegumentar em uso de antimoníato de meglumina.

## 6. REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

Amato VS, Andrade DE, Duarte MI. - Mucosal leishmaniasis:*in situ* characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. Acta trop. 2003; 85: 39-49.

Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(3):382-90.

Alvar J, Vélez ID., Bern C., et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PloS one. 2012; 7(5):e35671.

Agudelo LA, Uribe J, Sierra D, Ruíz F, Vélez ID. Presence of american leishmaniasis vectors surrounding the City of Medellín, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002; 97 (5): 641-642.

American Academy of Audiology. Position Statement and Clinical Practice Guidelines Ototoxicity Monitoring. (2009). AAA, 3-9.

American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. 1994; Asha, 36 (12): 11-9.

Antonio LF, Fagundes A, Oliveira RVC, Pinto PG, Bedoya-Pacheco SJ, Vasconcellos ECF, Valete-Rosalino MC, Lyra MR, Passos SR, Pimentel MIF, Schubach AO Montenegro. Skin

test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis Rev. Inst. Med. Trop. 2014; 56 (5):375-380.

Araujo- Melo MH. Leishmaniose mucosa: toxicidade cócleo-vestibular do tratamento com antimoniato de meglumina e prevalência da endemia no Brasil. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado]- Instituto Nacional de Infectologia, Doenças infecciosas; 2010.

Araujo-Melo MH, Meneses AM, Schubach AO et al. Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16- year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil. J Laryngol Otol; 2010. 124: 1056–1060.

Arora R, Thakur JS, Azad R.K, et al. Cisplatin-based chemotherapy: Add high-frequency audiometry in the regimen. Indian J Cancer. 2009; 46: 311-317.

Augusto LSC, Kulay LA, Franco ES. Audition and exhibition to toluene - a contribution for the theme. Int Arch Otorhinolaryngol. 2012; 16 : 246-258.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF. Formas clínicas das leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: Conceição-Silva F. Leishmanioses do continente americano- Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2014. p - 311-326.

Azevedo, MS. Emissões Otoacústicas. In: Figueiredo, MS. Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera. São José dos Campos. Pulso, 2003.p - 35-84.

Bedoya-Pacheco SJ, Araujo-Melo MH, Valete-Rosalino CM, Pimentel MI, Conceição-Silva F, Schubach AO, Marzochi MC. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal diseases. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84 (6): 901-5.

Bezerra DCO. Toxicidade coclear decorrente do uso de antimoniato de meglumina no tratamento dos pacientes com leishmaniose cutânea. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado]- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doenças infecciosas e parasitárias; 2011.

Bom Braga FP. Estudo da orelha média na forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado]- Instituto Nacional de Infectologia, Pesquisa clínica em doenças infecciosas e parasitárias; 2012.

Bustamante MCFS, Pereira MJS, Schubach AO; Fonseca AH. Epidemiological profile of cutaneous leishmaniasis in an endemic region in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 2009; 18(3): 34-40.

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

Conceição- Silva F, Morgado FN, Coutinho SG. A resposta imune na leishmaniose Tegumentar Americana ativa. In: Conceição- Silva F. *Leishmanioses do continente Americano*. 1 ed. [ Rio de Janeiro] : Editora Fiocruz; 2014.

Costa DCS, Palmeiro MR, Moreira JS, Martins ACDC, Silva AF, et al. Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. *PLoS ONE.* 2014; 9(11): e 109790.

Freitas MR, Silva VC, Brito GAC, Junior JVC, Junior RMG, Ribeiro RA. Distortion-product otoacoustic emissions and auditory brainstem responses sensitivity assessment in cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2009; 75(4): 476-484.

Frota S. Fundamentos em fonoaudiologia, Audiologia. 2 ed.[Rio de Janeiro] Guanabara Koogan; 2003.

Fundação Nacional de Saúde. Manual de Leishmaniose. Doenças Parasitárias. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: FUNASA, 2002.

Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana American cutaneous leishmaniasis. Rev da Soc. Brasileira de Medicina Tropical. 2003; 36: 71-80.

