

Prevenção da Ototoxicidade em Países em Desenvolvimento

James E. Saunders e Alessandro Danesi

Comentários

Alessandro Danesi

Com o progresso da Medicina novos métodos diagnósticos e terapêuticos são constantemente incorporados ao dia-a-dia do médico. Assume particular importância a avaliação do risco/benefício da utilização de determinada substância no sentido de minimizar efeitos secundários iatrogênicos.

Ênfase particular deve ser dada aos diferentes processos de formação médica, visando conscientizar sobre efeitos indesejáveis oriundos de meio ambiente, poluentes, produtos tóxicos, medicamentos, radiação etc.

O capítulo a seguir, possivelmente aplicável a qualquer região do mundo, nos dá uma alarmante dimensão sobre efeitos nocivos à audição desencadeados principalmente pela terapêutica medicamentosa.

Introdução

James E. Saunders

Em países em desenvolvimento, a ototoxicidade é uma das principais causas de perda auditiva passível de prevenção, afetando principalmente crianças¹. Neste capítulo, vamos explorar as questões relacionadas à ototoxicidade e à sua prevenção. Teoricamente, a perda da audição por ototoxicidade é de fácil prevenção. Uma vez que o problema costuma ser causado por profissionais da área de saúde, a simples eliminação do uso de medicações ototóxicas deveria erradicar essa causa relativamente comum de perda auditiva. Entretanto, a fisiopatologia e as questões de saúde pública relacionadas à ototoxicidade são bastante complexas.

O desenvolvimento de uma estratégia mais eficiente para prevenção da ototoxicidade requer uma melhor compreensão dos fatores causais. Vamos começar comparando algumas substâncias sabidamente ototóxicas quanto ao grau de toxicidade e populações sob risco de exposição. A **Tabela 1** apresenta uma comparação de diversos agentes potencialmente ototóxicos quanto a essas características.

Tabela 1. Risco de ototoxicidade de diversas substâncias e porcentagem da população sob risco de exposição

	Risco de ototoxicidade	Porcentagem da população
Aminoglicosídeos	Alto	Alta
Vancomicina	Baixo	Baixa *Aumentada para MRSA
Diuréticos de Alça	Baixo	Moderada
Salicilatos	Baixo	Alta
Cisplatina	Alto	Baixa
Cloroquina	Desconhecido	Alta
Químicos Industriais	Alto	Desconhecida

*MRSA= methicillin resistant *S.aureus*

A comparação dessas substâncias mostra que a maioria delas apresenta baixa taxa de ototoxicidade ou uma porcentagem relativamente pequena da população sob risco de exposição. Dentre elas, os antibióticos aminoglicosídeos são os mais preocupantes devido ao seu amplo uso e toxicidade alta para a orelha interna. Esta combinação coloca um grande número de pessoas na faixa de risco, portanto, dedicaremos a maior parte deste capítulo à discussão da ototoxicidade dos aminoglicosídeos.

Toxicidade dos Aminoglicosídeos

Embora a incidência exata não seja conhecida, estima-se que a toxicidade coclear ou vestibular ocorra em 1 a 5% dos pacientes tratados com esses fármacos². A perda auditiva restringe-se inicialmente às altas frequências e pode ser detectada por audiometria antes de ser percebida pelo paciente. A perda da função vestibular pode ser totalmente independente da perda auditiva e o paciente pode não perceber o problema de equilíbrio devido aos mecanismos compensatórios visuais e do sistema nervoso central. Todos os antibióticos aminoglicosídeos podem causar lesões cocleares e/ou vestibulares, o seu potencial tóxico, porém, é diferente. A toxicidade auditiva de cinco aminoglicosídeos, em ordem decrescente, é: neomicina, gentamicina, tobramicina, ampicacina e, por último, netilmicina³. Nos casos em que o uso de um antibiótico aminoglicosídeo é imprescindível, deve-se eleger a droga de menor toxicidade, considerando-se situações semelhantes. Infelizmente, os fármacos dotados de menor toxicidade são mais caros e o custo costuma ser o fator determinante da disponibilidade de aminoglicosídeos em países em desenvolvimento.

