

Inês Souto Ribeiro

Ototoxicidade Induzida por Fármacos: Uma Revisão da Base de Dados de Farmacovigilância

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês Souto Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2009009202, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de Setembro de 2014.

(Inês Souto Ribeiro)

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que fizeram desta etapa inesquecível e uma das melhores da minha vida:

À minha família, por ser o meu pilar.

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, por toda a ajuda.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela minha formação.

Ao Carlos e aos amigos mais especiais que tornaram tudo isto possível.

OBRIGADA!

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
OUVIDO HUMANO	6
PERDA DE AUDIÇÃO	6
FÁRMACOS OTOTÓXICOS	8
Aminoglicosídeos	8
Cisplatina	12
Diuréticos da Ansa	17
FARMACOVIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA	19
Revisão da Base de Dados da Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro	20
CONCLUSÃO	21
BIBLIOGRAFIA	23

ABREVIATURAS

ABR	Audiometria do Tronco Encefálico
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AE	Ácido Etacrínico
AG	Aminoglicosídeo
BHL	Barreira Hematolabiríntica
CC	Célula Ciliada
CCE	Célula Ciliada Externa
CCI	Célula Ciliada Interna
COMT	Catecol O-Metiltransferase
DA	Diuréticos da Ansa
EOA	Emissões Otoacústicas
ERO	Espécie Reativa de Oxigénio
FA	Frequência Alta
FDA	United States Food and Drug Administration
GST	Glutathione S-Transferase
HFA	Audiometria de Alta Frequência (<i>High-Frequency Audiometry</i>)
HMG	Proteínas de Alta Mobilidade (<i>High Mobility Group Proteins</i>)
ILC	<i>Inhaled Lipid Cisplatin</i>
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
NAC	N-Acetilcisteína
NE	Notificação Espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Potencial Endolinfático
PTA	Audiómetro de Tom Puro (<i>Pure-tone Audiometry</i>)
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
SCO	Sistema de Classificação de Ototoxicidade
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
T _{1/2}	Tempo de semi-vida
TB	Tuberculose
TMPT	Tiopurina Metiltransferase
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância

RESUMO

A ototoxicidade é uma das principais causas de perda de audição e caracteriza-se pelo dano dos sistemas coclear e/ou vestibular, resultante da exposição a substâncias químicas.

De entre os medicamentos responsáveis por lesões ototóxicas destacam-se os AG, agentes antitumorais com platina (ex: cisplatina) e os DA. Devido aos seus mecanismos de ototoxicidade, as lesões causadas pelos DA são geralmente reversíveis, ao contrário da perda de audição induzida pelos outros dois tipos de medicamentos.

Em Portugal, tal como no resto do mundo, este tipo de RAM é subnotificada, devido ao facto da maioria da perda de audição ocorrer em FA, o que não interfere tão significativamente com a comunicação, não sendo, muitas vezes, notada pelo próprio doente. No entanto, este tipo de perda de audição, além de poder evoluir para níveis mais graves, pode comprometer o desenvolvimento neurocognitivo e comportamento psicossocial, principalmente, das crianças.

É essencial uma tomada de consciência deste problema, tanto por parte dos profissionais de saúde como da população em geral. É também fundamental melhorar, em qualidade e quantidade, as NE, com o objetivo de se poder tirar conclusões mais reais acerca da dimensão e benefício-risco da associação entre a perda de audição e o uso de determinados medicamentos.

Palavras-chave: ototoxicidade, aminoglicosídeos, cisplatina, diuréticos da ansa, farmacovigilância, notificação espontânea.

ABSTRACT

Ototoxicity is considered a major cause of hearing loss and it is characterized by damage to the cochlear and/or vestibular systems, which results from the exposure to chemicals.

Among the drugs responsible for ototoxic lesions, highlight aminoglycoside antibiotics, antitumoral platinum-agents (ex: cisplatin) and loop diuretics. Due to their ototoxicity mechanisms, the damage caused by loop diuretics, different from aminoglycosides and cisplatin, is usually reversible.

In Portugal, as worldwide, this adverse drug reaction is underreported. The majority of hearing loss occurs at high frequencies, which does not significantly interfere with speech communication, therefore this is usually not notice by the patients. However, high frequencies hearing loss could evolve to more severe forms and it could affect neurocognitive development and psychosocial behaviour of children.

It is crucial to both health professionals and people in general, to be aware of this problem. It is also fundamental to improve the quality and quantity of spontaneous reporting in order to take more real conclusions about the dimension and risk-benefit of the association between hearing loss and the use of some medications.

Keywords: ototoxicity, aminoglycosides, cisplatin, loop diuretics, pharmacovigilance, spontaneous reporting.

INTRODUÇÃO

Alguns medicamentos, denominados ototóxicos, provocam lesões no ouvido interno, resultando em deficiência auditiva e/ou problemas no equilíbrio.⁽¹⁾

Esta monografia incide nos danos auditivos induzidos pela toma de medicamentos. De entre os medicamentos que podem causar ototoxicidade, destacam-se os agentes usados no tratamento de infeções graves, como os aminoglicosídeos (AG) usados em regimes de tratamento da tuberculose (TB), os agentes usados no tratamento do cancro, como a cisplatina e os agentes usados no tratamento de doenças cardíacas, como os diuréticos. Estes medicamentos podem causar danos reversíveis ou permanentes nas células ciliadas (CC) do ouvido interno.⁽²⁾

A perda de audição é um problema de saúde pública, uma vez que é uma das maiores causas de incapacidade humana do mundo e, com o envelhecimento da população mundial, é esperado que aumente ainda mais no futuro.⁽²⁾ A ototoxicidade, um dos motivos de perda de audição, é uma reação adversa a medicamentos (RAM) pouco reportada. Por isto, esta é uma questão que merece especial atenção.

Desta forma, proponho-me com este trabalho a explorar os mecanismos de ototoxicidade dos três medicamentos ototóxicos referidos anteriormente e analisar os agentes que possam conferir proteção contra a ototoxicidade dos mesmos. Proponho-me ainda a fazer uma pequena revisão da base de dados da Unidade Regional de Farmacovigilância (URF) do Centro.

OUVIDO HUMANO

O ouvido humano é constituído por três partes distintas.

O ouvido externo inclui o pavilhão auricular, o canal auditivo e o tímpano. O som viaja por baixo do canal auditivo, atingido o tímpano e fazendo-o vibrar.

O ouvido médio inclui os ossículos (cadeia de três pequenos ossos). Estes estão conectados com o tímpano num dos terminais e com a janela oval no outro terminal. As vibrações provenientes do tímpano fazem os ossículos vibrar também, o que causa o movimento do fluido no ouvido interno.^(2, 3)

O ouvido interno ou labirinto inclui o órgão auditivo, a cóclea, e os órgãos vestibulares, o utrículo, o sáculo e os canais semicirculares. Encontram-se também dois fluidos – a perilinfa e a endolinfa. A perilinfa é o fluido presente no espaço entre a parede interna do labirinto ósseo e a superfície externa do labirinto membranoso. É um fluido rico em sódio e cálcio, mas pobre em potássio. A endolinfa, pelo contrário, é um fluido rico em potássio e pobre em sódio e cálcio e circula no labirinto membranoso. Este último é cerca de 80 mV mais positivo que a perilinfa, originando o potencial endolinfático (PE), essencial para a função primária do ouvido interno, providenciando a energia necessária para a mecanotransdução.⁽⁴⁾

A mecanotransdução é o processo através do qual as CC sensitivas convertem as vibrações criadas no fluido do ouvido interno, devido aos movimentos da cabeça ou do som, em sinais elétricos. Sinais elétricos estes que são posteriormente transmitidos aos núcleos coclear e vestibular no tronco cerebral, através do nervo vestibulococlear.⁽⁴⁾

PERDA DE AUDIÇÃO

A perda de audição é um importante problema de saúde pública com grande impacto económico e social. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em fevereiro de 2014 que 360 milhões de pessoas a nível mundial sofrem de perda auditiva incapacitante – 328 milhões de adultos e 32 milhões de crianças – e cerca de 2/3 reside em países com baixos rendimentos.^(2, 5) O Sul e Este da Ásia e a África Subsaariana têm os valores mais altos desta deficiência tanto nos adultos como crianças. Na Europa, 50% dos adultos com mais de 65 anos de idade sofre com este problema.^(2, 6)

