

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Ototoxicidade das Platinas na Infância

Renata Alexandra Amaral Correia

MAIO'2019

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Ototoxicidade das Platinas na Infância

Renata Correia

Orientado por:

Dr. Marco Simão

MAIO'2019

Resumo

Com o crescente aumento da sobrevivência de pacientes oncológicos, especialmente na pediatria, começam a surgir como foco de investigação as consequências resultantes dos tratamentos administrados – como é o caso da ototoxicidade induzida pelas platinas.

Sendo as platinas fármacos amplamente utilizados em oncologia pediátrica, as suas sequelas são também bastante frequentes, designadamente a perda auditiva decorrente da ototoxicidade, com todos os efeitos que esta traz ao desenvolvimento psico-motor da criança.

Assim, visando entender melhor a ototoxicidade induzida pelas platinas, fez-se uma revisão exaustiva da literatura relativa ao seu mecanismo de ação, fatores predisponentes, formas de prevenção, potenciais tratamentos e consequências a longo prazo.

O que se concluiu foi que, embora seja vasta a informação sobre este tema, existe uma enorme incoerência entre estudos, nomeadamente ao nível das metodologias, e isto deve-se principalmente à ausência de consenso internacional sobre como classificar e monitorizar a ototoxicidade – cada equipa de investigação usa diferentes classificações e diferentes exames complementares, o que dificulta a comparação dos resultados, ficando o desenvolvimento científico estagnado em estudos com resultados divergentes e não-reproduzíveis.

Palavras-chave: platinas, ototoxicidade, perda auditiva, crianças

Abstract

With the growing number of patients surviving childhood cancers, so does grow the prevalence of long-term side effects derived from the applied treatments.

In childhood cancers, platines are one of the most commonly used chemotherapeutics, and one of its toxic effects is ototoxicity resulting in audiologic impairment or deafness. In the long run, these deficits end up affecting the development of the child at various levels, such as language and social communication.

Through an extensive review of the articles and literature concerning the mechanisms of platinum-induced ototoxicity, its risk factors, and possible ways of otoprotection and treatment, we intended to acknowledge the importance of this issue and the need for further investigation regarding this subject.

One of the major issues found was the enormous diversity amongst articles as regards of ototoxicity criteria and monitoring tests – there is no international agreement on the best way of evaluating and monitoring these patients therefore each investigation team uses different methodologies, thus making the articles and their results hard to compare and recreate which in turn blocks further knowledge on this subject.

Key-words: cisplatine, children, hearing loss, ototoxicity

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

[Escrever texto]

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Introdução	6
Anatomofisiologia do ouvido.....	7
Oncologia – o papel das platinas.....	8
Ototoxicidade induzida pelas platinas na infância	9
Mecanismo	9
Factores de Risco.....	11
Farmacogenética das platinas.....	12
Semiologia clínica e identificação.....	13
Critérios de ototoxicidade.....	14
Métodos complementares de diagnóstico.....	15
Audiometria comportamental.....	15
Otoemissões acústicas (OEAs)	16
Potenciais evocados auditivos (PEAs).....	16
Efeitos.....	17
Otoproteção	18
Índice de apêndices	20
Considerações finais.....	23
Apêndices.....	24
Agradecimentos.....	26
Bibliografia	27

Introdução

Esta revisão tem como objetivo reunir, esclarecer e dar a conhecer a informação mais recente, na área da otorrinolaringologia, acerca da ototoxicidade induzida pelas platinas – como ocorre e como a podemos detetar e prevenir.

Neste trabalho, será dado enfoque à ototoxicidade induzida pelas platinas na população pediátrica, não só pelo vasto número de crianças submetidas a tratamentos com platinas, mas também pela sua particular suscetibilidade aos efeitos adversos destes fármacos.

A isto acresce a importância da audição no desenvolvimento psicossocial da criança, pelo que o conhecimento da literatura existente e investigação já realizada são essenciais para o avanço científico nesta área, fundamental para encontrar forma de reduzir o impacto destes tratamentos na vida futura das crianças.