No mundo em desenvolvimento, a ototoxicidade dos aminoglicosídeos é influenciada por **quatro fatores principais: maior exposição ao fármaco,**

pacientes em pior condição, com mais fatores de comorbidade, susceptibilidade genética ao fármaco e uso não controlado ou inadequado. Com o advento recente de antibióticos de amplo espectro, mais seguros, a maioria dos médicos de países industrializados observou uma queda dramática do uso de aminoglicosídeos nos últimos anos. Um programa de rastreamento do uso de fármacos nos Estados Unidos documentou uma redução de 50% no uso de aminoglicosídeos entre 1999 e 2001⁴. Analogamente, a ototoxicidade aparece como uma causa relativamente pouco comum de surdez em diversos estudos de grande porte realizados em países industrializados, como mostra a **Tabela 2**⁵⁻⁹.

Tabela 2. Proporção de ototoxicidade em populações de surdos: países industrializados

País	% de Surdos
Itália ¹	1,9
Bélgica ⁷	0,6
Alemanha ⁵	2,2
Porto Rico ⁸	1
Portugal	1,7
Multinacional/Meta-análise ⁹	<1

Pode-se afirmar com segurança que a toxicidade dos aminoglicosídeos é relativamente pouco comum nesses países desenvolvidos, principalmente devido à falta de exposição. Os aminoglicosídeos seguem sendo utilizados em determinadas populações. Segundo um estudo realizado nos Estados Unidos¹⁰, eles ainda são ministrados a 21% das crianças internadas em unidades de terapias intensivas pediátricas e neonatais.

O amplo de uso de aminoglicosídeos em países em desenvolvimento é preocupante e se deve ao seu baixo custo e amplo espectro de ação¹¹. Os aminoglicosídeos continuam sendo usados nesses locais, tanto da forma correta como incorreta. A ampla utilização em algumas partes do mundo foi documentada em diversos estudos. Os aminoglicosídeos corresponderam a 7,4% de todas as prescrições de antibióticos na Rússia e a 11% em Trinidad e Tobago¹²⁻¹³. Um estudo comparativo do emprego de aminoglicosídeos em Hong Kong documentou um uso 250 vezes maior do que na Grã-Bretanha, durante um período semelhante¹⁴. De maneira análoga, taxas muito mais elevadas de toxicidade de aminoglicosídeos e/ou exposição foram registradas em populações de surdos em algumas partes do mundo. A incidência mais alta de ototoxicidade foi observada na China, onde estudos feitos com populações de surdos indicaram taxas de toxicidade de aminoglicosídeos entre 3,7 e 28,4%¹⁵⁻¹⁶. Estudos realizados na África Oriental também mostraram taxas mais elevadas de ototoxicidade e um estudo nosso, realizado na Nicarágua, documentou exposição à gentamicina em 31% das crianças surdas¹⁷⁻¹⁸. Presume-se que essas altas taxas sejam devidas, em parte, à maior exposição.

Além da maior exposição da população, outros fatores podem contribuir para as altas taxas observadas. Dentre os fatores que podem aumentar o risco

de ototoxicidade dos aminoglicosídeos, destacam-se: a duração da terapia, a frequência de administração (com menor toxicidade mediante administrações diárias), disfunção renal ou hepática, idade avançada, uso simultâneo de outras medicações ototóxicas (principalmente diuréticos de alça), altas concentrações séricas, infecções de maior gravidade e, finalmente, predisposição genética^{2,20, 21}. A falta de regulamentação e as más condições dos serviços de saúde em geral podem favorecer a prevalência de tais fatores em regiões de menor desenvolvimento.

Houve um grande avanço na prevenção da ototoxicidade dos aminoglicosídeos a partir das observações de Sha e Schacht a respeito do efeito protetor do tratamento antioxidante com salicilatos sobre as células ciliadas de cobaias expostas à gentamicina²². Mais tarde, o mesmo grupo de pesquisa publicou um estudo clínico amplo, cego, controlado com placebo, em colaboração com um grupo da China, investigando a eficácia clínica da administração de aspirina na proteção de pacientes contra a ototoxicidade da gentamicina²³. Apenas 3% dos 89 pacientes que receberam 3 gramas de aspirina por dia em associação com a gentamicina apresentaram evidências audiométricas de ototoxicidade, um resultado significativamente inferior aos 13% observados no grupo placebo. Esse é um ótimo exemplo de pesquisa básica que se traduz em ferramenta clínica capaz de influenciar a ocorrência mundial de perda auditiva. Infelizmente, a dose adequada e a segurança dessa intervenção não foram estudadas em neonatos, que constituem a maior população de risco.