De acordo com o relatório científico internacional “Evaluation of the Social and Economic Costs of Hearing Impairment”, de SHIELD, a perda de audição não tratada custa à Europa 213 mil milhões de euros por ano.^(2, 7) No entanto, a população não está alerta para a magnitude deste problema e esta condição não tem recebido a devida atenção pela sociedade, principalmente nos países com baixos e médios rendimentos.⁽²⁾

A deficiência auditiva pode ocorrer em todas as idades, desde os recém-nascidos aos idosos.⁽⁶⁾ A perda auditiva no adulto pode conduzir a um conjunto de transtornos psicossociais, tendo em conta que a deterioração da sensibilidade auditiva e as dificuldades associadas à compreensão do discurso afetam o convívio do indivíduo em sociedade. Na criança, as consequências da privação sensorial podem ser ainda mais devastadoras, uma vez que o desenvolvimento da linguagem oral depende do canal sensorial auditivo. Assim, a deficiência auditiva é considerada severamente incapacitante, podendo ocasionar atraso no desenvolvimento da fala, dificuldades escolares e distúrbios sociais e emocionais.⁽¹⁾ Nos países em desenvolvimento, as crianças raramente recebem qualquer escolaridade e os adultos têm uma taxa de desemprego significativamente mais elevado.⁽⁵⁾

Há dois tipos de perda de audição. A perda de audição condutiva ocorre quando o som não é conduzido eficientemente através do ouvido externo para o tímpano e ossículos, causando redução no nível de som ou na capacidade para ouvir sons fracos. Esta pode ser corrigida clínica ou cirurgicamente. A perda de audição neurosensorial ocorre quando há danos no ouvido interno ou na via nervosa. É mais complicada que a anterior porque, por um lado, causa dificuldade em ouvir sons fracos mesmo quando o discurso é alto o suficiente e, por outro, não pode ser clinicamente tratado.⁽²⁾

Há uma grande quantidade de fatores envolvidos na deficiência auditiva, mas as suas principais causas são: infeções durante a infância (ex: meningite), otite média crónica, exposição a barulho excessivo ou prolongado, lesões da cabeça e pescoço, anormalidade e infeções congénitas, problemas perinatais, deficiências nutricionais (ex: deficiência em iodo), desordens genéticas e envelhecimento.⁽²⁾ Entre as condições que originam desordens auditivas adquiridas, encontra-se o uso de substâncias ototóxicas, que têm capacidade de produzir perturbações transitórias ou definitivas das funções auditiva e vestibular.⁽¹⁾

O diagnóstico é ainda uma barreira para esta deficiência, porque este continua insuficiente, devido à falta de consciência da população em geral, à falta de sistemas de saúde compreensivos e à escassez de recursos nas sociedades menos desenvolvidas. O diagnóstico é essencial para evitar mais danos e fornecer terapias adequadas.⁽²⁾ Nos recém-nascidos e bebés, os métodos de diagnóstico mais comuns são emissões otoacústicas (EOA) e audiometria do tronco encefálico (ABR). Nas crianças (>4 anos) e adultos, os métodos são audiometria tonal, EOA, ABR e eletrococleografia.⁽²⁾ EOA têm sido usadas para monitorizar tratamentos com fármacos ototóxicos, pois demonstram ser um teste sensível no diagnóstico das lesões das células ciliadas externas (CCE).⁽²⁾

Muita investigação tem sido feita, com o objetivo de encontrar substâncias que reduzam a ototoxicidade. Algumas estão já no mercado e outras ainda se encontram em

ensaios clínicos: tiosulfato de sódio, ácido alfa lipóico, n-acetilcisteína (NAC), ginkgo biloba, vitaminas e minerais (vitaminas A, C, E e Mg, respetivamente), salicilatos, esteróides, inibidores do TNF- α e agentes anti-apoptóticos.⁽²⁾

FÁRMACOS OTOTÓXICOS

Aminoglicosídeos

➤ Utilização e mecanismo de ação

Os AG são produtos naturais ou derivados semissintéticos dos actinomicetos do solo (grupo de bactérias gram+). Todos eles apresentam um núcleo central de hexose (anel aminociclitol) ligado, através de ligações glicosídicas, a grupos amino e hidroxilo.⁽⁸⁾ A estreptomicina foi o primeiro AG, sendo descoberta em 1944 por Selman Waksman, como um fármaco de sucesso contra a TB.⁽⁹⁾

Nas últimas décadas, a utilização destes antibióticos tem vindo a decrescer por diversas razões, como a introdução no mercado de outros medicamentos de largo espectro de ação e a incidência de graves efeitos adversos.⁽⁸⁾ No entanto, hoje em dia, continuam ainda em grande utilização, sendo indicados como fármacos de primeira linha no tratamento de doentes com sepsis, infeções oportunistas por *Pseudomonas* em doentes com fibrose cística e no tratamento de segunda linha da TB.^(8, 9) Apesar de serem frequentemente prescritos em países industrializados, é nos países em desenvolvimento que são mais utilizados, devido aos reduzidos custos de produção, eficácia contra um amplo espectro de infeções, fraca incidência de reações alérgicas e a facilidade de acesso aos mesmos, que ocorre muitas vezes sem prescrição médica.⁽⁹⁾

A United States Food and Drug Administration (FDA), aprovou nove AG para uso clínico: gentamicina, tobramicina, amicacina, estreptomicina, neomicina, canamicina, paromicina, netilmicina e espectinomicina.⁽⁸⁾ Em Portugal, estão autorizados oito: amicacina, neomicina, estreptomicina, gentamicina, netilmicina, tobramicina, isepamicina e dibecacina.⁽¹⁰⁾

O mecanismo de ação terapêutica dos AG prende-se com a ligação à subunidade ribossomal 30S dos procariotas, provocando má leitura do mRNA, interrupção da síntese proteica, consequentemente, acumulação de proteínas disfuncionais, stress celular oxidativo, e por último morte da bactéria.^(8, 9) Embora os seus alvos terapêuticos sejam na sua maioria células procarióticas, estes também interagem por vezes com ribossomas de mamíferos, podendo ser utilizados na terapia de desordens genéticas: estes provocam supressão do codão de terminação, restaurando a síntese de proteínas funcionais, ainda que em pequenas proporções, suficientes para aliviar alguns sintomas associados a estas desordens genéticas.⁽⁹⁾

Contudo, é também devido à interação com os ribossomas eucariotas, que os AG provocam as suas RAMs. As principais são ao nível do rim (nefrotoxicidade), dos órgãos vestibulares e auditivos (ototoxicidade) e da junção neuromuscular.⁽⁸⁾ A nefrotoxicidade ocorre em cerca de 1/5 dos doentes tratados com AG, devido à acumulação dos mesmos nos túbulos proximais, mas é recuperável depois da descontinuação do tratamento.⁽⁹⁾ Por outro lado, a ototoxicidade pode iniciar-se apenas depois de finalizar o tratamento, é normalmente neurosensorial e irreversível, e divide-se em cocleotoxicidade e vestibulotoxicidade.⁽⁹⁾

➤ Ototoxicidade dos aminoglicosídeos

A incidência da ototoxicidade por AG depende de diversos fatores, tais como a duração do tratamento, as doses administradas, a população estudada, os métodos de diagnóstico de audição e a definição de “perda de audição”.⁽⁹⁾ No tratamento de infeções agudas (duração 5-7 dias), 20% dos doentes desenvolvem perda de audição e 15% problemas no equilíbrio.⁽⁸⁾ No entanto, de acordo com o estudo de FAUSTI et. al., utilizando procedimentos para medir frequências altas (FA), a incidência de perda de audição foi de 47%.⁽¹¹⁾ No tratamento de fibrose cística, em que são administradas doses repetidas de fármaco durante vários meses, cerca de 17% dos doentes desenvolve ototoxicidade e, utilizando procedimentos para medir FA, esta percentagem aumenta para 21%.⁽⁸⁾ Nos casos de TB, a incidência na fase inicial é cerca de 3,2%, contudo, no tratamento prolongado, praticamente todos os doentes desenvolvem esta RAM.⁽⁸⁾

