



Alguns medicamentos podem causar perda auditiva, com forte impacto na capacidade de comunicação e na qualidade de vida.

Medicamentos associados a perda auditiva

DATA 2022-01-25 AUTOR Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

A perda auditiva é definida como uma diminuição na capacidade de perceber sons.¹ A perda auditiva condutiva é secundária a lesões no conduto auditivo externo, membrana do tímpano ou ouvido médio, que impedem que o som seja eficazmente conduzido para o ouvido interno. A perda auditiva neurossensorial é causada por lesões no ouvido interno ou no 8.º par craniano - nervo auditivo.² A perda auditiva relacionada com o envelhecimento é uma das mais frequentes. Outras causas são: infeções, traumatismos, tumores, transtornos metabólicos ou endócrinos, doenças autoimunes, exposição a tóxicos e iatrogenia (intervenções e técnicas anestésicas, radioterapia de tumores intracranianos ao nível do nariz ou faringe).³ O uso de medicamentos ototóxicos pode estar associado a um dano temporário ou permanente em estruturas do ouvido interno,^{4,7} – a cóclea e o sistema vestibular – ou no nervo auditivo.^{3,8} A ototoxicidade é manifestada por distúrbios auditivos (perda de audição, acúfenos) e/ou alterações no equilíbrio (tonturas, vertigens, perda de equilíbrio),^{4,5,7} dependendo do envolvimento do sistema coclear e/ou vestibular, respectivamente.⁷ Os sintomas podem ser reversíveis ou irreversíveis.^{4,5} Geralmente são bilaterais;^{1,4} em ocasiões, envolvem primeiro um lado.⁴ Os mecanismos pelos quais os medicamentos ototóxicos causam perda auditiva são pouco conhecidos.^{3,8}

A perda auditiva causada por medicamentos pode ocorrer a qualquer momento durante ou após o tratamento, com início gradual ou súbito.^{3-5,8,9} O tempo para aparecimento varia, conforme o medicamento, de algumas horas, ou dias, a vários anos após o início do tratamento. Pode piorar com a continuação da medicação e, às vezes, mesmo após a sua interrupção.⁹

A ototoxicidade pode ser afetada por uma alta variabilidade interindividual.⁷ Diversos fatores podem aumentar o risco de perda de audição induzida por medicamentos: idade^{5,8} (maior risco em crianças ou idosos), disfunção prévia do ouvido, predisposição genética, insuficiência renal (diminui a depuração de medicamentos eliminados pelo rim), coadministração ou exposição previa a medicamentos ototóxicos, desidratação,^{3,5,8} radioterapia (cabeça e pescoço).¹¹ Os efeitos ototóxicos podem depender também da dosagem,^{3,4,10} via de administração,^{4,11} duração do tratamento e taxa de perfusão.^{4,10} Embora uma administração única possa ter efeitos ototóxicos, as terapêuticas prolongadas apresentam um maior risco.⁴ Estes fatores devem ser considerados na prescrição de fármacos ototóxicos.¹² Os fármacos ototóxicos não devem ser usados em aplicação tópica

(gotas auriculares) se existir perfuração da membrana do tímpano, ou se tiverem sido inseridos tubos de timpanostomia,⁸ pois pode haver difusão para o ouvido interno, aumentando o risco.^{3,8,10}

A perda auditiva afeta a qualidade de vida e a comunicação interpessoal, sendo importantes uma identificação e intervenção precoces.⁵ Na população pediátrica, mesmo uma perda auditiva mínima pode dificultar o desenvolvimento da fala, da linguagem e do conhecimento, com possíveis consequências para o desenvolvimento psicossocial das crianças.^{5,13}

Ototoxicidade por medicamentos

Muitos medicamentos podem causar perda auditiva.^{5,12} São referidos alguns dos implicados, mas não se trata de uma compilação exaustiva.