Anatomofisiologia do ouvido

O mecanismo da audição engloba o sistema auditivo periférico, composto pelo ouvido e sistema vestibular, e o sistema auditivo central, responsável pelo processamento da informação acústica captada pelo sistema periférico, estando estes conectados pelo nervo vestibulo-coclear.

Funcionalmente, o ouvido é dividido em 3 partes: ouvido externo, médio e interno. Focar-nos-emos no ouvido interno, onde atuam as platinas.

O ouvido interno é composto pelo vestíbulo, canais semicirculares e cóclea, onde se encontra o órgão de Corti (órgão neuro-sensorial da cóclea).

O órgão de Corti é constituído por diversos elementos, entre os quais, as células ciliadas cocleares, células sensitivas que sinapsam com o nervo auditivo, transmitindo o estímulo sonoro até aos órgãos corticais superiores. São estas as células lesadas pelas platinas, alterando assim a via de transmissão sonora e causando os defeitos auditivos mencionados adiante.

Oncologia – o papel das platinas

As platinas são fármacos da classe dos alquilantes, frequentemente enquadradas em esquemas de quimioterapia pela sua elevada eficácia, podendo ser utilizadas tanto em adultos – por exemplo, no tratamento de tumores gonadais metastizados e no carcinoma pulmonar de não-pequenas células – como em crianças – no tratamento de tumores das células germinativas, osteossarcomas, hepatoblastomas e neuroblastomas (1 e 2).

Apesar da sua eficácia, são fármacos cuja toxicidade afeta múltiplos sistemas, inclusivamente o sistema auditivo. Por razões ainda não esclarecidas, as crianças são particularmente susceptíveis à ototoxicidade induzida pelas platinas, que tem um forte impacto negativo na sua qualidade de vida e desenvolvimento.

Atualmente, existem 3 fármacos, aprovados pela FDA, pertencentes ao grupo das platinas: a oxaliplatina, raramente associada a ototoxicidade e de uso limitado a tumores colorectais de estadio avançado; a carboplatina e a cisplatina, largamente utilizadas e associadas a um risco significativo de ototoxicidade, embora este seja maior no caso da cisplatina (2).

Com o aumento da taxa de cura de tumores pediátricos, aumentou também o número de indivíduos a viver com os danos resultantes dos tratamentos a que foram submetidos (2), pelo que é cada vez mais pertinente a prevenção e tratamento destes danos, proporcionando aos doentes uma melhor qualidade de vida pós-tratamento.

Ototoxicidade induzida pelas platinas na infância

Em 2005, estimava-se que a ototoxicidade induzida pela cisplatina rondasse os 30-90% (3); estudos mais recentes apontam para valores acima de 60% (2).

Contudo, é difícil apontar uma percentagem correta de crianças afetadas devido à variabilidade, entre estudos, de fatores como: tratamentos administrados (idade de início, dosagem por ciclo/cumulativa, intervalos e modos de administração..), as populações estudadas (idade, tratamentos concomitantes, factores de risco..) e o uso de diferentes critérios de ototoxicidade.

Mecanismo

O mecanismo de ação das platinas difere de células tumorais para não tumorais.

Em termos terapêuticos, a citotoxicidade induzida pelas platinas deve-se à formação, nas células tumorais, de ligações intra e entre cadeias de ADN, o que resulta em dois efeitos: em primeiro lugar, há ativação de cascatas apoptóticas que culminam em morte celular; em segundo, há inibição da replicação de ADN, ou seja, as platinas são capazes de simultaneamente eliminar o tumor existente e bloquear a sua multiplicação. (2 e 4)

A ocorrência de ototoxicidade implica que as platinas atravessem a barreira hemato-labirintica (que separa o sangue da endolinfa, no ouvido interno). Atualmente, desconhece-se como sucede esta passagem, existindo algumas propostas baseadas no já conhecido mecanismo de ototoxicidade da gentamicina (5).