Há alguns fatores de risco que tornam os indivíduos mais suscetíveis à perda de audição induzida pelos AG, como a dieta e estado nutricional (hipoalbuminémia e anemia), a idade (idosos e crianças), a concentração do fármaco, a frequência de administração e a duração do tratamento, o co-tratamento com outros fármacos (ex: ácido etacrínico (AE)), a exposição a barulhos intensos e a predisposição genética – mutação no A1555G da subunidade 12S do RNA ribossomal. Esta mutação não provoca envolvimento vestibular, mas está associada a um aumento significativo da suscetibilidade à perda de audição, podendo um doente portador desta mutação desenvolver ototoxicidade após uma única administração de AG.^(8, 9)

➤ Mecanismo de Ototoxicidade

O primeiro alvo dos AG cocleotóxicos são as CCE, observando-se uma perda progressiva das mesmas desde a base da cóclea até ao topo. As células ciliadas internas (CCI) são mais resistentes e normalmente só são afetadas depois de todas as CCE terem

sido destruídas. Este mecanismo reforça a tão observada perda inicial de audição das FA, seguida lentamente pela perda das frequências mais baixas. Outros locais do ouvido interno podem também ser atingidos, tais como a estria vascular, células do gânglio espiral, células de suporte e o epitélio sensorial da cóclea. Quanto aos danos vestibulares, estes devem-se à perda das CC do tipo 1 e 2 na crista ampular, podendo também ser observados danos no epitélio sensorial do utrículo e do sáculo.^(8, 9)

Os AG entram no ouvido interno e penetram praticamente todas as células da cóclea, incluindo até mesmo aquelas que não são danificadas por eles, o que sugere que não há uma relação direta entre a captação celular dos AG e a morte celular.⁽⁹⁾

Estes antibacterianos são mais dificilmente eliminados do ouvido interno do que do plasma, o que se pode explicar com base na *clearance* do ouvido, que é bifásica: o tempo de semi-vida ($T_{1/2}$) da segunda fase pode estender-se até 30 dias. Isto provoca uma acumulação destes fármacos ao longo do tempo, sendo esta uma das principais razões da sua toxicidade.⁽⁹⁾

A formação de espécies reativas de oxigénio (EROs) é considerado o principal mecanismo de morte celular causada por AG, sendo esta hipótese suportada pela demonstração de que os antioxidantes podem proteger contra a perda de audição induzida por AG.⁽⁸⁾ As moléculas de AG quelam um ião metálico para gerar complexos de metais quelatados. Estes complexos são redox ativos, gerando EROs. Estes agentes oxidados têm a capacidade de destruir biomoléculas próximas, alterando o equilíbrio da célula e causando danos no ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos e proteínas. Tudo isto pode levar à ativação de mecanismos de morte celular, como apoptose e necrose.⁽¹²⁾ LEITNER et. al. atribuiu, pelo menos, uma parte da ototoxicidade dos AG à inibição dos canais de potássio, induzida pela depleção dos fosfoinosítídeos.⁽¹³⁾ Paralelamente à ativação dos mecanismos de morte celular (apoptose e necrose), os AG inibem também os mecanismos de sobrevivência celular (ex: sinalização PI 3-cinase/Akt).⁽⁸⁾ WRZESNIOK et. al. examinou o efeito da netilmicina, da estreptomicina e da canamicina na melanogénese, numa cultura normal de melanócitos humanos (HEMa-LP) e afirmou que a toxicidade dos AG pode dever-se também à sua habilidade de formar complexos com a melanina, levando à acumulação dos antibióticos no ouvido interno.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

➤ Proteção contra a ototoxicidade dos aminoglicosídeos

Os agentes desenvolvidos para proteção dos efeitos ototóxicos podem atuar tanto nos mecanismos de proteção celular como na inibição dos mecanismos de morte celular.⁽⁹⁾ Atualmente, a terapia antioxidante é o tipo de tratamento mais aceite. A Vitamina E, apesar

de ter sido demonstrada a sua eficácia num estudo com cobaias, clinicamente não conferiu proteção estatisticamente significativa.⁽⁹⁾ A Aspirina[®] demonstrou eficácia contra a perda auditiva induzida pela gentamicina num ensaio clínico aleatorizado, duplamente-cego, controlado por placebo, onde reduziu a ototoxicidade em 75% dos doentes. Contudo, as suas complicações gastrointestinais tornam o seu uso limitado.⁽⁹⁾ Dois estudos com NAC demonstraram uma significativa redução da incidência de perda de audição em doentes em hemodiálise, não tendo sido reportados efeitos secundários nem interferência na eficácia terapêutica dos AG.^(17, 18) Num dos estudos (tratamento com gentamicina), 60% dos doentes do grupo controlo desenvolveu ototoxicidade, contra apenas 25% dos doentes do grupo a tomar NAC.⁽¹⁷⁾ No outro estudo (tratamento com amicacina e vancomicina), 70% dos doentes do grupo controlo desenvolveram ototoxicidade, contra apenas 3% dos doentes do grupo a tomar NAC.⁽¹⁸⁾ Os doentes em hemodiálise representam um grupo de risco (risco de cerca de 60-70%) para o desenvolvimento de ototoxicidade devido à utilização frequente de AG visto que apresentam maior suscetibilidade a infeções vasculares e sepsis, às alterações ao nível da farmacocinética dos fármacos que levam à acumulação de AG (90% dos AG são excretados pelos rins) e aos níveis mais elevados de stress oxidativo aos quais estes doentes se encontram sujeitos. Assim sendo, a terapêutica com NAC poderá beneficiar mais os doentes em hemodiálise do que a população em geral.⁽¹⁷⁾

O SkQRI previne a hiperprodução de EROs devido a uma ação antioxidante direta, induz mecanismos sinalizadores de proteção e está também associado à função excretora do rim.⁽¹⁹⁾ Um estudo comparou a deficiência auditiva no tratamento apenas com gentamicina e no tratamento com gentamicina associada ao SkQRI. Com gentamicina em monoterapia, a deficiência auditiva ocorreu em 17,6%; 25%; 33,3% e 27,3% dos animais no 1º, 4º, 7º e 14º dia, respetivamente. Com a associação de gentamicina e SkQRI, foi observada uma melhoria nos efeitos ototóxicos do antibiótico (0%; 6,2% e 14,3% no 1º, 4º e 14º dia, respetivamente), havendo uma diminuição da velocidade e grau de desenvolvimento dos prejuízos auditivos provocados pela gentamicina.⁽¹⁹⁾

Não só através de agentes otoprotetores, mas também com outro tipo de intervenções se pode minimizar o risco de ototoxicidade induzido pelos AG, nomeadamente, a administração de uma única dose diária de AG, duração da terapia o mais curta possível e a avaliação frequente da função renal, de forma a evitar aumento das concentrações plasmáticas de AG.⁽²⁰⁾ CASTAGNOLA et. al. propôs que o tratamento com amicacina num regime de uma única toma diária, de dose mais elevada, poderia ser menos tóxico do que múltiplas doses diárias mais baixas, mesmo que a quantidade total fosse a mesma.⁽²⁰⁾ Esta hipótese foi confirmada por duas meta-análises, que demonstraram que uma

dose única diária mais elevada tem maior ou igual efetividade, mas menor toxicidade.^(21, 22) De acordo com esta evidência, CHEN et. al. concordou com a utilização deste novo regime terapêutico em futuros estudos de ototoxicidade, no entanto, defende que a toxicidade continua a ser um problema em crianças sujeitas a exposições prolongadas aos AG, independentemente do regime de tratamento.⁽²³⁾

Há evidências de que outros AG possam apresentar menos efeitos secundários. A apramicina é um AG que demonstra uma dissociação entre as suas atividades bacteriana e mitocondrial, devido à apresentação de uma estrutura única. Um estudo demonstrou que a perda de audição induzida pela apramicina *in vivo*, em comparação com a gentamicina, desenvolveu-se de uma forma muito mais gradual e somente com altas concentrações do fármaco e levou a uma perda de CC muito menor.⁽²⁴⁾ Assim sendo, a apramicina foi identificada como tendo grande interesse clínico, visto ser o único AG com estas propriedades.⁽²⁴⁾