Guyton A C, Hall JE. Orelha Interna T In: Guyton A C. Tratado de Fisiologia. 10<sup>0</sup> ed Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan ; 2002. p. 973.

Gürkov R, Eshetu T, Miranda IB, et al. Ototoxicity of artemether/lumefantrine in the treatment of falciparum malaria: a randomized trial. Malar J. 2008; 7: 179.

Hoshino ACH; Pacheco-Ferreira H. Estudo da ototoxicidade em trabalhadores expostos a organofosforados. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2008; 74(6): 912-918.

Hungria H. Otorrinolaringologia. 8 ed.[São Paulo]: Guanabara Koogan; 2000.

Iha L, Kasse CHI, Neto OM, et al. Ototoxicidade induzida pela cisplatina em cobaias: efeito dose-dependente - avaliação funcional. Acta ORL. 2007; 25:89-172.

Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2006; 72(6): 836-844.



Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan G, et al. Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). *J. Rehabil. Res. Dev.* 2014; 51: 81–100.

Langer T, Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, et al. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34 : 458-469.

Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, Carvalho EM. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(6): 843-7.

Lewis D. Emissões Otoacústicas: Aplicações Clínicas. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SCO. *Tratado de Fonoaudiologia* São Paulo: Rocca 2005. p. 617- 630.

Liberman PHP, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, et al. Quais as frequências audiométricas acometidas são responsáveis pela queixa auditiva nas disacusias por ototoxicidade após o tratamento oncológico. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2012; 16 : 26-31.

Lima MLLT. Tratamento para tuberculose com estreptomicina: Perfil auditivo e vestibular. Recife. Tese [Mestrado] - Nesc- FIOCRUZ; 2003.

Lopes AC, Faria FV, Monteiro LP, Melo ADP; Alvarenga KF, Feniman MR. Investigation of extended high-frequency audiometric thresholds in children with history of lead poisoning *Distúrb. comun.* 2008; 20(2): 229-239.

Lopes AC, Otubo KA, Basso TC, et al. Occupational Hearing Loss: Tonal Audiometry X High Frequencies Audiometry. *Arq. int. otorrinolaringol.* 2009; 13: 293-299.

Lyra MR. Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado]- Instituto Nacional de Infectologia, Pesquisa clínica em doenças infecciosas e parasitárias; 2013.

Marzochi MCA, Marzochi KBF Proposta de uma classificação clínica simplificada para leishmanioses tegumentares no novo mundo. Ver. Soc. Bras. Med. Trop., 1994; 26 (1): 91.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2.<sup>a</sup> Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana. DF, 2013.

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

Nasser JT, Donalísio MR, Vasconcellos CH. Distribuição espacial dos casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas, Estado de São Paulo, no período de 1992 a 2003. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009; 42(3): 309-314.

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

Obasikene G, Adobamen P, Okundia P, et al. Prevalence of ototoxicity in University of Benin Teaching Hospital, Benin city: A 5-year review. Niger J Clin Pract. 2012; 15: 453-457.

Oliveira JAA. Fisiologia da audição- Cóclea ativa. In: Figueiredo MS. Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA. São José dos Campos: Ed. Pulso; 2003.p. 11-34.

Oliveira AGL, Brito PD, Schubach AO, Oliveira RVC, Saheki MN, Lyra MR, Salgueiro MM, Terceiro BF, Pimentel MIF, Vasconcelos EC, Valete-Rosalino CM. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. *Acta Tropica*. 2013; 128(1): 36-40.

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

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: 651-655.

OMS [homepage na Internet]. Leishmaniasis. Situation and trends. [acesso em 26 ago 2015]. Disponível em: [http://www.who.int/gho/neglected\\_diseases/leishmaniasis/en/,2015](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/,2015)

Palmay L, Walker SA, Walker SE, et al. Symptom reporting compared with audiometry for the detection of cochleotoxicity in patients on long-term aminoglycoside therapy. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 590-595.

Portal Saúde. [homepage na Internet]. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2013. [acesso em 26 jan 2015] Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/imaget/pdf/2014/setembro/09/lt-casos.pdf>.

