

OTOTOXICIDADE

INTRODUÇÃO

Ototoxicidade é definida como dano aos sistemas coclear e/ou vestibular resultante de exposição a substâncias químicas. Médicos e, em especial, otorrinolaringologistas devem conhecer este assunto, de maneira que possam identificar uma perda auditiva ou sintoma vestibular como sendo consequência direta do uso de uma droga ototóxica. Tal informação é importante para:

- Possível eliminação ou atenuação de efeitos tóxicos auditivos e/ou vestibulares em pacientes submetidos a terapêutica com drogas ototóxicas, através da substituição de drogas ou mesmo da diminuição de drogas utilizadas.
- Cuidado redobrado em tratamentos futuros, principalmente de pacientes que já foram submetidos a tratamento com drogas ototóxicas.
- Implicações médico-legais.
- Poder identificar uma causa para os sintomas de um paciente, podendo alterar a terapia.

Há uma grande variedade de drogas ototóxicas, no mínimo 130, segundo Seligmann. Dentre elas as mais comuns são: antibióticos aminoglicosídeos, salicilatos, quinino, agentes antineoplásicos e diuréticos de alça.

É importante notar que a grande maioria das ototoxicidades é temporária, e não causam distúrbios por longos períodos.

As substâncias tóxicas geralmente exercem sua ação predominante em uma das porções da orelha interna, mas podem agir em mais de um local.

Os três principais sítios de ação são as células ciliadas na cóclea, o vestíbulo e a estria vascular.

CÉLULAS CILIADAS	VESTÍBULO	ESTRIA VASCULAR
di-hidroestreptomicina, kanamicina, neomicina, amicacina, netilmicina, cisplatina e salicilatos	Estreptomicina, gentamicina e sisomicina	Diuréticos de alça, salicilatos e cisplatina

Não se sabe quantas pessoas apresentam sintomas causados pela ototoxicidade. A FDA não tem como requisito para determinação da segurança de novos medicamentos a avaliação da orelha interna. Assim, a ototoxicidade de novos medicamentos só é detectada quando uma quantidade suficiente de pessoas, para estabelecer a relação entre os sintomas e a droga, já foi acometida.

FATORES DE RISCO

O papel dos fatores de risco não é claro e há controversas.

Acredita-se que os principais fatores de risco são:

- Função renal alterada;
- Dose cumulativa;
- Dosagem sérica;
- Exposição ao ruído;
- Perda auditiva neurossensorial ou zumbido prévio;
- Desnutrição;
- Mau estado geral;
- Idade (geralmente extremos)
- Vertigem ou desequilíbrio;
- Administração concomitante de mais de um ototóxico.

DROGAS OTOTÓXICAS

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos estão entre as drogas cuja ototoxicidade é mais conhecida. São antibióticos de atividade bactericida contra Gram negativos (G-). Entre os diversos aminoglicosídeos, os mais frequentemente utilizados em nosso meio são:

- Estreptomicina: primeiro aminoglicosídeo utilizado clinicamente. Hoje em dia, está praticamente restrito ao tratamento da tuberculose. É predominantemente vestibulotóxico.
- Di-hidroestreptomicina: alta toxicidade coclear.
- Neomicina: restrita ao uso tópico. Não devendo ser administrada por via sistêmica devido à alta cocleotoxicidade e nefrotoxicidade.
- Kanamicina: abandonada devido a cocleotoxicidade.
- Amicacina: cocleotóxica.
- Gentamicina: maior espectro e menor resistência. Predominantemente vestibulotóxica.

Sua administração pode ser:

- parenteral (IM ou EV) - principalmente para infecções profundas, pois somente 3% da droga é absorvida por via oral;
- tópica;
- intratimpânica - usado por alguns autores no tratamento da doença de Ménière;
- intratecal - aumenta a probabilidade de haver ototoxicidade.

Recentemente, vários autores têm ministrado dose única diária de aminoglicosídeos e observaram eficácia semelhante às formas convencionais de administração de múltiplas doses diárias. A nefrotoxicidade, cocleotoxicidade e vestibulotoxicidade parecem reduzidas quando realizada apenas uma dose diária da medicação. O novo método é considerado seguro, barato e fácil de se monitorar. (Deamer, 1996).