Não obstante, sabe-se que os eventos primordiais da ototoxicidade induzida por platinas são as alterações estruturais das células ciliadas cocleares e de determinados neurónios na rampa coclear basal (2), estando propostos dois mecanismos passíveis de justificar a ototoxicidade:

1. As platinas são metabolizadas no interior das células ciliadas cocleares externas, induzindo, por um lado, a produção massiva de espécies reativas de oxigénio (ERO) e, por outro, a libertação de factores pro-apoptóticos intracelulares, ambos capazes de ativar caspases que culminam em morte celular (4);
2. As platinas promovem a degeneração da estria vascular coclear, fragilizando a barreira hemato-labirintica (BHL), no interior da qual se encontram as células sensitivas do ouvido interno. Quaisquer desarranjos na BHL induzem uma perda rápida do potencial endolinfático, com perda consequente da sensibilidade auditiva (4).

Factores de Risco

A perda auditiva induzida pelas platinas não só não afeta todos os pacientes que recebem este tratamento, como não os afeta da mesma forma – as queixas variam entre perda auditiva, otalgia, tinitus e podem ser progressivas ou não, permanentes ou transitórias - pelo que se têm ponderado possíveis fatores que aumentem a predisposição para a ototoxicidade.

Os factores considerados incluem: a dose cumulativa, intervalos de administração e método de administração do fármaco, e a idade da primeira administração – por exemplo, num estudo de 2003 verificou-se que crianças com menos de 5 anos a receber tratamentos com platinas tinham um risco 21x superior de desenvolver perda auditiva severa quando comparadas com adolescentes sujeitos ao mesmo tratamento (6), tendo-se chegado a conclusões semelhantes noutros artigos.

Relativamente à dose cumulativa, verificou-se uma incidência de perda auditiva na ordem dos 42% para crianças que recebiam uma dose cumulativa de 420mg (correspondente aos esquemas de quimioterapia com doses mais elevadas), embora já se tenham registado défices auditivos para menores doses cumulativas (1).

Além de factores directamente relacionados com o fármaco, também se ponderam outros factores potencialmente ototóxicos, tais como: exposição sonora, radioterapia craniana prévia, administração concomitante de fármacos ototóxicos e até insuficiência renal (7 e 3), que podem ter um efeito ototóxico sinérgico com as platinas.

Farmacogenética das platinas

Pela variabilidade de apresentação da toxicidade das platinas, tem-se estudado a sua relação com alguns factores genéticos que justifiquem o facto de alguns pacientes serem mais afectados do que outros, para as mesmas doses de fármaco. Em 2013, Brock et al sumariam os mais estudados/mais promissores (4) – consultar apêndice 1.

Todavia, devemos ser críticos quanto a estes estudos, cujas amostras reduzidas e pouco fiáveis dificultam a reprodução de resultados positivos – por exemplo, em 2013 verificou-se que os genes TPMT e COMT não tinham qualquer relação com a ototoxicidade induzida por platinas (8), contrariando estudos prévios.

Além disto, tratam-se na sua maioria de estudos monogénicos, o que pode subvalorizar a susceptibilidade à ototoxicidade, provavelmente multigenética multifatorial.

Em termos clínicos, ainda não têm aplicação, pois este rastreio apenas se justifica se tivermos algo a oferecer ao paciente (otoproteção ou tratamento), que não é ainda o caso.

Semiologia clínica e identificação

Clinicamente, a ototoxicidade induzida pelas platinas manifesta-se por surdez progressiva e irreversível do tipo neurosensorial, bilateral e simétrica, podendo acompanhar-se de otalgia, tinnitus (7) e vertigens (2).

Geralmente surge com a progressão do tratamento, devido à dose cumulativa de fármaco, mas também já se verificou o aparecimento de tinitus e alteração da sensibilidade acústica (em exames audiológicos) imediatamente após infusão de cisplatina(1).

Nas crianças, o reconhecimento e caracterização de sintomas dependem principalmente do nível de suspeita do médico / pais, pois as suas queixas tendem a ser inespecíficas (choro, défice de atenção, de comunicação..), pelo que alterações no padrão habitual de comportamento da criança deverão ser um alerta. Isto evidencia a importância de garantir um acompanhamento destes pacientes por parte da otorrinolaringologia, que facilite a identificação atempada de alterações auditivas, diminuindo o impacto dos tratamentos oncológicos na vida destas crianças.