Pimentel MIF, Baptista C, Rubin EF, Vasconcellos ECF, Lyra MR, MM Salgueiro, Saheki MN, Valete Rosalino CM, Madeira MF, Silva AF, Confort EM, Schubach AO. American

cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report *Rev Soc. Brasileira de Medicina Tropical*. 2011; 44(2): 254-256.

Reavis KM, McMillan G, Austin D et al. Distortion-Product Otoacoustic Emission Test Performance for Ototoxicity Monitoring. *Ear Hear*. 2011; 32: 61-74.

Reavis KM, McMillan GP, Dille MF, Konrad-Martin D. Meta-Analysis of Distortion Product Otoacoustic Emission Retest Variability for Serial Monitoring of Cochlear Function in Adults . *Ear Hear*. 2015; 36 : 251-260.

Ribeiro MN, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Teixeira JL, Leite, MPS, Fonseca M, Santos GPL, Salgueiro M M , Vasconcellos ECF, Lyra MR, Saheki MN , Valete-Rosalino CM Factors associated to adherence to different treatment schemes with meglumine antimoniate in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 2014; 56(4): 291-296.

Ruas A C N, Lucena M, Costa AD, Vieira JR, Araujo-Melo MH, Terceiro BRF, Torraca TSS, Schubach AO Valete-Rosalino CM. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis *PLOS ONE*. 2014; 9(7):e101831.

Russo IP, Momensohn TM. *Prática da audiológia clínica*. 7 ed.[São Paulo]: Cortez; 2009.

Santos AF, Durante AS, Almeida K, et al. Características das emissões otoacústicas em lactentes expostos à medicação ototóxica. *Rev soc bras fonoaudiol*. 2009; 14 : 521-527.

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.

Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da arte no tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. In: Conceição-Silva F. *Leishmanioses do continente americano*- Rio de Janeiro: ed. Fiocruz; 2014. p. 391-412.

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.

Sheppard A, Hayes SH, Chen GD, et al. Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014; 34: 79-93.

Silva IMC; Feitosa MA. Audiometria de alta frequência em adultos jovens e mais velhos quando a audiometria convencional é normal. *Rev. Bras. de Otorrinolaringologia.* 2006; 72(5): 665-672.

Sockalingam R, Freeman S, Cherny TL, Sohmer H. Effect of high- dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals. *Am J Otol.* 2000; 21: 521-527.

Teixeira AR, Thedy RB, Jotz GP, De Barba MC. Sintomatologia depressiva em deficientes auditivos adultos e idosos: importância do uso de próteses auditivas. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2007; 11(4): 453-458.

Valete-Rosalino CM, Rozenfeld S. Auditory screening in the elderly: comparison between self-report and audiometry. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005; 71: 193-200.

Valete-Rosalino CM, Araujo-Melo MH, Bezerra DCO, Barcelos RO, Melo-Ferreira V, Torraca TSS, Martins ACC, Moreira JS, Vargas MCM, Braga, FPB, Salgueiro MM Saheki MN, Schubach AO. First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. *Rev.Inst.Med.Trop.SãoPaulo* 2014; 56(4):439-442.

Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in rio de janeiro. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58 : 614-616.

Vasconcellos ECF et al . Resolução de leishmaniose cutânea após eczema agudo devido a antimoniato de meglumina intralesional. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2014; 56 (4): 361-362.

Vasconcelos AK; Lima AMT; Frota SM; Ruffino Netto SA, Kritski AL. Avaliação audiométrica de pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar. *J. bras. pneumol.* 2012; 38(1): 81-87.

Vásquez L, Dagert JVS, Scorza JV, et al. Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2006; 67: 193-203.

Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993; 25: 73–80.