Farmacocinética e Fisiopatologia.

É importante ressaltar que tais drogas praticamente não são metabolizadas e são excretadas quase que exclusivamente pelo rim. A concentração na urina pode alcançar níveis até 10 vezes maiores que no soro. Assim, prejuízo na função renal reduz a taxa de excreção e pode levar um acúmulo de aminoglicosídeo no sangue e tecidos, suficiente para causar ototoxicidade. Dessa maneira, a dosagem de tais drogas deve ser ajustada de acordo com a função renal de cada paciente.

Deve-se lembrar também que os aminoglicosídeos ultrapassam a barreira placentária e resultam em nível sérico fetal de 30 a 50% do nível sérico materno, representando risco de danos vestibulares e cocleares, além de outras mal formações congênitas (fissuras palatinas, mal formações esqueléticas, defeitos oculares, anormalidades do sistema cardiovascular, genitourinário e gastrointestinal).

A atração entre os grupos nitrogenados com carga positiva dos aminoglicosídeos e os grupos de fosfolípídeos ácidos da membrana com carga negativa é responsável pelo transporte de aminoglicosídeos para dentro da célula. Esse processo é dependente de energia e inibido por bloqueadores metabólicos. Dentro das células os aminoglicosídeos interferem com reações intracelulares (síntese de DNA, RNA e proteínas, metabolismo energético, transporte de íons, síntese e degradação de prostaglandinas)

A concentração de aminoglicosídeos na orelha interna, durante muitos anos, era correlacionada com a sua ototoxicidade. Novos estudos mostram que seus níveis nos fluidos e tecidos da orelha interna não se correlacionam com o grau de toxicidade e sugerem que a toxicidade seletiva não pode ser explicada pela penetração seletiva da droga. A causa da seletividade da toxicidade entre a cóclea e o vestíbulo é desconhecida.

-Toxicidade Coclear: As alterações celulares envolvidas na cocleotoxicidade dos aminoglicosídeos estão bem estudadas e encontram boa aceitação na literatura. O dano celular começa no giro basal da cóclea. Com a continuidade da exposição, o dano progride para o ápice da cóclea. A progressão do acometimento segue a seguinte ordem: a camada mais interna de células ciliadas externas é a mais susceptível, seguida pela camada média e então pela mais externa. Somente depois que a maioria das células ciliadas externas foram destruídas é que ocorrem transformações na única camada de células ciliadas internas. Este dano inicial corresponde à perda auditiva inicial do quadro, que ocorre nas frequências altas. Com a progressão do processo patológico, outras células podem ser acometidas, como células de sustentação, células da estria vascular e mesmo células nervosas.

Os aminoglicosídeos mais cocleotóxicos são: di-hidroestreptomina, kanamicina, amicacina e neomicina sistêmica.

- Toxicidade Vestibular: no vestíbulo, as células ciliadas também são destruídas pelos aminoglicosídeos, tanto nas cristas ampulares quanto nas máculas do sáculo e utrículo. As células ciliadas tipo I são mais sensíveis a danos do que as células ciliadas tipo II. Alguns autores acreditam que possa haver danos adicionais na membrana otoconial e estruturas otolíticas (a estreptomina diminui o número de otólitos no sáculo e utrículo).

Os aminoglicosídeos com predominância vestibulotóxica são: estreptomina e gentamicina.

Manifestações clínicas

Em relação às alterações cocleares, usualmente o primeiro sintoma é zumbido (geralmente de alta frequência e contínuo), porém o efeito ototóxico pode ocorrer na ausência dele. A perda auditiva inicia-se nas frequências altas, podendo progredir e envolver frequências mais baixas. Seres humanos podem detectar frequências até 16.000 Hz, mas a maioria dos audiômetros testa a audição até 8.000 Hz. Pelo fato de a maioria dos pacientes só apresentarem queixa quando a perda auditiva já é em torno de 30dB, e em frequências relativamente baixas (3000-4000 Hz), a detecção precoce de ototoxicidade pode ser uma tarefa difícil. As alterações auditivas induzidas por aminoglicosídeos presentes após duas ou três semanas do término da terapia, são provavelmente definitivas.