O segundo grande avanço na compreensão da toxicidade dos aminoglicosídeos foi proporcionado por dois grupos independentes de pesquisa, cada um responsável pela identificação de grandes famílias com maior susceptibilidade à ototoxicidade dos aminoglicosídeos, de herança materna²⁴⁻²⁵. Outros estudos identificaram que o gene presente nessas famílias encontra-se no DNA da mitocôndria, que é herdado da mãe tanto em homens como em mulheres. As mutações específicas responsáveis pela maior ototoxicidade dos aminoglicosídeos localizam-se na porção do DNA responsável pela transcrição da subunidade 12S do RNA ribossomal, que apresenta homologia com as unidades ribossomais bacterianas. Tais mutações alteram a estrutura da unidade ribossomial humana, tornando-a mais parecida com o ribossomo bacteriano. As estruturas ribossomais mutantes são mais susceptíveis aos aminoglicosídeos, levando à interrupção da síntese protéica. Diversas mutações foram identificadas em pacientes com ototoxicidade causada por aminoglicosídeos. De forma geral, a mutação mais comum é a A1555G, embora outras mutações prevaleçam em algumas populações²⁶⁻²⁹.

Um conceito importante para a compreensão do papel das mutações mitocondriais e da perda auditiva é que parte dos pacientes portadores de mutações irá desenvolver perda auditiva progressiva não-sindrômica, independente da exposição aos aminoglicosídeos. A probabilidade de perda auditiva na presença da mutação mitocondrial A1555G é mais alta em pacientes medicados com aminoglicosídeos, mas a perda auditiva também foi observada em pacientes que não receberam aminoglicosídeos, embora mais discreta e mais tardia que nos pacientes expostos³⁰⁻³¹.

A fim de entender melhor a prevalência e a dificuldade de estudar a ototoxicidade dos aminoglicosídeos em países em desenvolvimento, realizamos um estudo na Nicarágua, com um grupo de pacientes com histórico de perda auditiva na infância. O estudo envolveu 96 pacientes, 31 deles (32%) com histórico de exposição à gentamicina, coincidente com a perda auditiva³². Embora alguns pacientes tivessem histórico familiar de perda auditiva, nenhum era portador de mutações no gene mitocondrial 12S RNA ribossomal. Apesar do aparente agrupamento geográfico dos pacientes com histórico de exposição à gentamicina, acreditamos que isso possa refletir a disponibilidade do fármaco nas regiões em questão. Um dos fatores de complicação da avaliação da perda auditiva na população estudada foi a alta prevalência de múltiplos fatores de risco. Apesar da alta exposição à gentamicina, esse fator de risco foi sobreposto ao histórico de meningite e sofrimento perinatal.

Já vimos que os aminoglicosídeos são amplamente utilizados em algumas regiões, que a ototoxicidade em geral e a susceptibilidade genética são mais comuns em determinadas populações e que pacientes de países em desenvolvimento têm maior probabilidade de apresentar outros fatores de comorbidade. Infelizmente, a maioria desses fatores é de difícil controle. Uma das áreas potenciais de impacto das iniciativas de saúde pública é a limitação do uso indevido e não regulado da droga. Inicialmente, devemos reconhecer o importante papel dos aminoglicosídeos no tratamento de infecções graves e potencialmente fatais.