Anti-infecciosos

Aminoglicosídeos. Os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos são bem conhecidos.^{4,5,8,9,14} A afetação coclear pode-se manifestar como acúfenos e/ou perda auditiva neurossensorial, que pode levar à surdez.^{13,14} A toxicidade vestibular pode ocorrer como vertigem, náusea, nistagmo e ataxia.¹³ A perda auditiva precoce pode não ser reconhecida, manifestando-se inicialmente como um aumento no limiar das frequências mais altas (> 4000 Hz). Com a progressão, são afetadas as frequências mais baixas da fala.¹⁴ Os mecanismos da ototoxicidade não estão totalmente elucidados.^{13,14}

Alguns fármacos do grupo tendem a causar mais dano na função coclear (diidroestreptomicina, canamicina, neomicina, ampicacina),^{4,10,13,14} outros na função vestibular (estreptomicina, gentamicina, tobramicina); em ocasiões, ambas estão envolvidas.^{4,14} Os efeitos manifestam-se geralmente alguns dias a semanas após o início do tratamento, podendo ser às vezes anunciados por acúfenos.^{3,5} Muitas vezes, são irreversíveis.^{3,5,11,13}

O uso em ciclos curtos nas doses recomendadas é bastante seguro, mas devem ser considerados os fatores de risco e a suscetibilidade individual. Na presença de insuficiência renal não exceder as doses recomendadas e ajustar adequadamente a posologia.³ A sua toxicidade auditiva e renal justifica limitar o uso a infeções graves, com uma duração tão curta quanto possível.^{3,5} Existe risco na associação com outros fármacos ototóxicos, como os diuréticos da ansa.¹⁰ O perfil de benefício-risco da administração em gotas auriculares tem de ser bem avaliado.^{3,4}

Medicamentos associados a perda auditiva

DATA 2022-01-25 AUTOR; Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

A mutação A1555G no genoma mitocondrial foi associada a um aumento do risco de ototoxicidade por aminoglicosídeos.^{5,13,14} A avaliação cuidadosa da história familiar é importante. Tem sido sugerido que as populações de alto risco (por ex., pessoas com fibrose cística, história familiar e disfunção imunológica) deveriam ser rastreadas para essa mutação.¹⁴

Glicopéptidos. Foram descritos casos de ototoxicidade com a vancomicina,^{3,5,9,11,14} dependente da dose, às vezes irreversível.^{5,3} Há relatos de acúfenos e perda auditiva neurosensorial.^{5,13} O estabelecimento de uma relação causal foi difícil. Os resultados dos estudos pré-clínicos foram contraditórios e ensaios clínicos subsequentes não observaram ototoxicidade com doses terapêuticas de vancomicina.¹³ Os dados não são claros, mas sugerem uma ototoxicidade reversível, pelo menos em alguns indivíduos.¹⁴ A ototoxicidade surge especialmente na presença de insuficiência renal.^{4,10,14} A vancomicina é nefrotóxica,^{9,10} podendo ter impacto na eliminação de outros ototóxicos.¹³ Deve ser evitada a administração concomitante.^{11,13} Os casos relatados com teicoplanina^{3,4} parecem ser menos frequentes.³

Macrólidos. Azitromicina, claritromicina e eritromicina podem causar perda auditiva, acúfenos e vertigem. A ototoxicidade, geralmente, é dependente da dose e manifesta-se como perda auditiva bilateral 2-7 dias após o início do tratamento.^{5,11,13} É frequentemente reversível,^{3,5,11,14} com resolução, geralmente, 1-3 semanas após a paragem do tratamento.^{5,11,13} Tem sido relatada especialmente com a eritromicina, sobretudo por via intravenosa, mas também oral.³ Os afetados costumam ter fatores de risco, como insuficiência renal. As frequências de compreensão da fala podem ser afetadas.¹⁴ A azitromicina é ototóxica apenas se for usada em doses elevadas ou por via intravenosa.⁴ Ocasionalmente, foi relatada perda auditiva irreversível após a administração de eritromicina e azitromicina.^{13,10}

Outros. Há relatos de ototoxicidade com minociclina^{3,9,11} (toxicidade vestibular e, raramente, acúfenos e perda de audição), doxiciclina e tetraciclina.¹¹ A polimixina B em gotas auriculares é ototóxica,^{3,9} devendo ser evitada se houver perfuração do tímpano.³

Antineoplásicos

Os **derivados da platina**, especialmente cisplatina e, em menor extensão, carboplatina e oxaliplatina, apresentam riscos ototóxicos.^{3,5,9,11,13} A ototoxicidade depende da dose – individual e cumulativa – e da duração da terapêutica. O efeito é mais pronunciado na população pediátrica.^{3,5,14} Fatores agravantes são a irradiação do cérebro ou da base do crânio,^{3,11} e a diminuição da função renal.¹⁴ A cisplatina é nefrotóxica.³ A ifosfamida aumenta a frequência dos danos auditivos por cisplatina.^{3,11}

