

Andrêza Batista Cheloni Vieira

MANIFESTAÇÕES OTOTÓXICAS ASSOCIADAS AO USO DE
TERAPIA ANTI-RETROVIRAL
NA INFECÇÃO PELO HIV

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Belo Horizonte
2006

Andrêza Batista Cheloni Vieira

MANIFESTAÇÕES OTOTÓXICAS ASSOCIADAS AO USO DE
TERAPIA ANTI-RETROVIRAL
NA INFECÇÃO PELO HIV

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre

Orientadora: Denise Utsch Gonçalves

Co-orientador: Dirceu Bartolomeu Greco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Belo Horizonte
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Ronaldo Tadeu Pena

VICE-REITORA: Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitoria de Pós-graduação

PRÓ-REITOR: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitoria de Pesquisa

PRÓ-REITOR: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Centro de Pós-graduação

COORDENADOR: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

SUB-COORDENADOR: João Lúcio dos Santos Jr.

Departamento de Clínica Médica

CHEFE: Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical

COORDENADOR: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

SUB-COORDENADOR: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

COLEGIADO:

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Prof. José Roberto Lambertucci

*A minha mãe, Maria de Lourdes, aos meus irmãos, Norma Lucí e Gustavo, ao meu
namorado, Anderson, pelo amor com que me ajudaram nas dificuldades e
compreenderam minhas ausências durante o período de realização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

A Profa. Denise Utsch Gonçalves, querida professora, por acreditar em minhas potencialidades acadêmicas, desde a graduação, e pelo carinho, paciência e dedicação com que me orientou e incentivou durante esse percurso: a você, minha eterna gratidão e admiração;

Ao Prof. Dirceu Bartolomeu Greco, pelo grande apoio na coleta de dados, pelo carinho, disposição e valiosa co-orientação;

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, pela confiança e pela oportunidade de desenvolver este trabalho;

A todos os membros do serviço CRT-DIP que contribuíram com a realização deste trabalho, principalmente a psicóloga e membro do Núcleo de Pesquisas do CRT-DIP, Patrícia Ribeiro, pela consideração e dedicação para que este trabalho se tornasse possível;

A equipe do SAME, especialmente a Maria Helena, pelo auxílio na revisão dos prontuários;

Aos pacientes que participaram do estudo, pela compreensão e disponibilidade;

A diretoria do Hospital São Geraldo, por permitir a realização das entrevistas e exames;

A aluna de iniciação científica, Márcia Teófilo Miliane, pela ajuda na formação do banco de dados;

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos.

RESUMO

Manifestações otoneurológicas em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm sido associadas à terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), com frequência em torno de 20%. O presente estudo, realizado entre julho de 2005 e julho de 2006, correlacionou alterações otoneurológicas e HAART. Avaliaram-se 779 prontuários de pacientes infectados pelo HIV acompanhados no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP/UFMG-PBH) para selecionar os pacientes que estavam em uso de HAART e que não estavam em uso dessa medicação que participariam desse estudo. Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos e estar em acompanhamento e tratamento regulares. Os critérios de exclusão foram: mudança de serviço de atendimento; ausência de dados referentes ao perfil imunológico, pacientes clinicamente instáveis e/ou internados. Selecionaram-se 162(57%) pacientes em uso de HAART (grupo de estudo) e 122(43%) que não estavam em uso de HAART (grupo controle). Aos selecionados para participar, foi enviada carta-convite solicitando que se comunicassem com os pesquisadores caso estivessem com tontura, zumbido, hipoacusia ou otalgia. Em relação aos resultados, os grupos foram semelhantes em relação ao sexo; idade média foi de 41,8 anos para o grupo em uso de HAART e 34,7 anos para o grupo que não estava em uso de HAART ($P=0,00$). O tempo médio de confirmação sorológica foi de 80,3 meses para o grupo em uso de HAART e 39,3 meses para o grupo que não estava em uso ($P=0,00$); contagem de linfócitos CD4+ foi semelhante entre os grupos ($P=0,60$, $OR=0,86$, $IC=0,52-1,43$); carga viral foi menor no grupo em uso de HAART ($P=0,00$, $OR=0,12$, $IC=0,06-0,25$). Em relação à resposta dos pacientes quanto a ter queixa otoneurológica, das 284 cartas enviadas, registraram-se 21(7,4%) respostas afirmativas, sendo 14 (8,6%) do grupo que usava HAART e sete (5,8%) do grupo que não usava ($p=0,48$). Considerando os 21 pacientes com queixas, hipoacusia foi a mais importante, predominando no grupo em uso de HAART, com diferença clinicamente significativa entre os grupos ($P=0,07$). Quanto à definição do diagnóstico otoneurológico, 18 pacientes foram submetidos a avaliação clínica e exames especializados. Em relação aos diagnósticos definidos, perda auditiva induzida por ruído foi observada de forma semelhante nos dois grupos; cerume foi mais freqüente no grupo não tratado com HAART; três casos de perda auditiva neurossensorial idiopática e dois de otosclerose foram observados no grupo em uso de HAART. Verificou-se que perda auditiva irreversível e relacionada a doença otológica foi mais freqüente no grupo em uso de HAART ($P=0,05$). Correlacionando os achados otoneurológicos com os esquemas de HAART utilizados, de 39, os associados com manifestações otoneurológicas foram: 1) didanosina + lamivudina + lopinavir/r; 2) zidovudina+ lamivudina +efavirenz; 3) zidovudina+ lamivudina + nevirapina; 4) estavudina + lamivudina + lopinavir/r; 5) didanosina + zidovudina + nelfinavir. O risco de ototoxicidade associada ao tratamento com anti-retrovirais parece ser real, porém menor do que o relatado em estudos descritivos.