Estima-se que a sepsse neonatal, por exemplo, seja responsável por aproximadamente 1,6 milhões de mortes por ano em países em desenvolvimento³³, muitas das quais podem ser evitadas com o uso do fármaco em intervalos maiores, o que também minimiza o risco de efeitos tóxicos. Estudos recentes realizados na Índia e em outros países mostraram que a sepsse neonatal pode ser tratada com eficiência e segurança mediante uso correto da gentamicina²⁰. Os aminoglicosídeos também são importantes no tratamento da tuberculose. As incidências crescentes de tuberculose ou de tuberculose resistente a múltiplos fármacos e o uso de fármacos ototóxicos potentes no seu tratamento são um bom exemplo de que não estamos isolados do mundo que nos cerca. Embora a tuberculose seja muito mais prevalente em outros países, a tuberculose resistente a múltiplos fármacos é um problema também nos Estados Unidos. Além do uso correto, a gentamicina costuma ser utilizada em situações de controle precário, inclusive sem acompanhamento médico. Apesar das regulamentações que proíbem a venda de medicações sem prescrição, injeções de gentamicina podem ser obtidas diretamente nas farmácias, na Nicarágua e em outros países em desenvolvimento. Estudos realizados em Bangladesh e na Venezuela mostraram que mais de 90% dos antibióticos são vendidos dessa maneira^{34,35}.

O uso da gentamicina por pacientes ambulatoriais, geralmente sem prescrição médica, também foi demonstrado na Índia e em Hong Kong. Estudos também demonstraram que, mesmo quando há um médico responsável, as doses ou as indicações costumam ser inadequadas. Uma auditoria realizada em um hospital infantil da Índia revelou que mais de 30% do uso de aminoglicosídeos em pacientes internados teve como base posologia ou indicação equivocada³⁶. Portanto, as altas

taxas de ototoxicidade da gentamicina nessas populações podem refletir a alta exposição ao fármaco ou a posologia inadequada. Apesar do número reduzido de pesquisas sobre o uso de antibióticos ou a sua regulamentação na América Central, os estudos demonstraram redução das prescrições inadequadas de aminoglicosídeos após intervenções realizadas na Colômbia³⁷.

O uso amplo e não regulado da gentamicina ainda parece ser um grande problema na maioria dos países em desenvolvimento e seu controle é complicado pela venda desses medicamentos sem prescrição médica. Além do uso amplo e não regulado, a baixa qualidade dos serviços de saúde em países em desenvolvimento pode atrasar o início do tratamento, resultando em infecções mais graves e aumentando o risco de ototoxicidade.

Em poucas palavras, a prevenção da ototoxicidade dos aminoglicosídeos depende da regulamentação do seu uso e da educação dos responsáveis a respeito da ototoxicidade. Quando possível, alternativas de menor toxicidade devem ser disponibilizadas. Finalmente, a administração simultânea de aspirina é muito promissora na prevenção da perda auditiva, quando o uso de aminoglicosídeos for imprescindível.

Toxicidade da Vancomicina

A vancomicina é menos utilizada mundialmente do que os aminoglicosídeos e é certamente menos tóxica. Apesar da semelhança no nome, a vancomicina não é um aminoglicosídeo. O efeito tóxico do uso isolado da vancomicina sobre a orelha interna é controverso. A vancomicina pode potencializar a toxicidade dos aminoglicosídeos e não parece ter efeitos ototóxicos próprios quando usada em altas doses, por longos períodos de tempo^{2-3,38}.

Toxicidade dos Diuréticos de Alça

Os diuréticos de alça representam outra classe de medicações ototóxicas, sendo os mais comuns a furosemida e o ácido etacrínico. Tais diuréticos apresentam baixa toxicidade e um percentual moderado a baixo de populações sob de risco de exposição. Entretanto, os diuréticos de alça foram considerados a segunda causa mais comum de ototoxicidade em um hospital-escola da Nigéria³⁹. O mecanismo de ototoxicidade não parece ter relação com a lesão de células ciliadas, mas sim com reduções reversíveis do potencial endoclear, alterações eletrolíticas dos fluidos cocleares e alterações histológicas na *stria vascularis*. Tais alterações são previsíveis, dada a ação dos diuréticos sobre o equilíbrio hídrico nos rins e em outras partes do organismo. O maior risco de ototoxicidade é observado em bebês prematuros e em pacientes com comprometimento renal, ou mediante uso simultâneo de outras medicações ototóxicas, principalmente os aminoglicosídeos²⁻³.

A perda auditiva causada por diuréticos de alça pode ser permanente ou reversível e ocorrer após o uso oral ou intravenoso. A administração intravenosa rápida de furosemida (mais de 5 miligramas por minuto) tem risco maior e comprovado. Os médicos deveriam familiarizar-se com a bumetanida, que tem efeitos comparáveis à furosemida, porém menor toxicidade.