Cisplatina

➤ Utilização e mecanismo de ação

A cisplatina foi sintetizada em 1845 por Peyrone, mas apenas passados 70 anos, Barnett Rosenberg descobriu a sua aplicação biológica como agente antitumoral.⁽⁹⁾ Esta é utilizada no tratamento de cancros da cabeça, pescoço, pulmão, cervicais, ovários, testículos e gastrointestinais, bem como no tratamento de gliomas malignos e cancros metásticos – melanoma metástico, mesotelioma, próstata e peito.⁽⁹⁾

Este antitumoral deve a sua ação terapêutica às ligações covalentes com o ADN nuclear, formando aductos e, conseqüentemente, ligações inter e intracadeias. As proteínas de alta mobilidade (HMG) ligam-se ao ADN, formando um complexo ternário cisplatina-ADN-HMGBI, que pode bloquear os fatores de transcrição, inibindo, por um lado, tanto a transcrição como a replicação e, por outro, ativando a apoptose.⁽⁹⁾

➤ Ototoxicidade da cisplatina

A terapêutica com cisplatina origina diversas RAMs, principalmente nefrotoxicidade (acumulação nos rins, afetando 1/3 dos doentes), ototoxicidade (afetando apenas a cóclea), neurotoxicidade, trombocitopenia, leucopenia, anorexia, náusea e vômitos. A perda de audição é geralmente bilateral, começando por atingir primeiro as FA e só com tratamentos prolongados, as frequências mais baixas, podendo os sintomas persistir mesmo após terminar o medicamento.⁽⁹⁾ As taxas de ocorrência de ototoxicidade podem variar entre os

26 e os 90%.⁽²⁵⁾ Estas variações podem dever-se à heterogeneidade das populações em estudo, às diferenças nos protocolos de tratamento e à utilização de diferentes sistemas de classificação da ototoxicidade (SCO).⁽²⁵⁾ Alguns estudos relatam taxas de incidência de ototoxicidade que podem mesmo chegar aos 90-100%, como é o caso do estudo de BENEDETTI et. al., realizado num regime com elevadas doses de cisplatina.⁽²⁶⁾ Em crianças, a taxa de incidência varia entre os 22 e os 70%.⁽²⁷⁾

Os SCO têm sido propostos para diversos âmbitos: classificar a gravidade da perda de audição, identificar mudanças precoces na sensibilidade auditiva, correlacionar classificações de perda de audição com resultados funcionais e notificar ototoxicidade como um evento adverso em ensaios clínicos oncológicos. Os mais utilizados para a perda de audição induzida pela cisplatina são os critérios de Brock, a escala de Chang e a escala da International Society of Paediatric Oncology (SIOP).^(27, 28) As escalas estão normalmente divididas em 5 graus: 0,1,2,3 e 4, sendo que o 0 significa que não há complicações e o 4 que se está perante complicações graves.⁽²⁸⁾ A escala de Chang foi desenvolvida como uma modificação à escala de Brock, permitindo detetar graus mais ligeiros de perda de audição e pode ser melhor correlacionada com as recomendações clínicas. Chang dividiu os graus com base em audiómetros de tom puro (PTA)⁽²⁷⁾ e subdividiu os graus 1 e 2 em 1a, 1b, 2a e 2b, para uma melhor distinção da importância clínica da ototoxicidade.⁽²⁸⁾ A escala da SIOP mantém os habituais 5 níveis de gravidade, mas é muito sensível à perda auditiva de FA.⁽²⁸⁾ Um estudo comparou as escalas de Chang e SIOP em 379 doentes com meduloblastoma de médio e alto risco. A taxa de prevalência de perda de audição, segundo a escala de Chang foi de 66% e segundo a escala da SIOP foi de 74%. Houve alguma discordância entre as escalas no que diz respeito à perda auditiva de FA (Grau 0 Chang – 128 doentes; Grau 0 SIOP – 98 doentes, sendo que os restantes 30 estavam classificados como grau 1), verificando-se que as escalas estavam em maior acordo na identificação de perda de audição mais severa (Chang e SIOP – 132 doentes necessitavam de amplificação). Contudo, de uma forma geral, houve um alto grau de concordância entre as escalas, sendo que a escala da SIOP, além de ser mais fácil de usar e compreender, foi mais sensível em detetar pequenos níveis de perda de audição a FA. No entanto, se o objetivo for detetar níveis de ototoxicidade mais graves, considerou-se não haver benefício em usar a escala da SIOP em vez da de Chang. A escala de Chang é mais específica na previsão da necessidade de intervenção clínica (aparelhos auditivos ou sistemas de FM), tornando-a mais útil e relevante.⁽²⁸⁾

Relativamente ao método de deteção da perda de audição por cisplatina, as EOA são consideradas uma ferramenta bastante apropriada, porque são mais eficazes do que o PTA a detetar perda de audição precoce (em FA) e, sendo um teste objetivo, não necessita da

cooperação do doente. No entanto é incapaz de determinar limiares de audição e, portanto, é melhor utilizada quando associada ao PTA.^(29, 30) Um estudo avaliou a audiometria de alta frequência (HFA) na deteção de ototoxicidade em 42 crianças a tratar tumores malignos sólidos com cisplatina entre 1991 e 2008, em Porto Alegre.⁽²⁹⁾ A HFA pode avaliar frequências entre os 9000 e os 20000 Hz, pode avaliar o potencial otoprotetor e pode identificar, numa fase mais precoce, os doentes que beneficiariam de cuidados de forma a evitar estas RAMs.⁽²⁹⁾ O PTA detetou alterações auditivas em 24 doentes (57%), as EOA detetaram em 27 doentes (64%) e a HFA detetou em 36 doentes (86%). O HFA pode ser muito útil na prática clínica para monitorizar casos assintomáticos, que podem progredir para deficiências auditivas graves, antes de um diagnóstico com um dos outros métodos.⁽²⁹⁾

Podem ser identificados como fatores de risco à perda de audição induzida por este composto de platina a dieta e estado nutricional (hipoalbuminémia e anemia), a idade (crianças e idosos), a insuficiência renal, a perda de audição pré-existente, o excesso de barulho, a irradiação craniana, o co-tratamento com outros fármacos (ex: vincristina), a dose cumulativa de cisplatina e a predisposição genética (polimorfismos nos genes que codificam as proteínas GST, TMPT, COMT e mutações no genoma mitocondrial).⁽⁹⁾ Polimorfismo no gene que codifica a proteína GSTPI aumenta a proteção contra a ototoxicidade provocada pela cisplatina, enquanto que no gene que codifica a GSTMI, aumenta a suscetibilidade à perda de audição.⁽³¹⁾ Um estudo em 282 doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, de diferentes localidades na China demonstrou perda de audição mais severa associada à mutação Arg803Lys.⁽³²⁾ KUSHNER et. al. demonstrou que os doentes com neuroblastoma, devido à sua terapêutica, sofrem também de perda de audição mais severa.⁽³³⁾ Outro estudo efetuado em doentes com diferentes tumores, demonstrou que os doentes com hepatoblastoma foram os que sofreram mais com ototoxicidade, e que, em particular, crianças com menos de cinco anos de idade e indivíduos a receber doses cumulativas de cisplatina superiores a 400mg/m² têm um maior risco de vir a desenvolver ototoxicidade induzida por cisplatina.⁽²⁷⁾

Um estudo de EIAMPRAPI et. al., utilizando EOA, em 44 doentes japoneses a fazer tratamento para o cancro da cabeça e pescoço, demonstrou uma taxa de incidência de ototoxicidade de 77%, sendo a idade média dos doentes 59,7 anos e a dose média administrada de 156,1 mg/m².⁽³⁰⁾ Um outro estudo realizado em crianças e adolescentes caucasianos com idade média de 8,4 anos e com doses médias administradas de 420 mg/m², também utilizando EOA, reportou uma taxa de incidência da perda de audição por cisplatina de 81,3%, valor semelhante ao estudo anterior.⁽³⁴⁾ Para além de idades muito inferiores, a dose administrada foi também muito superior neste último estudo. EIAMPRAPI et. al.,

excluindo outros possíveis fatores de risco, referiu que as discrepâncias observadas podiam ser atribuídas a diferenças étnicas, visto que a população japonesa parecia ser mais suscetível a efeitos ototóxicos induzidos pela cisplatina.⁽³⁰⁾