Critérios de ototoxicidade

Existem vários critérios, utilizados mundialmente, para classificar a ototoxicidade induzida por platinas (9): NCI, ASHA, WHO, Muenster, sistema de Brock, etc. – sumarizados na tabela 1

Pela ausência de um acordo internacional sobre qual o mais adequado, cada equipa de investigação seleciona qual quer aplicar, o que compromete a comparação entre estudos.

Table 1. Definitions and criteria of ototoxicity and hearing impairment in children

Grade	Khan <i>et al.</i> 1982 [26]	Brock's Ototoxicity Grading System 1991 [12]	WHO Grades of Hearing Impairment, pediatric 1997 [61] Mean auditory threshold at 500, 1000, 2000, and 4000 Hz for the best ear	ASHA Guidelines 1994 (http://www.asha.org/policy/GL1994-00003.htm)	Muenster Classification 2007 [25]	NCI CTCAE v. 4.0, pediatric 2010 [62] Auditory thresholds: hearing loss in at least one ear	Chang Practical Grading System 2010 [63]	SIOP Boston Ototoxicity Scale 2012 [2]
0	No toxicity	<40 dB HL at all frequencies	25 dB or less	(A) 20 dB or greater decrease in pure tone threshold at any test frequency (B) 10 dB or greater decrease at two adjacent test frequencies (C) Loss of response at three consecutive test frequencies where responses were previously obtained	≤10 dB HL at all frequencies		≤20 dB at 1, 2, and 4 kHz	≤20 dB HL at all frequencies
1	Tinnitus	≥40 dB HL at 8 kHz	26–40 dB		>10 and ≤20 dB HL at one or more frequencies, or tinnitus	>20 dB HL at 8 kHz	1a: ≥40 dB at any frequency 6 to 12 kHz 1b: >20 and < 40 dB at 4 kHz	>20 dB HL above 4 kHz
2	>20 dB HL at 4 kHz and above	≥40 dB HL at 4–8 kHz	41–60 dB		>20 dB HL at 4 kHz and above 2a: >20 to ≤40 dB 2b: >40 to ≤60 dB 2c: >60 dB	>20 dB HL at 4 kHz and above	2a: ≥40 dB at 4 kHz and above 2b: >20 dB and <40 dB at any frequency below 4 kHz	>20 dB HL at 4 kHz and above
3	>20 dB HL < 4 kHz	≥40 dB HL at 2–8 kHz	61–80 dB		>20 dB HL at <4 kHz 3a: >20 to ≤40 dB 3b: >40 to ≤60 dB 3c: >60 dB	>20 dB HL at 3 kHz and above. Hearing loss sufficient to indicate therapeutic intervention, including hearing aids; additional speech language-related services indicated.	≥40 dB at 2 or 3 kHz and above	>20 dB HL at 2 kHz and above
4	Deafness	≥40 dB HL at 1–8 kHz	81 dB or greater		≥80 dB at <4 kHz	Audiological indication for cochlear implant and additional speech language-related services indicated.	≥40 dB at 1 kHz and above	>40 dB HL at 2 kHz and above

Abbreviations: ASHA, American Speech-Language-Hearing Association; NCI CTCAE, National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events; SIOP, International Society of Pediatric Oncology.

Tabela 1 - Langer et al (2013) Understanding platinum-induced ototoxicity

[Escrever texto]

Métodos complementares de diagnóstico

Existem diversos exames complementares que permitem avaliar, diagnosticar e monitorizar a função auditiva.

Dado o conhecido risco de ototoxicidade das platinas, é importante realizar uma avaliação audiológica pré-tratamento, de modo a estabelecer a função auditiva basal, e durante e após o tratamento, visto estarem descritas situações de progressão da perda auditiva após término do tratamento (10 e 11).