Palavras-chave: perda auditiva, tontura, zumbido, infecções por HIV, Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Epidemiologia.....	2
2.2. Anatomia do sistema auditivo e vestibular.....	3
2.2.1 Sistema Auditivo.....	3
2.2.2 Sistema vestibular.....	5
2.3 Fisiologia do sistema auditivo e vestibular.....	6
2.3.1 Sistema Auditivo.....	6
2.3.2 Sistema vestibular.....	8
2.4 Avaliação audiológica e otoneurológica.....	9
2.4.1 Avaliação audiológica	10
2.4.1.1 Audiometria.....	10
2.4.1.2 Imitanciometria.....	11
2.4.1.3 Grau e tipo de perda auditiva.....	12
2.4.2 Avaliação otoneurológica	15
2.5 Sinais e sintomas otoneurológicos associados à infecção pelo HIV.....	18
2.5.1 Perda auditiva condutiva.....	18
2.5.2 Perda auditiva neurossensorial.....	19
2.6 Doenças otoneurológicas associadas à infecção pelo HIV.....	20
2.6.1 Infecção oportunista.....	20
2.6.1.1 Tuberculose, criptococose e toxoplasmose.....	20
2.6.1.2 Citomegalovírus.....	20
2.6.1.3 Sífilis otológica.....	20
2.6.1.4 <i>Pneumocistis jirovecii</i>	21
2.6.1.5 Pneumonia.....	21
2.6.2 Ação direta do HIV.....	21
2.6.3 Ototoxicidade.....	22
2.7 História natural da infecção pelo HIV.....	24
2.8 Terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART).....	25
2.8.1 Efeitos colaterais das drogas anti-retrovirais.....	26

2.8.1.1 Efeitos colaterais dos inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN).....	29
2.8.1.2 Efeitos colaterais dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN).....	29
2.8.1.3 Efeitos colaterais dos inibidores da protease (IP).....	29
2.8.2 HAART e sistema cocleovestibular.....	30
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34
4 METODOLOGIA.....	35
4.1 Desenho e local do estudo.....	35
4.2 População estudada.....	35
4.2.1 Amostragem.....	35
4.2.2 Seleção e captação dos pacientes.....	36
4.2.3 Critérios de inclusão.....	37
4.2.4 Critérios de exclusão.....	37
4.3 Conferência do endereço e do envio das cartas-convite.....	37
4.4 Comitês de Ética em Pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido.....	37
4.5 Coleta dos dados.....	38
4.5.1 Revisão dos prontuários.....	40
4.5.2 Entrevista.....	40
4.5.3 Avaliação do paciente.....	41
4.5.3.1 Avaliação Otorrinolaringológica e exames complementares.....	41
4.5.3.2 Audiometria e imitanciometria.....	42
4.5.3.3 Avaliação otoneurológica.....	42
4.5.3.3.1 Avaliação do equilíbrio estático e dinâmico.....	42
4.6 Definição das variáveis.....	42
4.6.1 Variável de exposição.....	42
4.6.2 Variável de desfecho.....	42
4.6.2.2 Definição de efeitos colaterais.....	43
4.6.2.3 Possíveis fatores de confusão.....	43
4.6.2.4 Avaliação otorrinolaringológica.....	43