Os danos no ouvido interno originados pela cisplatina são similares aos danos induzidos pelos AG, tanto ao nível das CCE como dos outros órgãos da cóclea, com a exceção de que a cisplatina pode causar também destruição das bainhas de mielina das células do tipo I do gânglio espiral.⁽⁹⁾

Adicionalmente, também tal como os AG, a toxicidade provocada pela cisplatina deve-se à formação de EROs. Esta hipótese é sustentada, por um lado, pela deteção do 4-hidroxinonal e do malondialdeído, indicadores da peroxidação lipídica, na cóclea e pelo papel que a NOX3, isoforma da NADPH oxidase que catalisa a formação de superóxido, desempenha na destruição das CC. Pensa-se que também a xantina oxidase, apesar de ainda não muito estudado, representa um candidato na geração de superóxido, visto haver uma proteção parcial aquando da toma de alopurinol, um inibidor da xantina oxidase.⁽⁹⁾ Um *immunoblot* sugeriu que a cisplatina induzia um aumento geral da S-nitrosilação nas proteínas cocleares, principalmente ao nível do órgão de Corti, da estria vascular e do gânglio espiral, locais estes que são os principais alvos da ototoxicidade da cisplatina, apoiando a hipótese da S-nitrosilação ter um papel na ototoxicidade induzida pela cisplatina.⁽³⁵⁾

➤ Proteção contra a ototoxicidade da cisplatina

Há alguns agentes considerados protetores da ototoxicidade induzida pela cisplatina. Tanto a amifostina como compostos contendo sulfidril são efetivos contra esta toxicidade, mas ambos interferem com a eficácia da cisplatina.⁽⁹⁾ Por outro lado, a cimetidina demonstrou uma excelente proteção contra as alterações auditivas provocadas pela cisplatina em animais, apesar de ainda não haver estudos em humanos.⁽⁹⁾ Os compostos de tiol (tiosulfato de sódio, ácido metiltiobenzóico, D-metionina e L-metionina) são efetivos tanto por se ligarem diretamente à cisplatina, como por atuarem como captadores de radicais livres.⁽³⁶⁾ O tiosulfato de sódio é considerado um bom candidato, sendo administrado através de uma infusão uma vez após cada administração de cisplatina.⁽³⁷⁾ A principal desvantagem destes compostos é a diminuição da eficácia oncológica da cisplatina. Assim sendo, a possibilidade de serem administradas intracoclearmente seria muito benéfico. No entanto, num estudo de WIMMER et. al., a administração do tiosulfato de sódio em porcos da Guiné, não demonstrou benefícios, muito provavelmente devido ao seu elevado peso molecular (248,7Da), o que dificultou a sua difusão através da janela redonda.⁽³⁸⁾ A L-NAC é, neste momento, um dos compostos contendo tiol mais promissores para aplicação humana,

visto que tendo um baixo peso molecular (163,2Da), é um excelente candidato a ser administrado através da janela redonda, com as vantagens de aumentar a sua concentração na cóclea e não haver absorção sistêmica. Num estudo, entre janeiro e novembro de 2008, foi administrado 2% de L-NAC a 11 doentes do sexo masculino que recebiam cisplatina. Após três meses, 2 doentes (18,2%) demonstraram melhoria auditiva no ouvido tratado com L-NAC. Contudo, não foram demonstradas diferenças significativas entre os 2 ouvidos.⁽³⁶⁾ Com concentrações mais elevadas de L-NAC a otoproteção poderia ter sido superior, embora num estudo recente, a infusão de 10% de L-NAC foi associada a queixas de dor no ouvido imediatamente após a injeção.⁽³⁹⁾

NOX3 é uma das principais fontes de EROs na cóclea e, portanto, a entrega transtimpânica de siRNA contra o NOX3, pode possibilitar a proteção contra a ototoxicidade, sem interferir na eficácia terapêutica da cisplatina. Ratos tratados previamente com siRNA demonstraram uma preservação da morfologia das CCE dose-dependente, quando comparados aos ratos a tomar apenas cisplatina.⁽⁴⁰⁾

Alternativamente ao uso de agentes antioxidantes ou antiapoptóticos, CHOU et. al. demonstrou o potencial do uso de *inhaled lipid cisplatin* (ILC) em substituição da cisplatina, em doentes com osteossarcoma recorrente ou progressivo nos pulmões. Apesar de todos os doentes terem sido tratados previamente com regimes contendo cisplatina, não foi observada perda de audição e a maioria dos efeitos secundários foram verificados a nível pulmonar, mas com carácter transitório e reversível. Esta diminuição da ototoxicidade pode ser devida à significativa diminuição dos níveis plasmáticos de cisplatina.⁽⁴¹⁾

Não só a cisplatina, mas também a carboplatina, um agente antitumoral da mesma classe que a cisplatina, provoca efeitos adversos relacionados com a audição. A avaliação da perda de audição em 29 crianças com tumores cerebrais malignos a fazer terapia com platinas (cisplatina, carboplatina ou ambos), expostos a AG durante o tratamento, demonstrou que a maioria dos doentes (62,1%) sofreu alterações na audição e 1/3 foram aconselhados a usar aparelhos auditivos.⁽³⁷⁾ Para além da cisplatina e carboplatina, também os AG podem ter contribuído para a perda de audição observada nestes doentes.⁽³⁷⁾ No entanto, resultados de um outro estudo sugerem que tanto a cisplatina como a carboplatina apresentam um maior risco nesse sentido do que os AG.⁽³⁷⁾

Diuréticos da Ansa

➤ Utilização e mecanismo de ação

Neste grupo incluem-se a furosemida, o AE, a bumetanida, a torasemida, a piretanida, a indacrinona e o ozolinone. São diuréticos potentes, que inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle, embora possam atuar em outros locais de ação. Possuem também efeitos ao nível vascular, como venodilatação e redução da resistência vascular renal.⁽⁴²⁾

Estes fármacos estão indicados no tratamento de edema causado por insuficiência cardíaca, doenças hepáticas ou renais, ou outros tipo de edema mais ligeiros, hipertensão arterial, desordens pulmonares do recém-nascido (displasia broncopulmonar), situações de oligúria, derivadas de casos de insuficiência renal crónica ou aguda e no tratamento urgente de hipercalcémia.⁽⁴²⁾

➤ Ototoxicidade dos diuréticos da ansa

Os principais efeitos adversos destes medicamentos são a nefro e a ototoxicidade; seguidos de sintomas gastrointestinais, vômitos, náuseas, dor abdominal e diarreia, hiperuricemia e hipoglicemia.^(43, 44)

O mecanismo de ototoxicidade dos diuréticos da ansa (DA) difere dos das duas classes de fármacos apresentadas anteriormente. Os DA induzem isquémia e anóxia na estria vascular e aumentam a permeabilidade da barreira hematolabiríntica (BHL), deixando que outros fármacos ototóxicos penetrem na cóclea.⁽⁴³⁾ Pensa-se que induzem o bloqueio seletivo da artéria espiral lateral da cóclea (isquémia epitelial) e o suprimento do fluxo de sangue que alimenta a parede lateral da cóclea (anóxia),⁽⁴³⁾ levando a uma diminuição do PE, o que seria equivalente a um corte de energia no ouvido interno. Aquando da descontinuação do tratamento, há recuperação deste estado e a audição é restaurada. Durante a fase descrita anteriormente, há um aumento da permeabilidade da estria vascular, permitindo que outros fármacos ototóxicos atravessem esta barreira.⁽⁴³⁾ Assim, estes fármacos atingem as CC da cóclea, danificando-as, enquanto que as CC vestibulares se mantêm intactas.⁽⁴³⁾ O facto destas não se encontrarem diretamente expostas à perilinfa, pois estão rodeadas por células de suporte, pode ser uma das explicações para este acontecimento.⁽⁴³⁾