Os indivíduos afetados podem relatar acúfenos e apresentar perda auditiva. Geralmente, esta é bilateral, neurosensorial, permanente e progressiva.^{4,10,14} Habitualmente, é afetada inicialmente a audição de alta frequência. Com a continuação do tratamento, podem ser afetadas frequências mais baixas com uma maior perda auditiva. Após finalizar o tratamento a audição pode piorar, embora tenham sido relatados casos de melhora.¹³ A perda de audição pode ocorrer imediatamente após a primeira administração ou, em ocasiões, vários meses após o término do tratamento.^{4,10,11,14} Foi também observada vertigem durante o tratamento com cisplatina.¹³

O mecanismo de ototoxicidade dos derivados da platina é mediado pela produção de radicais livres e morte celular.¹⁴

A suscetibilidade individual para a ototoxicidade induzida por cisplatina sugere a existência de variações genéticas, que determinam o risco.¹³ A

catecol-O-metiltransferase (COMT) e o transportador de extrusão de multidrogas e toxinas [MATE]1 foram associados num estudo à perda auditiva causada por cisplatina. Outro estudo realizado em crianças mostrou que a deleção do gene GSTT1 – rs1695 e rs1799793 – pode ser um preditor de ototoxicidade induzida pela cisplatina.⁵

Os **alcaloides da vinca**, vinblastina e vincristina, têm sido relacionados com ototoxicidade.^{3,9,11} A probabilidade de causar perda auditiva parece ser menor, tendo sido relatados apenas alguns casos.^{5,11} Foram descritos danos vestibulares e no nervo auditivo, que podem produzir surdez, total ou parcial,^{3,5} em grande parte reversível com a paragem,³ e distúrbios do equilíbrio.⁵

Docetaxel e **nilotinib** expõem a neuropatias periféricas. Perda de audição relacionada com perfuração do tímpano foi relatada após tratamento com **erlotinib**. A **verteporfina**,³ e o **bortezomib**,^{3,9} também têm sido implicados em ototoxicidade.

Salicilatos e anti-inflamatórios não esteroides

Os salicilatos (incluindo o ácido acetilsalicílico) em altas doses podem induzir perda auditiva leve ou moderada.^{5,13} O mecanismo é multifatorial, mas parecem causar alterações metabólicas na cóclea.¹⁴ A ototoxicidade é bilateral,^{5,11,13} dependente da dose, manifestando-se por acúfenos e perda de audição,^{3,4,10,14} especialmente em tratamentos prolongados.⁴ As alterações na função coclear provocadas pelos salicilatos são reversíveis alguns dias após o término da administração.^{11,13} Contudo, há relatos de casos individuais com perda auditiva permanente.^{5,13} Fatores de risco associados à ototoxicidade dos salicilatos são a idade avançada e a desidratação.¹⁴

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) podem causar perda de audição ligeira,^{3,5,9,11} geralmente reversível na paragem,^{3,4,11} e acúfenos dependentes da dose e, principalmente, em tratamentos prolongados.⁴ Os AINE também apresentam toxicidade renal.^{3,9}

Diuréticos da ansa

Ácido etacrínico, bumetanida e, principalmente furosemida^{3,5,9,11}, estão relacionados com ototoxicidade.³⁻⁵ Têm sido associados a perda auditiva, geralmente autolimitada e reversível.^{5,14} Os afetados podem apresentar acúfenos e desequilíbrio, menos comuns.¹⁴

A perda auditiva pode ser permanente em algumas pessoas, especialmente naquelas com insuficiência renal,^{3,14} ou que recebem altas doses.⁴ Também foi relatada em perfusão intravenosa rápida,³ que deve ser evitada, e em neonatos.¹⁴ Porém, tem sido descrita perda de audição com a administração oral de furosemida, em pessoas sem insuficiência renal ou outros tratamentos ototóxicos.³ A ototoxicidade por ácido etacrínico parece desenvolver-se mais gradualmente e precisar de mais tempo para resolução.¹⁴

A importância deste grupo reside no fato de poder potenciar muito a ação ototóxica de aminoglicosídeos e cisplatina. Recomenda-se evitar sua coadministração.^{5,13,14}