4.6.2.5 Avaliação audiológica.....	43
4.6.2.6 Avaliação otoneurológica.....	44
4.7 Registro dos dados e análise estatística.....	44
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Revisão dos prontuários.....	45
5.2 Dados epidemiológicos.....	46
5.3 Tempo de confirmação sorológica.....	48
5.4 Perfil imunológico.....	49
5.4.1 Contagem de CD4+.....	49
5.4.2 Carga viral.....	50
5.5 Queixas otoneurológicas.....	50
5.5.1 Prontuários médicos.....	50
5.6 Entrevista.....	52
5.7 Avaliação dos pacientes com queixas otoneurológicas.....	54
5.7.1 Comparação entre busca por prontuários e por carta-convite.....	54
5.7.2 Perdas.....	54
5.7.3 Doenças otológicas.....	55
5.7.4 Início após a confirmação sorológica da infecção pelo HIV.....	56
5.7.5 Esquemas terapêuticos e doenças otológicas.....	57
5.8 Outros efeitos colaterais da HAART.....	57
5.9 HAART e perda auditiva neurosensorial.....	58
6 DISCUSSÃO.....	59
6.1 Amostra populacional.....	59
6.2 Características epidemiológicas.....	59
6.3 Perfil imunológico.....	60
6.3.1 Contagem de CD4+ e carga viral.....	60
6.4 Manifestações otoneurológicas na infecção por HIV.....	61
6.4.1 Análise crítica.....	62
6.5 Doenças otoneurológicas.....	64
6.5.1 Otosclerose.....	65
6.5.2 Perda auditiva neurosensorial (PANS).....	66
6.5.3 Grau de perda auditiva.....	67
6.6 Esquemas terapêuticos.....	68

6.7 Outros efeitos adversos da HAART.....	69
6.8 Limitações no estudo.....	69
7 CONCLUSÃO.....	71
8 PROPOSIÇÕES.....	72
9 SUMMARY.....	73
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
11 ANEXOS.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC - Lamivudina

ABC - Abacavir

AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

APV - Amprenavir

ASHA - *American Speech-Language Association*

ATP- Adenosina-trifosfato

ATV - Atazanavir

AZT -Zidovudina

CCE - Células ciliadas externas

CCI - Células ciliadas internas

CDC - *Centers for Disease Control*

CEP - Código de endereçamento postal

CEP - SMSA/PBH - Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte

CMV - Citomegalovírus

COEP-UFMG - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

CTR-DIP - Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias

d4T - Estavudina

dBNA - Decibéis – nível de audição

ddC - Zalcitabina

ddl - Didanosina

DLV - Delavirdina

DNA - Ácido desoxirribonucléico

EFV - Efavirenz

FDA - *Food and Drug Administration*

HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy* (terapia anti-retroviral altamente ativa)

HIV - *Human immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência humana)

Hz - Hertz

IAPAC - *International Association of Physicians in AIDS Care*

IDV - Indinavir
IC – Intervalo de confiança
IP - Inibidor de protease
IRF - Índice de reconhecimento de fala
ITRN - Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN - Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LDF - Limiar de detecção de fala
LILACS - Literatura Latino Americana de Ciências da Saúde
LPV/r - Lopinavir/r
LRF - Limiar de reconhecimento de fala
MEDLINE - *Medical Literature, Analysis and Retrieval System on line*
mg/d - Miligramas/dia
mmH₂O - milímetros de água
mV – Micro volts
NFV - Nelfinavir
NVP - Nevirapina
OR – *odds-ratio* (razão de chances)
P – Probabilidade de significância
PAIR - Perda Auditiva Induzida por ruído
PANS -Perda auditiva neurossensorial
PBH – Prefeitura de Belo Horizonte
RNA - Ácido ribonucléico
RTV - Ritonavir
RVO - Reflexo vestibulo-ocular
SAME - Serviço de Arquivamento Médico e Estatística
SNC - Sistema nervoso central
SQV - Saquinavir
TDF - Tenofovir
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais
Y - gama