Há algumas evidências do efeito sinérgico entre a furosemida ou o AE combinados com outros fármacos ototóxicos, no que diz respeito à indução de perda de audição. A co-administração de AE e gentamicina numa toma única, aumentou a concentração de

gentamicina na perilinfa equivalente à concentração de fármaco atingida após 14-20 injeções de gentamicina repetidas.⁽⁴³⁾ Dez dias após a co-administração de AE e canamicina em ratos adultos saudáveis, observou-se uma completa perda das CCE e uma perda quase completa das CCI da cóclea.⁽⁴³⁾ Por outro lado, até mesmo uma pequena quantidade de cisplatina pode provocar uma lesão significativa nas CC, quando combinada com furosemida.⁽⁴⁵⁾

Um caso clínico, observado num senhor com 77 anos de idade, demonstrou que a associação de sildenafil com furosemida provocou perda de audição súbita e bilateral, associada a tinitus intermitente. Este já tinha sido exposto anteriormente a altas doses de furosemida, sem desenvolvimento de efeitos secundários.⁽⁴⁶⁾

Há alguns fatores de risco que agravam os efeitos ototóxicos dos DA, entre eles a utilização de doses altas administradas em curtos períodos de tempo, o uso de outros fármacos ototóxicos, patologias de base (insuficiência renal, hepática, cardíaca e alterações do equilíbrio hidroelectrolítico) e ainda a administração a crianças prematuras.⁽⁴⁷⁾ Um tratamento com furosemida em ratos de diferentes idades, demonstrou que ratos com idades entre os 9 e os 10 dias tem a maior percentagem de alterações no PE. Ratos a partir dos 30 dias de idade já não apresentavam alterações significativas na função coclear nem na estria vascular.⁽⁴⁸⁾ Estes resultados têm implicações clínicas nos bebés prematuros, principalmente nos que têm pouco peso, visto que nestes a furosemida tem um T^{1/2} mais prolongado, potencializando os efeitos ototóxicos.⁽⁴⁸⁾

RYBAK et. al. realizou um estudo em chinchilas adultos, comparando diferentes DA através da medição do PE. Cada diurético foi injetado durante cerca de 1 minuto. Com a furosemida, piretanida e bumetanida observou-se uma redução muito rápida do PE depois da sua administração, seguida da rápida recuperação do ouvido interno. Tanto a redução do PE como a recuperação foram dose-dependentes. Por outro lado, com o AE, a redução do PE ocorreu mais gradualmente, tal como a recuperação. Com a MK-199 [(-)indacrinona], a redução foi dose-dependente, mas apenas ocorreu para doses superiores a 50mg/Kg. O MK-197 [(+)indacrinona] e o ozolinone não demonstraram alterações significativas no PE, mesmo com as doses mais altas.⁽⁴⁹⁾ Estes últimos provavelmente refletem a fraca interação com a estria vascular ou, no caso do ozolinone, a baixa toxicidade pode dever-se tanto ao uso da mistura racémica como ao uso de doses demasiado baixas.⁽⁴⁹⁾

Alguns estudos demonstram que o pré-tratamento com ácidos orgânicos reduzem os efeitos ototóxicos da furosemida. No entanto, isto não ocorre com o AE, o que sugere que a ototoxicidade da furosemida e dos fármacos “furosemida-like” (piretanida e bumetanida) é mediada por mecanismos que envolvem ácidos orgânicos na cóclea.⁽⁴⁹⁾

MERIWETHER et. al. afirma que a perda de audição induzida por AE é rara em doentes que recebam doses *standard* deste fármaco e que tenham a função renal normal.⁽⁵⁰⁾ Na maioria dos casos descritos de ototoxicidade por AE, os doentes sofrem de doença renal.⁽⁴⁴⁾ SCHNEIDER e BECKER reportaram 5 casos de ototoxicidade por AE, em que todos os doentes tinham doença renal crónica.⁽⁵¹⁾

FARMACOVIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA

Uma vez no mercado, os medicamentos deixam o ambiente seguro e protegido dos ensaios clínicos, nos quais a maior parte deles foram apenas testados para um curto período de segurança e eficácia num número limitado de indivíduos (excluindo crianças, grávidas e idosos). Portanto, é primordial monitorizar a sua efetividade e segurança em condições reais. A experiência vem demonstrado que uma grande parte dos eventos adversos, interações e fatores de risco surgem apenas anos após o lançamento do medicamento no mercado.⁽⁵²⁾

De forma a prevenir e reduzir o perigo para os doentes, mecanismos de avaliação e monitorização da segurança dos medicamentos, no dia-a-dia, são vitais. Objetivos estes que só podem ser atingidos com um sistema de farmacovigilância bem organizado.⁽⁵²⁾

Segundo a OMS, farmacovigilância é a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos.⁽⁵³⁾

O Programa de Vigilância Internacional de Fármacos da OMS foi iniciado em 1968. Inicialmente, com um pequeno grupo de países associados (países com sistemas de notificação de RAMs nacionais bem estabelecidos). Esta rede tem-se vindo a expandir desde então a quantos mais países no mundo quanto os que desenvolvem sistemas nacionais de farmacovigilância (SNF) e, em outubro de 2013, 117 países estavam a participar neste programa. Tudo isto é coordenado pela OMS e o seu centro colaborador em Uppsala (Suécia), que é responsável por manter a base de dados global de RAMs: Vigibase.⁽⁵⁴⁾ A Vigibase contém mais de 8 milhões de relatórios de segurança individuais de suspeita de RAMs. Contudo, é de notar que o sucesso deste programa é inteiramente dependente das contribuições dos SNF.⁽⁵⁵⁾

Os SNF são responsáveis por satisfazer os requisitos para a farmacovigilância de todos os fármacos. Estes são centros para a arte e ciência da monitorização e análise de RAMs, usando a informação analisada para o benefício do doente.⁽⁵⁶⁾

Estes centros coletam a informação das RAMs de maneiras diferentes, sendo a mais comum a notificação espontânea (NE): comunicação não solicitada, feita pelos profissionais de saúde ou pelos doentes que descrevem uma ou mais RAMs num doente que tomou um

ou mais medicamentos, em que o doente não pertence a nenhum estudo ou esquema de aquisição de dados organizado.⁽⁵⁷⁾

Em Portugal, o SNF, foi criado em 1992, e é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED I.P., que o coordena, e por quatro URF: Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Sul. Cada URF promove ações de formação junto dos notificadores e avalia as notificações de RAMs ocorridas nas respetivas áreas geográficas. O SNF monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com RAMs e implementando medidas de segurança sempre que necessário.⁽⁵⁸⁾

Revisão da Base de Dados da Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro

Devido à impossibilidade de acesso à base de dados do SNF, por indisponibilização da mesma, a minha revisão baseou-se apenas na base de dados da URF do Centro.

A base de dados da URF do Centro dispõe de um número total de 2.534 NE, correspondentes ao período entre 1 de janeiro de 2001 e 30 de junho de 2014. Na revisão realizada à base de dados da URF do Centro encontrei uma única NE de ototoxicidade, o que corresponde a 0,039% do total de NE da URF do Centro. A NE foi reportada por um médico, dizendo respeito a uma doente do sexo feminino de 87 anos de idade. Não foi reportado o uso de qualquer medicação concomitante e o medicamento suspeito desta RAM, considerada grave, foi a furosemida.

CONCLUSÃO

A ototoxicidade é um dos fatores envolvidos na deficiência auditiva. Os AG, a cisplatina e os DA são dos fármacos mais associados com este problema.

Os danos provocados tanto pela cisplatina como pelos AG são considerados mais severos e, muitas vezes, irreversíveis, ao passo que a perda de audição induzida pelos DA tem caráter transitório e reversível aquando da descontinuação do tratamento.