A vestibulotoxicidade dos aminoglicosídeos se manifesta clinicamente com vertigem (algumas vezes posicional), alterações do equilíbrio, náuseas e vômitos. Com o aumento da gravidade, pode existir a queixa de osciloscopia (sensação de objetos pulando ao redor do corpo) desencadeada ao movimento da cabeça, andar ou viajar de carro. É causado pela perda do reflexo vestibulo-coclear.

Muitos dos doentes que recebem aminoglicosídeos são graves e permanecem hospitalizados e restritos ao leito por muito tempo. Somente quando o paciente se levanta é que os primeiros sintomas vestibulares aparecem. Com o tempo, na maioria dos pacientes, o defeito é compensado através dos sistemas visual e proprioceptivo.

Monitorização dos aminoglicosídeos

O pico sérico é usualmente medido em tempo arbitrário, dentro de 30 minutos após a infusão endovenosa ou dentro de 60 minutos após a injeção intramuscular, e o vale é dosado 15 minutos antes da administração da próxima dose. Não há dados que indicam que um pico elevado esporádico resulte em toxicidade coclear.

Existem esquemas propostos para a monitorização:

- Pacientes com função renal normal: dosagem do pico no primeiro ou segundo dia de terapia, do vale dentro de uma semana e após, dosagens do pico e do vale semanalmente;
- Pacientes com função renal alterada, mas estável: dosagem do pico no primeiro ou segundo dia de terapia, do vale e de outro pico dentro de uma semana e de novas dosagens dentro de duas vezes por semana;
- Paciente com função renal alterada e instável: dosagem do pico e do vale no primeiro ou segundo dia de terapia e dosagens diárias enquanto a função renal estiver instável.

Após qualquer ajuste da dose, novas medidas devem ser obtidas em um ou dois dias.

Proteção contra ototoxicidade dos Aminoglicosídeos

Há uma grande variedade de quimioprotetores em estudo:

- quelantes de ferro;
- glutathione (antioxidante)
- fosfomicina;

- fator neurotrófico derivados de células gliais;
- inibidores da óxido nítrico sintase;
- 2-hidroxibenzoato.

ERITROMICINA

A eritromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos. Sua ototoxicidade (predominantemente coclear) é bastante rara e resulta em uma perda auditiva neurossensorial bilateral em todas as frequências. Uma vez que as frequências da fala são inicialmente acometidas, pacientes reconhecem a hipoacusia precocemente, ao contrário do que ocorre com os aminoglicosídeos.

Na grande maioria dos casos a perda é transitória, cessando ao redor do terceiro dia após suspensão da medicação. Zumbido é um sintoma que pode estar presente, enquanto vertigem é rara.

Fatores de risco para ototoxicidade por eritromicina incluem idade avançada, insuficiência renal e hepática.

O mecanismo da ototoxicidade mediada por eritromicina não é conhecido.

Efeitos tóxicos mediados pelos novos macrolídeos (claritromicina, roxitromicina e azitromicina) ainda são objetos de estudos.

VANCOMICINA

É um antibiótico usado clinicamente no tratamento de infecções por *S. aureus* metilcilino resistente e usado oralmente no tratamento de colite pseudomembranosa.

Tanto em estudos clínicos, como em estudos em animais, ainda não ficou clara a ototoxicidade da vancomicina e de seus análogos. A ototoxicidade ocorre quando medicado por via parenteral, já que seu uso via oral não apresenta absorção significativa. A ação ototóxica da vancomicina em si parece ser pequena. Em muitos relatos que mostravam que a vancomicina era ototóxica, havia associação com uso de aminoglicosídeos. Hoje, acredita-se que a vancomicina potencializa o efeito dos aminoglicosídeos. Em quase todos os casos de ototoxicidade atribuídos a vancomicina, os pacientes foram tratados simultaneamente ou previamente à terapia com vancomicina, com outros antibióticos, principalmente aminoglicosídeos.

DIURÉTICOS DE ALÇA

O representante desse grupo mais frequentemente utilizado em nosso meio é o furosemide. É uma droga de excreção renal.

A ototoxicidade é dose-dependente e ocorre por alterações do transporte de íons (principalmente o potássio) na estria vascular da cóclea, levando a diminuição do potencial endococlear. A incidência de ototoxicidade em pacientes recebendo furosemide é de 6,4%. A perda auditiva costuma ser transitória e totalmente reversível.