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho esquemático da orelha externa, média e interna e seus componentes.....	3
Figura 2 – Desenho esquemático da orelha média e seus componentes.....	4
Figura 3 – Desenho esquemático do labirinto ósseo e seus componentes.....	4
Figura 4 – Desenho esquemático labirinto membranoso seus componentes.....	5
Figura 5 – Desenho esquemático do órgão de Corti.....	5
Figura 6 – Desenho esquemático dos possíveis tipos de timpanogramas.....	11
Figura 7 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo condutivo.....	13
Figura 8 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo neurosensorial.....	14
Figura 9 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo misto.....	14
Figura 10 – Fluxograma do estudo.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tipo de perda auditiva, local acometido e características audiológicas possíveis de serem encontradas na audiometria tonal liminar.....	13
Quadro 2 - Diferenciação entre nistagmo espontâneo de origem central e periférica.....	17
Quadro 3 - Estadiamento clínico da Infecção pelo HIV segundo critérios do <i>Centers for Disease Control (CDC)</i> – 1993.....	25
Quadro 4 - Possíveis efeitos adversos comuns e tóxicos dos medicamentos anti-retrovirais disponíveis no Brasil.....	28
Quadro 5 – Descrição de esquema terapêutico, tipo e grau de perda auditiva e diagnóstico otoneurológico dos cinco casos iniciados após confirmação sorológica da infecção por HIV. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição comparativa de 284 pacientes infectados pelo HIV, tratados e não tratados com anti-retrovirais em relação ao sexo. Belo Horizonte, CTR-DIP, 2005-2006.....	46
Gráfico 2 - Distribuição comparativa de 284 indivíduos, divididos nos grupos infectados pelo HIV tratados e não tratados com anti-retrovirais, de acordo com a faixa etária. Belo Horizonte, CTR-DIP 2005 – 2006.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição por frequência das causas de exclusão de 495 prontuários do estudo. Belo Horizonte, CTR-DIP, 2005-2006.....	45
Tabela 2 - Distribuição comparativa por frequência de 162 pacientes infectados pelo HIV tratados e 122 não tratados com anti-retrovirais em relação ao gênero e idade. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	47
Tabela 3 - Distribuição comparativa de 235 pacientes infectados pelo HIV, divididos nos grupos tratados e não-tratados com anti-retrovirais, de acordo com o tempo de confirmação sorológica. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	49
Tabela 4 - Distribuição da contagem de linfócitos CD4+ entre os 284 pacientes infectados pelo HIV tratados e não tratados com anti-retrovirais incluídos no estudo. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	49
Tabela 5 - Distribuição comparativa da carga viral de 267 pacientes infectados pelo HIV com e sem tratamento com anti-retrovirais em relação à carga viral. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	50
Tabela 6 - Distribuição comparativa de 284 prontuários médicos incluídos e 495 excluídos no estudo em relação ao registro de queixa otoneurológica. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	51
Tabela 7 - Distribuição comparativa de 162 pacientes infectados pelo HIV em tratamento anti-retroviral e 122 sem tratamento em relação ao tipo de queixa otoneurológica registrada nos prontuários médicos. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.	51
Tabela 8 - Distribuição comparativa de 14 pacientes infectados pelo HIV tratados com anti-retroviral e 7 não tratados que foram avaliados por entrevista quanto à queixa otoneurológica. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006. N=284.....	52

Tabela 9 – Freqüência e prevalência dos esquemas terapêuticos utilizados pelos 162 pacientes do grupo de estudo. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006....	53
Tabela 10 – Distribuição por freqüência dos seis esquemas terapêuticos que se associaram às queixas otoneurológicas. N=86. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.	54
Tabela 11 – Distribuição comparativa dos 12 pacientes infectados pelo HIV tratados com anti-retroviral e 6 pacientes sem tratamento em relação ao diagnóstico otoneurológico. N= 284. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	55
Tabela 12 – Correlação entre os anti-retrovirais utilizados por 162 pacientes infectados pelo HIV tratados com HAART e cinco casos de perda auditiva neurossensorial observados no estudo. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.....	58