A perda de audição ocorre mais frequentemente nas FA, não afetando tão significativamente o discurso e a comunicação, razão pela qual, na maioria dos casos, esta passa despercebida. Contudo, ao considerar a população pediátrica, apercebemo-nos que esta é muito submetida a tratamentos com cisplatina, sendo recorrentemente afetada por ototoxicidade. Quando a ototoxicidade ocorre nas crianças, as consequências podem ser assoladoras, afetando claramente o seu desenvolvimento cognitivo e social. Assim, tão importante como o tratamento do cancro em si ou das infeções, é a atenção dada aos aspetos sociais da doença. A cura não deve basear-se apenas na recuperação biológica, mas também no bem-estar e qualidade de vida do doente.⁽¹⁾

Nesta monografia, os estudos apresentados demonstram taxas de incidência e prevalência de ototoxicidade induzidas pelos três medicamentos ototóxicos referidos relativamente elevadas. Em Portugal, os AG, a cisplatina e os DA são medicamentos largamente utilizados na prática clínica. Os AG são extremamente usados ao nível hospitalar no tratamento de infeções como a TB. Também no Hospital, a cisplatina constitui um agente antineoplásico amplamente administrado em regimes de quimioterapia e a furosemida é um fármaco extensamente prescrito para diversas doenças do foro cardíaco e renal. Tendo em conta a grande utilização destes fármacos no nosso país e a quantidade de notificações de ototoxicidade recebidas pela URF do Centro, é evidente que estamos perante uma situação clara de subnotificação.

A implementação de diversas medidas com vista a evitar ou reduzir a ocorrência de ototoxicidade é fundamental. Consciencializar a população, ou seja, alertar os indivíduos de que a perda de audição nem sempre é consequência do envelhecimento e que pode ser provocada pela toma de determinados medicamentos. Realizar um acompanhamento clínico apertado aquando da administração de fármacos ototóxicos, que passa pela monitorização da função auditiva, possibilitando que a audição dos indivíduos seja preservada ou que a deteção da perda auditiva seja precoce, minimizando os seus efeitos na qualidade de vida.⁽¹⁾ Melhorar os métodos de diagnóstico, principalmente os que detetam FA, e implementá-los. Avaliar o benefício da toma dos medicamentos ototóxicos consoante o doente, tendo sempre em conta as diversas alternativas terapêuticas. Apostar na investigação de (1)

agentes que possam proporcionar proteção do ouvido interno, sem interferir com a efetividade dos medicamentos em questão e (2) agentes do mesmo grupo terapêutico dos medicamentos ototóxicos que ofereçam igual ou superior eficácia terapêutica e menos efeitos secundários, principalmente relacionados com ototoxicidade. Por último, é também de extrema importância incentivar e sensibilizar a população a notificar as RAMs, uma vez que uma boa farmacovigilância irá identificar os riscos no menor espaço de tempo possível depois de um medicamento ter sido comercializado e irá ajudar a estabelecer e identificar fatores de risco, prevenindo muitas RAMs.⁽⁵⁷⁾ Estas informações irão, em último caso, ajudar cada doente a receber uma terapia otimamente adequada ao menor custo para o sistema de saúde.⁽⁵⁷⁾

BIBLIOGRAFIA

- (1) JACOB, L.C., AGUIAR F.P., TOMIASI A.A., TSCHOEKE S.N., BITENCOURT R.F. - **Auditory monitoring in ototoxicity.** Brazilian journal of otorhinolaryngology. 72, 6 (2006) 836-844.
- (2) KAPLAN, W., WIRTZ V., MANTEL-TEEUWISSE A., STOLK P., DUTHEY B, LAING R. - **Priority Medicines for Europe and the World.** (2013).
- (3) MEDSCAPE. - **Ear Anatomy** [Acedido a 4 de Julho de 2014]. Disponível na Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/1948907-overview>.
- (4) **Inner Ear.** In: STRANDING, S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Limited, 2008. 978-0-8089-2371-8, 633.
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Deafness and Hearing Loss.** [Acedido a 14 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>.
- (6) MATHERS, C., SMITH A., MARISOL C. - **Global burden of hearing loss in the year 2000.** (2000).
- (7) SHIELD, B. - **Evaluation of the Social and Economic Costs of Hearing Impairment.** 2006. [Acedido a 23 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: www.hear-it.org.
- (8) XIE, J., TALASKA A.E., SCHACHT J. - **New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity.** Hearing research. 281, 1-2 (2011) 28-37.
- (9) SCHACHT, J., TALASKA A.E., RYBAK L.P. - **Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention.** Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007). 295, 11 (2012) 1837-1850.
- (10) INFARMED - Infomed. **Aminoglicosídeos.** [Acedido a 22 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>.
- (11) FAUSTI, S.A., FREY R.H., HENRY J.A., OLSON D.J., SCHAFFER H.I. - **Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone-burst-evoked auditory brainstem responses.** Journal of the American Academy of Audiology. 3, 6 (1992) 397-404.
- (12) REITER, R.J., TAN D.X., KORKMAZ A., FUENTES-BROTO L. - **Drug-mediated ototoxicity and tinnitus: alleviation with melatonin.** Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 62, 2 (2011) 151-157.
- (13) LEITNER, M.G., HALASZOVICH C.R., OLIVER D. - **Aminoglycosides inhibit KCNQ4 channels in cochlear outer hair cells via depletion of**

- phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate.** *Molecular pharmacology.* 79, 1 (2011) 51-60.
- (14) WRZESNIOK, D., BEBEROK A., OTREBA M., BUSZMAN E. - **Effect of streptomycin on melanogenesis and antioxidant status in melanocytes.** *Molecular and cellular biochemistry.* 383, 1-2 (2013) 77-84.
- (15) WRZESNIOK, D., BEBEROK A., OTREBA M., BUSZMAN E. - **Netilmicin-induced modulation of melanogenesis in HEMa-LP melanocytes.** *Acta poloniae pharmaceutica.* 70, 5 (2013) 803-808.
- (16) WRZESNIOK, D., OTREBA M., BEBEROK A., BUSZMAN E. - **Impact of kanamycin on melanogenesis and antioxidant enzymes activity in melanocytes--an in vitro study.** *Journal of cellular biochemistry.* 114, 12 (2013) 2746-2752.
- (17) FELDMAN, L., SHERMAN R.A., WEISSGARTEN J. - **N-acetylcysteine use for amelioration of aminoglycoside-induced ototoxicity in dialysis patients.** *Seminars in dialysis.* 25, 5 (2012) 491-494.
- (18) TOKGOZ, B., UCAR C., KOCYIGIT I., SOMDAS M., UNAL A., VURAL A., SIPAHIOGLU M., OYMAK O., UTAS C. - **Protective effect of N-acetylcysteine from drug-induced ototoxicity in uraemic patients with CAPD peritonitis.** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 26, 12 (2011) 4073-4078.
- (19) JANKAUSKAS, S.S., PLOTNIKOV E.Y., MOROSANOVA M.A., PEVZNER I.B., ZOROVA L.D., SKULACHEV V.P., ZOROV D.B. - **Mitochondria-targeted antioxidant SkQR1 ameliorates gentamycin-induced renal failure and hearing loss.** *Biochemistry Biokhimiia.* 77, 6 (2012) 666-670.
- (20) CASTAGNOLA, E., DALLORSO S., HAUPT R. - **Administration schedule and ototoxicity of amikacin in children with cancer.** *Pediatric blood & cancer.* 61, 2 (2014) 192.
- (21) CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.G., GIOTIS N.D., BALIATSA D.V., IOANNIDIS J.P. - **Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis.** *Pediatrics.* 114, 1 (2004) e111-118.
- (22) FERRIOLS-LISART, R., ALOS-ALMINANA M. - **Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis.** *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 53, 10 (1996) 1141-1150.