Toxicidade dos salicilatos e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

Apesar do papel preventivo já discutido da aspirina na prevenção da ototoxicidade dos aminoglicosídeos, os salicilatos também podem ter efeitos ototóxicos próprios. Os salicilatos são muito utilizados por seus efeitos antiinflamatórios, antipiréticos, analgésicos e antiplaquetários. O efeito tóxico mais comum sobre o sistema auditivo resume-se à perda auditiva sensorineural bilateral simétrica leve a moderada, que geralmente se reverte 24 a 72 horas após a suspensão da droga. Pode haver também zumbido de alta intensidade, que pode representar o primeiro sintoma de ototoxicidade e costuma ser reversível. O audiograma pode revelar perda auditiva plana ou de alta frequência. Os salicilatos penetram rapidamente em todas as áreas da cóclea e seus efeitos tóxicos parecem ser de ordem bioquímica, sem alterações importantes nas células ciliadas da cóclea. Para efeito de monitoramento, a ototoxicidade parece ter correlação maior com os níveis séricos de salicilato livre do que com níveis séricos de salicilato total. As fármacos antiinflamatórias não esteroidais ou “AINE” são analgésicos e antiinflamatórios que inibem a via da ciclo-oxigenase, com efeitos de perda auditiva semelhantes aos da aspirina e igualmente reversíveis^{2, 3, 40}.

Cisplatina

A próxima classe de medicações ototóxicas a ser discutida são os agentes quimioterápicos, cujo principal representante é cisplatina. Apesar da alta toxicidade de agentes quimioterápicos como a cisplatina, felizmente a população exposta a tais fármacos é pequena. Em geral, os efeitos colaterais da cisplatina incluem náusea e vômitos, nefropatias e neurotoxicidade. A neurotoxicidade pode incluir neuropatias sensoriais periféricas, neuropatias autônomas e perda auditiva de alta frequência.

Inicialmente, há perda auditiva sensorineural bilateral simétrica de alta frequência, que progride para perda auditiva de baixa frequência com doses cumulativas mais altas. A perda é permanente e o zumbido é comum. A incidência de perda auditiva é alta, podendo afetar 50% dos pacientes, e dose-dependente, geralmente relacionada a doses cumulativas de mais de 200 miligramas^{2,3,41}.

Uma vez que a cisplatina causa inicialmente perda auditiva de alta frequência, a audiometria de alta frequência permite a detecção precoce e a modificação dos protocolos de tratamento. O monitoramento é mais eficaz quando há um audiograma de referência anterior ao tratamento. Lesões histológicas são observadas na *stria vascularis*, nas células do gânglio espiral e nas células ciliadas externas na cóclea. Conforme a lesão progride, as células ciliadas internas da cóclea são afetadas. A carboplatina, um análogo de segunda geração, é mais tóxica do que a cisplatina para as células ciliadas internas. Felizmente, a toxicidade da cisplatina é principalmente coclear, não vestibular. A administração concomitante de certos agentes pode proteger a orelha contra a toxicidade da cisplatina. Muitos fármacos foram investigados com esse fim, entre eles a D-metionina, a N-acetil cisteína, o tiossulfato, os corticosteroides intratimpânicos e a solução de Ringer com lactato intratimpânico⁴².

Toxicidade da Cloroquina

A ototoxicidade da cloroquina é um grande problema nos países em desenvolvimento, devido à alta incidência de malária nessas regiões do mundo. Estima-se que 300 a 500 milhões de pessoas sejam infectadas pela malária anualmente e não se sabe quantas são tratadas, nem com que fármacos. Em algumas áreas da África subsaariana, a malária, ou o seu tratamento, é responsável por quase um terço dos casos de surdez. Acredita-se que o quinino provoque perda auditiva reversível e zumbido semelhantes aos causados pela aspirina e os AINES³⁶, além de sintomas vestibulares. A audiometria de tronco cerebral (BERA) é um método sensível que pode ser usado para a detecção precoce. O mecanismo da ototoxicidade é desconhecido, mas parece afetar as células ciliadas externas. O quinino ainda é usado como medicação alternativa contra a malária e costuma ser empregado no tratamento de câimbras nas pernas, embora a eficácia de tal tratamento não tenha sido comprovada⁴³.