Outros medicamentos

A **quinina** expõe a cinchonismo, que associa perda auditiva, acúfenos, problemas visuais, cefaleia, vertigens, vômitos e dores abdominais.^{3,14} A perda auditiva geralmente é neurosensorial e reversível.³ Raramente, foram relatados casos irreversíveis.¹⁴ Com **outros antimaláricos** (cloroquina, hidroxicloroquina, primaquina) foram descritos casos raros, com envolvimento coclear, geralmente reversível com a descontinuação do tratamento.¹¹ A cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar acúfenos, perda de audição e neuropatias periféricas. A mefloquina e o arteméter também têm sido implicados.³

Medicamentos associados a perda auditiva

DATA 2022-01-25 AUTOR Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

Os **inibidores da fosfodiesterase 5** (sildenafil, tadalafil, vardenafil) foram associados a alguns casos de surdez neurosensorial súbita, parcial ou total, desde a primeira dose, muitas vezes unilateral e irreversível, em ocasiões acompanhada de acufenos e vertigem.^{3,5} Os **quelantes do ferro** (deferasirox, deferiprona e deferroxamina) foram relacionados raramente com acufenos e perda de audição.^{3,11} Os efeitos são pouco frequentes se administrados em doses baixas.¹¹ **Outros medicamentos** relacionados com distúrbios auditivos são, por exemplo: antifúngicos (anfotericina B, itraconazol, terbinafina, griseofulvina), fibuxostate, enalapril, bromocriptina, flumazenilo, bifosfonatos,⁹ isotretinoína, boceprevir,⁴ ácido valproico, protóxido de azoto,^{3,9} imunomoduladores (talidomida, tacrolímus, efalizumab,³ interferão^{3,4,9}) e algumas vacinas (sarampo, papeira, hepatite B).³ Não se abordam aqui os medicamentos que podem causar vertigens de forma isolada. A referência n.º 2 inclui tabelas completas com fármacos que podem causar ototoxicidade, com indicação do tipo de efeito.

A notificação aos centros de farmacovigilância é importante na deteção de reações adversas ototóxicas.⁷ Estudos sobre notificações recebidas em bases de dados de farmacovigilância,^{1,7,12} identificaram sinais de perda auditiva com muitos dos medicamentos anteriores e com outros fármacos. Contudo, em alguns casos, é precisa uma investigação mais aprofundada para concluir a existência de risco, considerando outros possíveis fatores de risco para a perda auditiva.¹

Medidas preventivas

O uso de medicamentos ototóxicos nem sempre pode ser evitado, por ex., se não houver alternativas terapêuticas para alguns tipos de cancro.^{6,7} Por este motivo, são necessárias medidas de proteção, especialmente no caso da cisplatina e/ou aminoglicosídeos.¹³ Considerar os fatores de risco individuais é essencial para identificar as pessoas mais suscetíveis,^{1,5,13} que necessitam de um maior acompanhamento.¹³ A avaliação do perfil de risco pode estimar a dose que é provável que produza uma alteração auditiva significativa.⁵ Os idosos e as pessoas com perda auditiva preexistente não devem ser tratados com medicamentos ototóxicos, caso estejam disponíveis outros fármacos eficazes.¹⁰ Podem ser realizados testes de audição antes de iniciar o tratamento, com subsequentes exames periódicos.^{1,5,10,13} Muitas vezes não estão disponíveis, pelo que a taxa real de ototoxicidade por medicamentos pode ser subestimada. Nos tratamentos com cisplatina ou aminoglicosídeos, que podem induzir deficiência auditiva permanente,

deve ser realizada monitorização audiológica.¹³ Para quem recebe medicamentos à base de platina, os testes devem continuar devido à retenção significativa do medicamento após o término do tratamento.¹⁴ A audiometria de alta frequência pode descobrir danos ototóxicos num estágio subclínico. A deteção precoce permitiria considerar modificações no tratamento para minimizar a perda auditiva.¹³ Uma das opções é o uso de terapêuticas alternativas sem potencial ototóxico conhecido.⁴ A monitorização da ototoxicidade pode ser complementada com triagem genética para identificar indivíduos suscetíveis.⁶

As medidas preventivas podem auxiliar na prevenção de danos decorrentes do uso de medicamentos ototóxicos. Porém, dada a alta variabilidade, é difícil prever a suscetibilidade individual.⁴

Quando se prescrevem medicamentos potencialmente ototóxicos, as pessoas devem ser alertadas sobre esta possibilidade e sobre a necessidade de relatar dificuldades auditivas ao médico.^{3,8,9}