Estudos demonstram que existe interação bioquímica entre diuréticos de alça e aminoglicosídeos no que se refere a efeitos tóxicos. Postula-se que os diuréticos promovam entrada de aminoglicosídeos no ouvido interno, aumentando seu potencial ototóxico. Se um diurético de alça é dado antes do aminoglicosídeo não há aumento da cocleotóxicidade, porém se o aminoglicosídeo é dado antes do diurético de alça, as drogas agem sinergicamente.

Existem relatos de casos de perda auditiva transitória e permanente, associada ao uso de ácido etacrínico.

SALICILATOS

O ácido acetil salicílico é uma das medicações mais utilizadas na prática clínica. Sua ototoxicidade é limitada à cóclea e se manifesta como perda auditiva neurosensorial bilateral, simétrica, em todas as frequências e zumbido. A perda é proporcional ao nível sérico da droga e pode ser leve a moderada (20- 40 dB).

Na maioria dos casos, a reversão completa ocorre entre 2 a 3 dias após suspensão da droga. Existem relatos de perdas permanentes.

Não se sabe exatamente a fisiopatologia da ototoxicidade, mas acredita-se que esteja relacionada à diminuição do fluxo sanguíneo ou alterações funcionais das células ciliadas externas.

DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

Os agentes ototóxicos são:

- Compostos de platina:
 - Primeira geração: cisplatina => cocleotóxicidade permanente.
 - Segunda geração: carboplatina => mínima cocleotóxicidade, sua dose é limitada devido a imunossupressão que causa.
- Nitrogênio mostarda: cocleotóxicidade
- 6-amino-nicotinamida: toxicidade neurológica e coclear, esta irreversível e cumulativa.
- Vicristina: casos raros
- Alfa-difluorometilornitina: ototoxicidade dose dependente transitória ou permanente.
- Diclorometrotrexate: toxicidade cocleoveastibular permanente.
- Lonidamina: questionável toxicidade reversível.

O agente mais usado e mais ototóxico é a cisplatina.

Cisplatina

A cisplatina é um potente agente quimioterápico largamente utilizado no tratamento das mais variadas neoplasias.

Efeitos colaterais comuns incluem nefro e ototoxicidade. A incidência de perda auditiva em pacientes tratados com cisplatina varia muito nos vários estudos realizados,

entre 9 e 91% dos casos. A perda é caracteristicamente bilateral e simétrica, acometendo inicialmente altas frequências. Apesar da reversão do quadro ser possível, há grande chance da perda auditiva ser permanente. A ototoxicidade é mais severa em crianças e é provavelmente aumentada por irradiação prévia ou concomitante.

A ototoxicidade induzida pela cisplatina manifesta-se histopatologicamente como destruição de células ciliadas externas mais intensa no giro basal da cóclea. Pode haver acometimento de células ciliadas internas, da estria vascular e de células do gânglio espiral. Está relacionada mais fortemente com a dose de cada ciclo individualmente do que com a dose total do tratamento. Os efeitos são provavelmente associados com a concentração de platina na orelha interna e com alterações da atividade enzimática. Alguns estudos em animais demonstram que os efeitos tóxicos aumentam quando a cisplatina é administrada em conjunto com diuréticos de alça e aminoglicosídeos.

Embora a nefrotoxicidade seja minimizada pela hidratação, esta não tem efeito sobre a ototoxicidade.

PREPARAÇÕES TÓPICAS

Preparações otológicas tópicas são comumente utilizadas para o tratamento de otorrêa após inserção de tubo de ventilação e de otite média crônica com perfuração timpânica. Nestes casos, as medicações aplicadas no CAE podem entrar em contato com a janela redonda e atingir a orelha interna.

Na literatura médica existem poucos casos comprovados de ototoxicidade por preparações otológicas tópicas. Os dois únicos agentes com evidências de cocleo ou vestibulotoxicidade em humanos foram a gentamicina e neomicina.

A otorrêa dificulta a penetração das medicações tópicas na janela redonda e a mucosa doente da orelha média apresenta capacidade de absorção diminuída, assim uma medicação aplicada na orelha média não necessariamente alcança orelha interna. Dessa forma, pacientes sem doença de orelha média são mais sensíveis a ototoxicidade.