Toxicidade Industrial e de Metais Pesados

A toxicidade dos metais pesados e químicos industriais parece ser mais comuns em países em desenvolvimento, onde o uso de tais substâncias não é bem controlado ou regulamentado. Em comunidades que vivem da atividade industrial ou mineira, os trabalhadores e suas famílias são expostos a essas substâncias. Além dos efeitos ototóxicos, algumas toxinas industriais podem favorecer a perda auditiva induzida por ruído, que geralmente acompanha a exposição em cenários industriais. Há poucas pesquisas voltadas para os efeitos específicos de tais substâncias sobre a audição. Os metais pesados como o mercúrio, o arsênio e o chumbo podem estar envolvidos em perdas auditivas causadas pela exposição durante a gestação, o desenvolvimento pós-natal ou a vida adulta⁴⁴⁻⁴⁹. O efeito ototóxico dessas substâncias é controverso e o BERA mostra intervalos I-V prolongados em alguns casos, sugerindo que a sua “ototoxicidade” seja devida a efeitos mais centrais, relacionados ao nervo auditivo ou ao tronco encefálico⁵⁰. Por esse motivo, a toxicidade pode ser identificada precocemente, através do acompanhamento da alteração observada no BERA.

Entre as toxinas industriais capazes ou suspeitas de agravar a perda auditiva induzida por ruído, encontram-se os solventes orgânicos tolueno (usado em procedimentos de impressão e acabamento em madeira), metilbenzeno e estireno (usado na indústria de plásticos). Além disso, agentes asfíxiantes como o monóxido de carbono (por má ventilação da área de trabalho) e o cianeto de hidrogênio (encontrado no processamento de metais e tecidos e na fumaça do cigarro) aumentam a susceptibilidade a ruídos. Alguns metais, como o chumbo (encontrado nas tintas) e o mercúrio (encontrado na indústria de pescados), também podem potencializar a perda auditiva induzida por ruído, e os pesticidas, paraquat e organofosforados podem aumentar a susceptibilidade à exposição aos ruídos⁴⁴.

Prevenção da Ototoxicidade

Há vários pontos a considerar antes do tratamento com medicações ototóxicas. A obtenção de um histórico de ototoxicidade prévia, disfunção renal ou hepática, ou histórico familiar de perda auditiva induzida por aminoglicosídeos

são importantes. Quando possível, testes auditivos de referência e de equilíbrio devem ser obtidos. No futuro é possível que o mapeamento genético venha a ser usado na identificação das principais mutações responsáveis pela perda auditiva induzida por fármacos, principalmente nos casos em que houver histórico familiar. Durante o tratamento, o monitoramento dos níveis séricos do fármaco empregado, da função renal e hepática e da função auditiva e vestibular devem ser realizados. Medicações ototóxicas devem ser evitadas na presença de alternativas satisfatórias. As fluoroquinolonas (como a ciprofloxacina) e as cefalosporinas de amplo espectro substituíram em grande parte os aminoglicosídeos, quanto a antibióticos de eleição. O uso simultâneo de diversas medicações ototóxicas também deve ser evitado, como a administração concomitante de diuréticos de alça e aminoglicosídeos, ou a combinação de aminoglicosídeos com vancomicina.

O objetivo do monitoramento auditivo é a detecção precoce da perda auditiva que pode se desenvolver durante o tratamento, antes que ela se torne clinicamente importante. Um teste de referência deve ser obtido antes do tratamento, desde que a sua realização não atrase muito o início do tratamento antibiótico. Tais testes devem incluir a audiometria tonal pura e o reconhecimento de palavras, além da audiometria em frequências acima do limiar padrão de 8000 Hertz, quando possível. Os protocolos recomendados para monitoramento auditivo durante a quimioterapia à base de platina incluem o teste antes de cada ciclo e por um a dois anos após o término do tratamento. No caso dos aminoglicosídeos, os testes devem ser realizados a cada uma ou duas semanas e seis meses após o término do tratamento⁵¹.