- (23) CHEN, K., BACH A., SHOUP A., WINICK N. - **Invited reply to amikacin ototoxicity in children with cancer: the problem is the administration schedule.** *Pediatric blood & cancer.* 61, 2 (2014) 191.
- (24) MATT, T., NG C.L., LANG K., SHA S.H., AKBERGENOV R., SHCHERBAKOV D., MEYER M., DUSCHA S., XIE J., DUBBAKA S.R., PEREZ-FERNANDEZ D., VASELLA A., RAMAKRISHNAN V., SCHACHT J., BOTTGER E.C. - **Dissociation of antibacterial activity and aminoglycoside ototoxicity in the 4-monosubstituted 2-deoxystreptamine apramycin.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 109, 27 (2012) 10984-10989.
- (25) LAFAY-COUSIN, L., PURDY E., HUANG A., CUSHING S.L., PAPAIOANNOU V., NETTEL-AGUIRRE A., BOUFFET E. - **Early cisplatin induced ototoxicity profile may predict the need for hearing support in children with medulloblastoma.** *Pediatric blood & cancer.* 60, 2 (2013) 287-292.
- (26) BENEDETTI PANICI, P., GREGGI S., SCAMBIA G., BAIOCCHI G., LOMONACO M., CONTI G., MANCUSO S. - **Efficacy and toxicity of very high-dose cisplatin in advanced ovarian carcinoma: 4-year survival analysis and neurological follow-up.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 3, 1 (1993) 44-53.
- (27) YANCEY, A., HARRIS M.S., EGBELAKIN A., GILBERT J., PISONI D.B., RENBARGER J. - **Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients.** *Pediatric blood & cancer.* 59, 1 (2012) 144-148.
- (28) BASS, J.K., HUANG J., ONAR-THOMAS A., CHANG K.W., BHAGAT S.P., CHINTAGUMPALA M., BARTELS U., GURURANGAN S., HASSALL T., HEATH J.A., MCCOWAGE G., COHN R.J., FISHER M.J., ROBINSON G., BRONISCHER A., GAJJAR A., GURNEY J.G. - **Concordance between the chang and the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) ototoxicity grading scales in patients treated with cisplatin for medulloblastoma.** *Pediatric blood & cancer.* 61, 4 (2014) 601-605.
- (29) ABUJAMRA, A.L., ESCOSTEGUY J.R., DALL'IGNA C., MANICA D., CIGANA L.F., CORADINI P., BRUNETTO A., GREGIANIN L.J. - **The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy.** *Pediatric blood & cancer.* 60, 3 (2013) 474-478.

- (30) EIAMPRAPAI, P., YAMAMOTO N., HIRAUMI H., OGINO-NISHIMURA E., KITAMURA M., HIRANO S., ITO J. - **Effect of cisplatin on distortion product otoacoustic emissions in Japanese patients.** *The Laryngoscope.* 122, 6 (2012) 1392-1396.
- (31) OLDENBURG, J., KRAGGERUD S.M., CVANCAROVA M., LOTHE R.A., FOSSA S.D. - **Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 25, 6 (2007) 708-714.
- (32) XU, X., HAN L., DUAN L., ZHAO Y., YANG H., ZHOU B., MA R., YUAN R., ZHOU H., LIU Z. - **Association between eIF3alpha polymorphism and severe toxicity caused by platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients.** *British journal of clinical pharmacology.* 75, 2 (2013) 516-523.
- (33) KUSHNER, B.H., BUDNICK A., KRAMER K., MODAK S., CHEUNG N.K. - **Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma.** *Cancer.* 107, 2 (2006) 417-422.
- (34) KNIGHT, K.R., KRAEMER D.F., WINTER C., NEUWELT E.A. - **Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 25, 10 (2007) 1190-1195.
- (35) JAMESDANIEL, S., MANOHAR S., HINDUJA S. - **Is S-nitrosylation of cochlear proteins a critical factor in cisplatin-induced ototoxicity?** *Antioxidants & redox signaling.* 17, 7 (2012) 929-933.
- (36) YOO, J., HAMILTON S.J., ANGEL D., FUNG K., FRANKLIN J., PARNES L.S., LEWIS D., VENKATESAN V., WINQUIST E. - **Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients.** *The Laryngoscope.* 124, 3 (2014) E87-94.
- (37) ORGEL, E., JAIN S., JI L., POLLICK L., SI S., FINLAY J., FREYER D.R. - **Hearing loss among survivors of childhood brain tumors treated with an irradiation-sparing approach.** *Pediatric blood & cancer.* 58, 6 (2012) 953-958.
- (38) WIMMER, C., MEES K., STUMPF P., WELSCH U., REICHEL O., SUCKFULL M. - **Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity.** *Otology & neurotology : official publication of the American*

Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 25, 1 (2004) 33-40.

(39) RIGA, M.G., CHELIS L., KAKOLYRIS S., PAPADOPOULOS S., STATHAKIDOU S., CHAMALIDOU E., XENIDIS N., AMARANTIDIS K., DIMOPOULOS P., DANIELIDES V. - **Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy.** American journal of clinical oncology. 36, 1 (2013) 1-6.

(40) RYBAK, L.P., MUKHERJEA D., JAJOO S., KAUR T., RAMKUMAR V. - **siRNA-mediated knock-down of NOX3: therapy for hearing loss?** Cellular and molecular life sciences : CMLS. 69, 14 (2012) 2429-2434.

(41) CHOU, A.J., GUPTA R., BELL M.D., RIEWE K.O., MEYERS P.A., GORLICK R. - **Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung.** Pediatric blood & cancer. 60, 4 (2013) 580-586.

(42) CARAMONA, M., ESTEVES A., GONÇALVES J., MACEDO T., MENDONÇA J., OSSWALD W., PINHEIRO R., RODRIGUES A., SEPODES B., TEIXEIRA A. - **Prontuário Terapêutico - II.** INFARMED/Ministério da Saúde, 2012. 978-989-8369-11-6, 180.

(43) LIU, H., DING D.L., JIANG H.Y., WU X.W., SALVI R., SUN H. - **Ototoxic destruction by co-administration of kanamycin and ethacrynic acid in rats.** Journal of Zhejiang University Science B. 12, 10 (2011) 853-861.

(44) MATZ, G.J. - **The ototoxic effects of ethacrynic acid in man and animals.** The Laryngoscope. 86, 8 (1976) 1065-1086.

(45) XIA, L., CHEN Z., SU K., YIN S., WANG J. - **Comparison of cochlear cell death caused by cisplatin, alone and in combination with furosemide.** Toxicologic pathology. 42, 2 (2014) 376-385.

(46) SKEITH, L., YAMASHITA C., MEHTA S., FARQUHAR D., KIM R.B. - **Sildenafil and furosemide associated ototoxicity: consideration of drug-drug interactions, synergy, and broader clinical relevance.** Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique. 20, 2 (2013) e128-131.

(47) MARTINEZ-RODRIGUEZ, R., GARCIA LORENZO J., BELLIDO PETI J., PALOU REDORTA J., GOMEZ RUIZ J.J., VILLAVICENCIO MAVRICH H. - **[Loop diuretics and ototoxicity].** Actas urologicas espanolas. 31, 10 (2007) 1189-1192.

(48) RYBAK, L.P., WHITWORTH C., SCOTT V., WEBER A. - **Ototoxicity of furosemide during development.** The Laryngoscope. 101, 11 (1991) 1167-1174.

- (49) RYBAK, L.P., WHITWORTH C., SCOTT V. - **Comparative acute ototoxicity of loop diuretic compounds**. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 248, 6 (1991) 353-357.
- (50) MERIWETHER, W.D., MANGI R.J., SERPICK A.A. - **Deafness following standard intravenous dose of ethacrynic acid**. JAMA : the journal of the American Medical Association. 216, 5 (1971) 795-798.
- (51) SCHNEIDER, W.J., BECKER E.L. - **Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy**. Archives of internal medicine. 117, 5 (1966) 715-717.
- (52) WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **WHO Policy Perspectives on Medicines. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines**. 2004.
- (53) WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **Pharmacovigilance**. [Acedido a 25 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: http://who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/.
- (54) UPPSALA MONITORING CENTRE. - **Introduction to the WHO Programme for International Drug Monitoring**. [Acedido a 14 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>.
- (55) UPPSALA MONITORING CENTRE. - **VigiBase**. [Acedido a 14 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326>.
- (56) LINDQUIST, M. - **VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts**. Drug Information Journal. 42, (2008) 408-419.
- (57) WORLD HEALTH ORGANIZATION. - **A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis**. 2012.
- (58) INFARMED. - **Farmacovigilância: Sistema Nacional de Farmacovigilância** [Acedido a 23 de Agosto de 2014]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#PI.