As alterações estruturais que surgem ao nível das células ciliadas cocleares e rampa coclear basal diminuem a sensibilidade acústica, inicialmente para frequências de som mais altas (> 6 kHz), sendo estas alterações assintomáticas e dificilmente detetadas pelos métodos habituais de avaliação auditiva.

Os exames audiológicos mais sensíveis na deteção destas alterações são: a audiometria de sons puros, a audiometria de alta frequência, as otoemissões acústicas por produtos de distorção (2) e os potenciais evocados auditivos, particularmente úteis na pediatria por não necessitarem de uma participação ativa.

Audiometria comportamental

Os testes audiométricos comportamentais são frequentemente utilizados em audiologia pois permitem avaliar todo o sistema auditivo. Estes baseiam-se na resposta auditiva subjetiva a estímulos sonoros puros e falados (audiometria tonal e vocal, respetivamente) e consideram-se o gold-standard de monitorização da ototoxicidade e perda auditiva, embora impliquem a participação ativa do paciente.

A audiometria tonal permite determinar o limiar auditivo, medindo assim a sensibilidade auditiva para sons puros sinusoidais. O que se verifica na fase inicial da ototoxicidade induzida pelas platinas é uma diminuição da sensibilidade auditiva para sons de alta frequência.

Na audiometria vocal, usam-se estímulos vocais para avaliar o grau de reconhecimento do discurso falado, sendo a sua aplicação mais pertinente em pacientes a fazer reabilitação auditiva ou nos candidatos a aparelhos auditivos, sendo que até 40% dos doentes acabam por necessitar destes aparelhos (11).

[Escrever texto]

Otoemissões acústicas (OEAs)

As otoemissões acústicas são vibrações cocleares, produzidas espontaneamente ou desencadeadas por um estímulo sonoro, que produzem uma onda sonora capaz de ser detectada através de um pequeno microfone inserido no canal auditivo externo. As OEAs refletem a integridade da cóclea, particularmente das células ciliadas externas, danificadas pelas platinas. Conforme o estímulo que desencadeia as OEAs, estas dividem-se em diferentes tipos, um dos quais as otoemissões acústicas de produto de distorção (OEAPD) – nestas utilizam-se dois tons contínuos, possibilitando a avaliação de intervalos menores de frequências. Inúmeros estudos verificaram que estas OEAs não só permitem monitorizar facilmente alterações precoces induzidas pela ototoxicidade da cisplatina (12) como se correlacionam com alterações nos limiares audiométricos para sons de alta frequência (1).

Potenciais evocados auditivos (PEAs)

Os PEAs correspondem a alterações do potencial bioelétrico ao nível do aparelho auditivo (cóclea, nervo auditivo e sistema nervoso central) que são desencadeados por um estímulo auditivo e detetados através de elétrodos de superfície colocados no escalpe. Consoante o local onde se originam, os PEAs criam diferentes tipos de resposta elétrica audiométrica, uma delas a audiometria do tronco encefálico (ABR em inglês). Esta avaliação pode executar-se durante o sono ou sob anestesia, e permite uma medição objetiva do limiar auditivo, essencialmente para frequências médias e altas, e ainda a distinção entre perda auditiva de origem coclear ou retrococlear.

Efeitos

No que toca à surdez adquirida, especialmente em crianças pequenas, uma das preocupações mais pertinente é impacto da surdez na fala. As crianças constroem a base para a linguagem graças à exposição repetida à fala em diversos contextos, ocorrendo uma aquisição quase subconsciente do vocabulário e das regras da linguagem falada, pelo que qualquer défice auditivo pode prejudicar o desenvolvimento da fala (3) e, conseqüentemente, predispor ao aparecimento de atrasos neuro cognitivos e psicossociais.

A perda auditiva induzida pelas platinas começa por afetar sons de alta frequência (> 4kHz) e vai progredindo até envolver frequências progressivamente mais baixas (2). A surdez para sons de alta frequência torna pouco audíveis ou irreconhecíveis determinadas consoantes e sons do discurso, limita a percepção do discurso em ambientes ruidosos (limitação esta que é muito marcada, considerando que numa criança com audição preservada já existe esta dificuldade), pelo que há uma falha na compreensão do discurso, e ainda compromete a percepção de sons musicais.