A detecção de manifestações de instabilidade ou oscilação do campo visual, conhecida como osciloscopia, é importante e deveria chamar a atenção do profissional de saúde para a possibilidade de lesão vestibular. Embora não exista um protocolo específico para monitoramento da função vestibular, testes clínicos como o teste de acuidade visual dinâmica, nistagmo desencadeado por movimentação da cabeça (nistagmo de provocação) e movimento de alta frequência da cabeça podem ser úteis na detecção precoce de déficits vestibulares. Os testes laboratoriais padrão incluem a eletrônistagmografia e a videonistagmografia, os testes de rotação de frequência alta e baixa e a posturografia dinâmica computadorizada. Tais testes podem ser de difícil realização em pacientes muito jovens e a sua descrição não está entre os objetivos deste capítulo.

Uma perspectiva futura interessante é a possibilidade de terapia protetora em casos de uso de medicações ototóxicas. O objetivo de tal terapia seria a prevenção da ototoxicidade, sem redução da eficácia das medicações. O valor da administração concomitante de aspirina em adultos já foi demonstrado, mas a posologia e a segurança dessa terapia ainda não foram avaliadas em crianças²². As substâncias protetoras podem ser administradas pela via sistêmica, como no caso da aspirina, ou intratimpânica. A via intratimpânica de administração permite a penetração da substância protetora na orelha interna através da janela redonda, contudo sem interferir com o efeito sistêmico da medicação que é desejado. Além dos salicilatos, outras substâncias capazes de reduzir os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos seriam os antioxidantes, como os agentes quelantes do

ferro, a superóxido dismutase, o fator de transformação de crescimento alfa e os inibidores da via de morte celular, como o peptídeo inibidor c-Jun N-terminal quinase e os inibidores da caspase. No caso da cisplatina e da carboplatina, os tióis, os antioxidantes e os inibidores da via de morte celular podem ser usados.

Agradecimento. O autor gostaria de agradecer a Joan Buchinski, RN por seu auxílio na preparação deste manuscrito.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Report of an informal consultation on strategies for prevention of hearing impairment from ototoxic drugs. 1994. Report No.: 95.
2. Roland PS, Rutka JA. Ototoxicity. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc, 2004
3. Schuman RM, Matz GJ: Ototoxicity. In: Bailey BJ, Johnson JT, eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006
4. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). J Antimicrob Chemother. 2004 Feb;53(2):290-6
5. Streppel M, Richling F, Roth B, Walger M, et al. Epidemiology and etiology of acquired hearing disorders in childhood in the Cologne area. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998 Aug 1;44(3):235-43
6. Dias O, Andrea M. Childhood deafness in Portugal--aetiological factors and diagnosis of hearing loss. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1990 Jan;18(3):247-55
7. Dereymaeker AM, Frysns JP, Ars B, et al. On the etiology of hearing loss in a population of 155 institutionalized children. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1991;45(3):283-91
8. Albertorio JR, Holden-Pitt L, Rawlings B. Preliminary results of the Annual Survey of Deaf and Hard of Hearing Children and Youth in Puerto Rico: the first wave. Am Ann Deaf. 1999 Dec;144(5):386-94
9. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68(9):1193-8
10. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. Pediatr Infect Dis J. 2005 Sep;24(9):766-73
11. Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug-induced hearing loss. Ann N Y Acad Sci. 1999 Nov 28;884:1-14
12. Orrett FA. Antimicrobial prescribing patterns at a rural hospital in Trinidad: evidence for intervention measures. Afr J Med Med Sci. 2001 Sep;30(3):161-4
13. Palčevski G, Ahel V, Vlahović- Palčevski V, et al. Antibiotic Use profile at paediatric clinics in two transitional countries. Pharmacoepid and Drug Safety 2004; 13:181-185