## 7- APÊNDICE

### APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DE OTOTOXICIDADE

Número Identificador Ensaio: \_\_\_\_\_

Número Triagem: \_\_\_\_\_

Número do Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Data do Preenchimento: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Idade ao Preenchimento: \_\_\_\_\_

Data do início do tratamento: \_\_\_\_\_

Consulta número: \_\_\_\_\_

Raça:  Branca  Negro  Pardo  Amarelo

Sexo:  Masculino  Feminino

Tratamento:

Tratamento:  Contínuo  Intermitente

Posologia:  ml total

Via aplicação:  Intramuscular  Intralesional

**AVALIACÃO COCLEAR**

Perda auditiva: [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Orelha: [\_\_\_\_] Direita [\_\_\_\_] Esquerda [\_\_\_\_] Bilateral

Início: [\_\_\_\_] Súbito [\_\_\_\_] Progressivo

Intensidade: [\_\_\_\_] Leve [\_\_\_\_] Moderado [\_\_\_\_] Intensa

Duração: [\_\_\_\_] Segundos [\_\_\_\_] Minutos [\_\_\_\_] Horas [\_\_\_\_] Dias

Distorção de sons: [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Ouvido cheio: [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Otalgia: [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Algiacusia [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Zumbido: [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Local: [\_\_\_\_] Direito [\_\_\_\_] Esquerdo [\_\_\_\_] Bilateral

Tipo: [\_\_\_\_] Constante [\_\_\_\_] Pulsátil [\_\_\_\_] Em crises [\_\_\_\_] Outros

M - Duração: [\_\_\_\_] Segundos [\_\_\_\_] Minutos [\_\_\_\_] Horas [\_\_\_\_] Dias

N - Intensidade: [\_\_\_\_] Leve [\_\_\_\_] Moderada [\_\_\_\_] Intensa



### **ANTECEDENTES**

A - Exposição a ruído profissional [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

B - Exposição a ruído não profissional [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

C - Fuma [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

D - Álcool [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

E - História familiar de perda auditiva [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

F - História familiar de tontura [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

G - História familiar de zumbido [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

### **OTOSCOPIA ORELHA DIREITA**

Pavilhão auricular normal [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Conduto auditivo externo normal [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Conduto auditivo externo cerume [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Conduto auditivo externo estenose [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Conduto auditivo externo exostose [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Conduto auditivo externo hiperemia [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

Conduto auditivo externo otite [\_\_\_\_] Sim [\_\_\_\_] Não

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

### **OTOSCOPIA ORELHA ESQUERDA**

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

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

**TIMPANOMETRIA**

1 - Tipo A    2 - Tipo B    3 - Tipo C    4 - Tipo Ad    5 - Tipo Ar

A-    Orelha Direita [\_\_\_\_\_]

B - Orelha Esquerda [\_\_\_\_\_]

**REFLEXOS ACÚSTICOS CONTRA-LATERAL ORELHA DIREITA**

1 - Presente    2 - Ausente

A - 500 Hz[\_\_\_\_\_]

B - 1KHz[\_\_\_\_\_]

C - 2KHz[\_\_\_\_\_]

D - 4KHz[\_\_\_\_\_]

**REFLEXOS ACÚSTICOS CONTRA-LATERAL ORELHA ESQUERDA**

1 - Presente    2 - Ausente

A - 500 Hz[\_\_\_\_\_]

B - 1KHz[\_\_\_\_\_]

C - 2KHz[\_\_\_\_\_]

D - 4KHz[\_\_\_\_\_]

**AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA**

1 - Normal 2 - Alterada

OD [\_\_\_\_\_]

Limiar auditivo Aéreo em 250Hz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 500Hz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 500Hz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 1KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 1KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 2KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 2KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 3KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 3KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 4KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 4KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 6KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 8KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 9KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 10KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 112KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 125KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 140KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 160KHz: \_\_\_\_\_

Média Tritonal Aéreo OD: \_\_\_\_\_

Média Tritonal Ósseo OD: \_\_\_\_\_

1 - Normal 2 - Alterada

OE [\_\_\_\_\_]

Limiar auditivo Aéreo em 250Hz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 500Hz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 500Hz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 1KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 1KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 2KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 2KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 3KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 3KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 4KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Ósseo em 4KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 6KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 8KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 9KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 10KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 112KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 125KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 140KHz: \_\_\_\_\_