O fato dos processos supurativos causarem por si só efeitos tóxicos na orelha interna dificulta a correlação das gotas auriculares com perdas auditivas

As preparações tópicas usualmente utilizadas apresentam vários tipos de substâncias nas suas combinações, tais como: ácidos, solventes, anestésicos, antibióticos e antifúngicos.

Solventes

O propilenoglicol é um solvente usado em muitas preparações. Alguns autores acreditam que em altas concentrações ele provoca resposta inflamatória da orelha média, outros relatam a diminuição do potencial microfônico coclear. Todos concordam que as gotas otológicas não devem conter propilenoglicol em grande quantidade.

Corticosteróides

Geralmente é utilizado a hidrocortizona, cujo efeito ototóxico é discutível.

Antifúngicos

Provocam alterações auditivas. Parece que o uso de clotrimazol e miconazol é mais seguro que o uso nistatina e violeta de genciana.

Antibióticos

Alguns dos antibióticos usados em soluções tópicas são:

- Polimixinas B e E: tóxicas as células cocleares. Particularmente eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*. Não foi reportado perda auditiva na concentração de 1 mg/ml, mas pode ocorrer degeneração de células do órgão de corte nas concentrações de 2 a 25 mg/ml.
- Clorfenicol: causa ototoxicidade em animais, mas não há provas em humanos.
- Gentamicina e estreptomina: têm efeito predominantemente vestibulotóxicos.
- Ciprofloxacina: é efetiva contra a maioria dos patógenos e não possui ototoxicidade, mesmo em pacientes com otite média crônica.
- Mitomicina: inibe a proliferação de fibroblastos e da matriz extracelular e age como um quimioterápico por quebrar as moléculas de guanina e adenosina do DNA, inibindo assim a síntese do RNA e, portanto a síntese protéica. Segundo Seilesh e cols, a mitomicina tópica pode ser usada em orelha média em baixas concentrações.
- Neomicina: existem relatos de possível ototoxicidade apenas quando utilizado em pacientes com perfuração da membrana timpânica.
- Gentamicina e Tobramicina: disponíveis em solução oftálmica, e frequentemente são utilizados na orelha, porém não possuem liberação da FDA para esse fim.

Alguns cuidados devem ser tomados na utilização das gotas auriculares: a dose deve ser a menor possível e por tempo curto, interromper tratamento uma vez obtido a cura da infecção, evitar na perfuração traumática e evitar nos pacientes com fatores de risco para ototoxicidade. Quando possível, o antibiótico tópico não deverá conter potencial ototóxico, ou seja, deverá ser uma quinolona.

Se a membrana estiver íntegra não há contra-indicação para o uso de agentes tópicos.

Em casos especiais, como em pacientes com doença de Ménière incapacitante, pode-se tentar ablação vestibular química com uso de gentamicina tópica através de um tubo de ventilação ou injeção transtimpânica. A vantagem é que somente uma orelha é tratada e as desvantagens incluem perda auditiva e risco de complicação da orelha média.

MONITORIZAÇÃO DE PACIENTES EM USO DE DROGAS OTOTÓXICAS

Monitorar as funções auditiva e vestibular de todos os pacientes que estejam recebendo drogas ototóxicas é impraticável. Decidir em quem e quando a avaliação deve ser realizada é um desafio. Não existe uma regra bem determinada que solucione essas questões. Há apenas alguns tipos de pacientes, que são considerados como de alto risco para ototoxicidade, em quem seria aconselhável realizar testes para avaliação de ototoxicidade:

- Paciente com alteração de função renal.
- Paciente que vai receber altas doses de drogas ototóxicas e/ou por tempo prolongado (mais de 14 dias).
- Paciente com perda auditiva neurossensorial ou disfunção vestibular prévias, principalmente se for resultante de drogas ototóxicas.
- Extremos da idade (neonatos e maiores de 65 anos).