A administração simultânea de terapêuticas de proteção para preservar as estruturas do ouvido interno, como certos tratamentos antioxidantes, tem-se mostrado eficaz em protocolos experimentais.⁴ Estudos em animais e *in vitro* demonstraram a eficácia de algumas substâncias,^{5,6,14} mas os ensaios clínicos são limitados.⁶ Para prevenção da toxicidade por cisplatina, têm sido estudados, por exemplo, tiossulfato de sódio, amifostina, N-acetilcisteína ou vitamina E.^{5,6,13,14} Embora a administração sistémica possa reduzir a perda auditiva, também pode reduzir a eficácia antitumoral.^{5,6} Para resolver este problema têm sido tentadas abordagens alternativas, como a administração dos protetores várias horas após a administração da cisplatina, ou a administração intratimpânica.^{6,13} Estudos em animais envolveram a administração de eliminadores de radicais livres, quelantes de ferro e inibidores das vias de morte celular para a prevenção da ototoxicidade por aminoglicosídeos. Alguns ensaios clínicos relataram um efeito protetor da N-acetilcisteína.¹⁴ No entanto, é necessária investigação clínica adicional.^{6,13,14} Nenhum fármaco foi ainda reconhecido como eficaz na prevenção da ototoxicidade.¹¹

Conclusão

Alguns medicamentos podem causar perda auditiva, com forte impacto na capacidade de comunicação e na qualidade de vida.^{5,7} Os benefícios dos medicamentos ototóxicos devem ser pesados em relação aos riscos potenciais, sendo essencial a sua prevenção.¹⁴ O farmacêutico pode intervir na prevenção e monitorização da ototoxicidade por medicamentos e na notificação deste tipo de efeitos.

Referências bibliográficas

- Favrelière S, Delaunay P, Lebreton JP, Roubly F, Atzenhoffer M, Lafay-Chebassier C, et al. Drug-induced hearing loss: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020; 34: 397-407.
- Lusting LR. Hearing Loss. MSD Manual Professional Version. Last full review/revision Dec 2020 | Content last modified Dec 2020. [accedido a 10-11-21] Disponível em: <https://www.msmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/hearing-loss/hearing-loss>
- Pertes d'audition d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire*. 2014; 34(368): 428-35.
- Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, de Vincentis M, Greco A, Taurone S, et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Aug;24(15):7946-7952. doi: 10.26355/eurrev_202008_22477.
- Pérdida de audición inducida por fármacos. *Butlletí de Farmacovigilância de Catalunya*. 2020; 18(3): 9-12. Disponível em: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5223/BFV_2020_18_03_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Ganesan P, Schmiedge J, Manchiai V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol*. 2018 Apr;22(2):59-68. doi: 10.7874/jao.2017.00360.
- Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Moccioaro E, Sottosanti L, Freni F, et al. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 8; 10: 1161. doi: 10.3389/fphar.2019.01161.

- Medicine-induced Hearing Loss. *Prescriber Update* 37(2): 30-31 June 2016. Disponível em: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2016/MedicineInducedHearingLoss.htm>
- Médicaments et troubles de l'audition. *Reseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance*, 6 février 2019. Disponível em: <https://www.rfrcpv.fr/medicaments-troubles-de-laudition/>
- Lusting LR. Drug-Induced Ototoxicity. MSD Manual Professional Version. Last full review/revision Jun 2021 | Content last modified Jun 2021. [accedido a 10-11-21] Disponível em: <https://www.msmanuals.com/en-pt/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/inner-ear-disorders/drug-induced-ototoxicity>
- Guide de pratique. Surveillance audiologique des adultes sous traitement médicamenteux à potentiel ototoxique. OOAQ, 20 février 2020. Disponível em: https://www.ooaq.qc.ca/media/35bplrpr/guide-sur-la-surveillance-audiologique-de-l-ototoxicite%3%A9_vfinale-2020-03-30.pdf
- Tanaka M, Hasegawa S, Nakao S, Shimada K, Mukai R, Matsumoto K, et al. Analysis of drug-induced hearing loss by using a spontaneous reporting system database. *PLoS One*. 2019; 14: e0217951. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217951&type=printable>
- Larvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarrimoli G. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Apr;101(4):491-500. doi: 10.1002/cpt.603.
- Mudd PA. Ototoxicity. *Medscape*. Updated: Jun 13, 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/857679-overview>