Limiar auditivo Aéreo em 160KHz: \_\_\_\_\_

Média Tritonal Aéreo OE: \_\_\_\_\_

Média Tritonal Ósseo OE: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2- DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Serão avaliadas as seguintes variáveis:

CONCEITO	TIPO DE VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE CATEGORIA	CATEGORIA
Queixa de Perda auditiva	Desfecho	Presença ou ausência de perda auditiva (auto-relato)	Categórica	1-Sim  2-Não
Perda auditiva	Desfecho	Presença ou ausência de perda auditiva (audiometrias e/ou otoemissões acústicas)	Categórica	1-Sim  2-Não
Localização da perda auditiva	Desfecho	Localização da perda auditiva (auto-relato)	Categórica	1-Direita  2- Esquerda  3- Bilateral



Início da perda auditiva	Desfecho	Início da perda auditiva (auto-relato)	Categórica	1-Subita  2-Progressiva
Intensidade da perda auditiva	Desfecho	Intensidade da perda auditiva (auto-relato)	Categórica	1- leve  2- moderada  3- intensa
Duração da perda auditiva	Desfecho	Duração da perda auditiva em dias (auto-relato)	Numérica	_____
Zumbido	Desfecho	Presença ou ausência de zumbido (auto-relato)	Categórica	1- sim  2- não

Localização do zumbido	Desfecho	Localização do zumbido (auto-relato)	Categórica	<p>1- direito</p> <p>2- esquerdo</p> <p>3- bilateral</p>
Tipo de zumbido	Desfecho	Tipo de zumbido (auto-relato)	Categórica	<p>1- constante</p> <p>2- pulsátil</p> <p>3- crises</p>

Duração do zumbido	Desfecho	Duração do zumbido (auto-relato)	Categórica	1- segundos  2- minutos  3- horas  4- dias
Intensidade do zumbido	Desfecho	Intensidade do zumbido (auto-relato)	Categórica	1- leve  2- moderada  3- intensa
Distorção dos sons	Desfecho	Presença ou ausência de distorção dos sons (auto-relato)	Categórica	1- sim  2- não
Ouvidos cheios	Desfecho	Presença ou ausência de ouvidos cheios (auto-relato)	Categórica	1- sim  2- não

Pressão nos ouvidos	Desfecho	Presença ou ausência de pressão nos ouvidos (auto-relato)	Categórica	1- sim  2- não
Otalgia	Desfecho	Presença ou ausência de dor em orelhas (auto-relato)	Categórica	1- sim  2- não
Algiacusia	Desfecho	Presença ou ausência de dor ao escutar (auto-relato)	Categórica	1- sim  2- não
Idade	Sócio-econômica	Idade em anos	Numérica	_____

Sexo	Sócio-econômica	Gênero	Categórica	1- masculino  2- feminino
Posologia do antimoniato	Exposição	Esquema terapêutico de cada paciente	Categórica	<p>A - LC 5mg Sb5+/kg/dia contínuo</p> <p>B- LC 5 mg Sb5+/kg/dia intermitente</p> <p>C- LC 20 mg Sb5+/kg/dia contínuo</p> <p>D- LC 20 mg Sb5+/kg/dia intermitente</p>

### APÊNDICE 3 - VARIÁVEL DE DESFECHO E EXPOSIÇÃO

O desfecho esperado é a toxicidade coclear, na qual é configurada como:

- Alteração a partir de 25 dB em uma única frequência nas audiometrias convencional e de altas frequências (ASHA 1994).
- Alteração acima de 10 dB em pelo menos duas frequências adjacentes nas audiometrias convencional e de altas frequências (ASHA 1994).
- Ausência de altas frequências quando previamente presentes (ASHA 1994).
- Ausência de Emissões Otoacústicas quando previamente presente;
- Redução da amplitude das EOA em relação ao exame de base (Aquino et al 2008).
- Queixa de zumbido e/ou perda auditiva durante ou até três meses após o fim do tratamento com Antimoniato de Meglumina.