- Paciente recebendo combinação de drogas ototóxicas, especialmente aminoglicosídeos e diuréticos de alça.
- Pacientes que apresentarem sintomas auditivos ou vestibulares no uso de drogas ototóxicas.
- Paciente com mal estado geral, desnutrição.
- Recém nascido de alto risco: baixo peso, septicemia, meningite, hiperbilirrubinemia, hipotensão, permanência em incubadora, apnéia, desequilíbrio hidroeletrólítico, insuficiência renal.
- Combinação de droga com ruído.
- Tendência familiar

Testes Audiológicos

Idealmente, os testes deveriam ser realizados uma vez antes da administração da droga e então semanalmente ou a cada 15 dias até 3 meses após o término do tratamento. Não existem protocolos padronizados.

- Audiometria convencional: testa frequências entre 250 e 8000Hz. É essencial para pesquisa de percepção da fala. As frequências maiores que são afetadas inicialmente na maioria dos casos, não são testadas.
- Audiometria de alta frequência: não deve ser usada para excluir o teste convencional, nem ser interpretada isoladamente.
- Emissões Otoacústicas (EOA): não há dados suficientes para avaliar a eficácia das EOA para monitorizar a ototoxicidade.
- Monitorização Pediátrica: inclui audiometria de tronco cerebral e audiometria comportamental.

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A AGENTES OTOTÓXICOS

Um assunto que vem ganhando importância em otorrinolaringologia é a perda auditiva ocupacional. Frequentemente este termo é encarado como sinônimo de perda auditiva induzida por ruído (PAIR). Contudo o ruído não é o único elemento no ambiente de trabalho que pode causar perdas auditivas.

Diversos agentes químicos ototóxicos podem ser encontrados nos ambientes de trabalho. Dependendo das características da exposição, produtos químicos como solventes e metais podem causar uma perda auditiva, também alterações vestibulares, independente da presença ou ausência de ruído.

Como exemplos de produtos químicos ototóxicos muito utilizados em indústrias são os solventes (dissulfeto de carbono, tolueno, estireno e tricloroetileno).

A associação entre a exposição ocupacional a solventes e alterações auditivas ainda é pouco estudada. É frequente a presença de ruído em ambientes de trabalho onde ocorre exposição a solventes. Por isso as alterações auditivas encontradas são, na maioria das vezes, atribuídas ao ruído, sem maiores cuidados na investigação de outros fatores. Além disso, o teste auditivo usado em programas de conservação auditiva, a audiometria tonal, não permite a determinação da etiologia de uma alteração auditiva. A configuração

audiométrica de casos de ototoxicidade e de casos de PAIR pode ser idêntica. Ambos caracterizam-se por aumento dos limiars em frequências agudas.

A importância do estudo da ototoxicidade no ambiente de trabalho reside nos seguintes fatores:

- Implementação de programas de conservação da audição mesmo em local onde o ruído não seja muito importante.
- Investigar possível ação sinérgica entre ruído e produtos ototóxicos na perda auditiva.
- Avaliar o tipo de exposição a substâncias químicas ototóxicas de modo a promover prevenção adequada.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Brummett RE. Ototoxicity of vancomycin and analogues. In Otolaryngologic Clinics of North America. 1993; 26(5), p.821-828.
- 2) Campbell KCM, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. In Otolaryngologic Clinics of North America. 1993; 26(5), p.903-914
- 3) Garcia VO, Asenjo VP. Are some ear drops ototoxic or potentially ototoxic? Acta Otolaryngol. 2001; 121:565-568.
- 4) Seilesh C. Babu, Kartush Jack M., Patni A. Otologic Effects of Topical Mitomycin C: Phase I – Evaluation of Ototoxicity. Otolaryngology & Neurotology. 2005; 26: 140-144.
- 5) Boettcher, F.A., Salvi, R.J. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. American Journal of Otolaryngology. 1991, 12:33-47.
- 6) The Otolaryngologic Clinics of North America. 1993, October.
- 7) Annals of the New York Academy of Sciences. 1999, November.
- 8) Tratado de ORL da SBORL, vol 2, 148-167.
- 9) Miniti A, Bento RF, Butugan O. Cap. 14 – Doenças do ouvido interno. In Miniti A, Bento RF, Butugan O. Otorinolaringologia Clínica e Cirúrgica. 2000.
- 10) Seminário dos Residentes ORL HCFMUSP 2004.

Graziela Andreotti de Souza Queiroz
R1- ORL HC 2005