14. Kumana CR, Li KY, Kou M, et al. Cephalosporin and aminoglycoside utilization in different parts of the world. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(6):1001-10
15. Hu DN, Qui WQ, Wu BT, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28(79):83
16. Li Z, Li R, Chen J, et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Hum Genet* 2005;117(1):9-15
17. Obiako MN. The incidence of profound deafness in childhood: a three year study. *East African Medical Journal* 1987;64(12):854-9
18. Saunders JE, Vaz S, Greinwald JH, et al. Prevalence and Etiology of Hearing Loss in Rural Nicaraguan Children. *Laryngoscope* 2007;117
19. Darmstadt GL, Miller-Bell M, Batra M, et al. Extended-interval dosing of gentamicin for treatment of neonatal sepsis in developed and developing countries. *J Health Popul Nutr.* 2008 Jun;26(2):163-82
20. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis.* 1984 Jan;149(1):23-30
21. Sha SH, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest* 1999; 79(7):807-813
22. Chen Y, Huang WG, Ding-Jun et al. Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: From the laboratory to the clinic. *Hearing Research* 2007; 226:178-182
23. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Bu X, et al. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryn* 1993;14(6):399-403
24. Hutchin T, Haworth I, Higashi K, et al. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Research* 1993;21(18):4174-9
25. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Chaltraw WE, et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryn* 1997;18(3):173-8
26. Matsunaga TM, Kumanomido HM, Shiroma MP, et al. Deafness Due to A1555G Mitochondrial Mutation Without Use of Aminoglycoside. [Article]. *Laryngoscope* 2004 Jun;114(6):1085-91
27. Tang HY, Hutcheson E, Neill S, et al. Generic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk? *Genet Med* 2002;4(5):336-45
28. Bravo O, Ballana E, Estivill X. Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying the deafness-associated A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *Biochem. and Biophys. Comm* 2006; 344:511-516
29. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nature Genetics* 1993;4(3):289-94
30. Li R, Greinwald JH, Yang L, et al. Molecular analysis of the mitochondrial 12S rRNA and tRNA and tRNA^{Ser}(UCN) genes in paediatric subjects with nonsyndromic hearing loss. *J Med Genet* 2004;41:615-20

31. Estivill X, Govea N, Barceló E, Badenas C, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 1998 Jan;62(1):27-35
32. Saunders JE, Greinwald JH, Vaz S, Guo Y. Aminoglycoside toxicity in Nicaraguan Children: Risk Factors and DNA Results. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* *Otolaryngol-HNS* Jan 2009 140:103-107
33. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P et al. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 May;90(3):F220-4
34. Mamun KZ, Tabassum S, Shears P, Hart CA. A survey of antimicrobial prescribing and dispensing practices in rural Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 2006 Jan;15(1):81-4
35. Istúriz RE, Carbon C. Antibiotic use in developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Jun;21(6):394-7
36. Bagga A, Kabra SK, Srivastava RN. Gentamicin Therapy: Medical Audit. *Indian Pediatr* 1991;28(10):1125-8
37. Pérez A, Dennis RJ, Rodríguez B, Castro AY, et al. An interrupted time series analysis of parenteral antibiotic use in Colombia. *J Clin Epidemiol.* 2003 Oct;56(10):1013-20
38. Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is vancomycin ototoxicity a significant risk? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Oct;53(10):4572; author reply 4572-3
39. Salisu AD, Hasheem MG. Pattern of ototoxicity in a Nigerian teaching hospital. *Niger J Med.* 2010 Jul-Sep;19(3):320-3
40. Jung TT, Rhee CK, Lee CS, et al. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993 Oct;26(5):791-810
41. Helt-Cameron J, Allen PJ. Cisplatin ototoxicity in children: implications for primary care providers. *Pediatr Nurs.* 2009 Mar-Apr;35(2):121-7
42. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, et al. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med.* 2009 Nov;219(3):177-86
43. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol.* 2007 Nov;26(11):1809-10
44. Rybak, L. P. Hearing: the effects of chemicals. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106:677-686
45. Forst, L. S., Freels, S. & Persky, V. Occupational lead exposure and hearing loss. *J Occup Environ Med* 1997; 39:658-660
46. Wu, T. N. et al. Effects of lead and noise exposures on hearing ability. *Arch Environ Health* 55:109-114
47. Mizukoshi, K. et al. Neurotological follow-up studies upon Minamata disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1989; 468:353-357
48. Osman, K. et al. Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland. *Environ Res* 1999; 80:1-8

49. Bencko, V. & Symon, K. Test of environmental exposure to arsenic and hearing changes in exposed children. *Environ Health Perspect* 1977; 19:95-101
50. Musiek, F. E. & Hanlon, D. P. Neuroaudiological effects in a case of fatal dimethylmercury poisoning. *Ear Hear* 1999 20:271-275
51. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 1994;36 Suppl 12:11-19