As variáveis de Exposição são:

- Uso das diferentes doses de antimoniato de Meglumina no tratamento da LTA, como citado a seguir:

Forma Cutânea

A - 20 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia IM por 20 dias contínuos.

B - 20 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia IM intermitente em 2 séries de 10 dias intercaladas com 10 dias de intervalo.

C - 5 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia IM por 30 dias contínuos.

D - 5 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia IM intermitente em 3 séries de 10 dias intercaladas com 10 dias de intervalo.

## 8 - .ANEXOS

### ANEXO 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

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

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

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

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

NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_

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

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



Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

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

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (VigiLeish) do IPEC, Fiocruz, uma dose baixa de antimoniato de meglumina (5 mg por quilograma de peso por dia) tem se revelado eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA. Os pacientes com a forma cutânea são tratados por 30 dias. Os pacientes com forma mucosa são tratados continuamente, por um mínimo de 30 dias, preferencialmente sem interrupção, até a cicatrização das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento. Pacientes idosos ou com outras doenças associadas são tratados com doses baixas em séries de 10 dias com intervalos de 10 dias sem medicação. Pacientes que apresentem contra-indicação para receber o tratamento por via intramuscular ou que apresentem sinais de intoxicação durante o tratamento, poderão ser tratados com uma ou duas aplicações de antimoniato de meglumina diretamente na lesão de pele.

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

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

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

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

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar que a indicação do seu tratamento para forma cutânea de LTA, com antimoniato de meglumina por via intramuscular, seja feita por sorteio para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 20 dias contínuos; 2) dose alta em 2 séries de 10 dias; 3) dose baixa por 30 dias contínuos; 4) dose baixa em 3 séries de 10 dias. Caso haja alguma contra-indicação para você receber qualquer desses esquemas ou intolerância com necessidade de interromper um esquema iniciado, o tratamento será realizado com uma ou duas aplicações da medicação, com um intervalo de duas semanas, diretamente na lesão de pele. Em caso de forma mucosa você poderá ser sorteado para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 30 dias; 2) dose baixa diariamente até a cura. Caso haja alguma intolerância com necessidade de interromper um dos esquemas iniciado, o tratamento será realizado com dose baixa em séries de 10 dias com intervalos de descanso, seguidamente até a cura. Os médicos que irão avaliar o seu tratamento não saberão qual o esquema utilizado e você não saberá se estará tratando com dose alta ou baixa, para não serem influenciados no julgamento.

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

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

negativas. Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença. Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, mesmo fora do seu agendamento, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valet Rosalino ou Dra. Maria Inês Pimentel nos telefones acima. Caso você apresente qualquer problema que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

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

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

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

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

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

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

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

---

Nome paciente:

---

Data

---

Nome médico:

---

Data

**ANEXO 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(SISTEMATIZAÇÃO)**

**INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS –  
FIOCRUZ**

**COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH**

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

**TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9609                    / FAX (0xx21) 3865-9541**

**NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO  
ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ**

**NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_**

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

na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

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

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença dentro do nariz ou na garganta? que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? quais as melhores formas de tratamento? que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

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

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

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

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

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

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

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

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para a Dra Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, Dra. Mariza Salgueiro ou Dr. Armando de Oliveira Schubach nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

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

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

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

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

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com a LTA, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: um a quatro testes cutâneos (injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a aproximadamente três colheres de sopa), exame de saliva (coletada com um tipo de cotonete), radiografia dos pulmões e da face (se necessário complementada por tomografia computadorizada); exames da audição e do equilíbrio (se necessários); exames fonoaudiológicos para testar motricidade oral, fala e deglutição (se necessários); exame odontológico (se necessário); acompanhamento fonoaudiológico (se necessário); avaliação nutricional e dietética (se necessário); e eletrocardiograma.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Formas de ressarcimento:**

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

**Benefícios esperados:**

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

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

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

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

---

Nome paciente:

---

Data

---

Nome médico:

---

Data

---

Nome testemunha<sup>1</sup>:

---

Data

---

<sup>1</sup> Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

---

Nome testemunha<sup>2</sup>:

---

Data