Tudo isto se reflete num atraso do desenvolvimento psicossocial, inferior desempenho académico, e uma diminuição na qualidade de vida da criança e, conseqüentemente, dos próprios cuidadores. Além disto, ainda existe um forte impacto económico derivado da perda auditiva, visto que uma grande percentagem destas crianças acaba por necessitar de aparelhos auditivos neste contexto (2).

Otoproteção

Embora, para alguns tumores, já se recomendem a substituição da cisplatina ou ajuste da sua dose mediante o aparecimento de ototoxicidade (13), isto não foi implementado como estratégia de otoproteção por se desconhecer o impacto desta medida na eficácia anti-tumoral da cisplatina (2).

Assim, tem-se apostado na procura de fármacos que permitam prevenir a ototoxicidade induzida pelas platinas sem prejudicar a sua ação anti-tumoral. Atualmente, não existem fármacos aprovados pela FDA para este efeito, contudo existem 3 fármacos com designação aprovada pela FDA de drogas-órfãs* para a prevenção da ototoxicidade induzida pelas platinas em doentes pediátricos. São eles:

1. R-besilato de r-azasetron

Já se havia verificado a capacidade de reversão da perda auditiva deste fármaco em modelos animais de trauma acústico severo (14). Assim, procurou testar-se o potencial otoprotetor deste fármaco em modelos animais, tendo em conta a existência de vias apoptóticas comuns entre a perda auditiva induzida por trauma acústico e pela cisplatina. O que se verificou foi que a administração oral deste fármaco prévia à de cisplatina, limitou significativamente a redução dos PEA e das OEAPD, sem afetar a citotoxicidade da cisplatina. (15)

2. Tiosulfato de sódio

Pela sua capacidade de resgate de EROs e de inativação de espécies de platina, o potencial otoprotetor deste fármaco tem sido alvo de inúmeros estudos, tendo-se já demonstrado a sua eficácia como otoprotetor (16). Recentemente, 2 grandes estudos em populações de crianças submetidas a quimioterapia com cisplatina, demonstraram uma redução significativa na incidência de perda auditiva em crianças tratadas com TSS após cisplatina, comparativamente às que receberam apenas cisplatina. (16; 17) Contudo, um dos estudos verificou que pacientes com doença disseminada tratados com TSS, apresentaram uma redução da sobrevida global, e não se excluiu que o TSS possa exercer citoproteção nestes doentes em particular. (16)

[Escrever texto]

3. Inibidor do APAF-1 **

Sobre este inibidor, a informação encontrada é escassa - trata-se de um composto capaz de inibir o fator pro-apoptótico APAF-1, atuando na citotoxicidade de fármacos como a cisplatina (dados da free patents online)

Um dos mecanismos propostos como causa da ototoxicidade induzida pelas platinas é a produção de espécies reativas de oxigênio, pelo que antioxidantes, captadores de EROs e anti-inflamatórios têm sido vistos como potenciais otoprotetores; nas tabelas 2 e 3 (ver apêndice) estão reunidos os agentes mais promissores (em estudo até 2013).

No desenvolvimento de otoprotetores, uma grande barreira é a utilização de formulações sistêmicas, que acarreta 2 problemas: primeiro, os fármacos não conseguem atravessar a barreira hemato-labírintica de forma eficiente, ou seja não alcançam o local de ação; e segundo, reagem com a cisplatina em circulação, afetando a sua eficácia.

Posto isto, tem-se investido na pesquisa de formas de administração local de otoprotetores, como já se faz com a gentamicina e corticosteroides no tratamento da doença de Menière (18). Em 2013, Riga *et all* (19) propuseram a administração transtimpânica de N-acetilcisteína em 24 doentes candidatos a quimioterapia com cisplatina. Testando um ouvido e usando o contra-lateral como controlo, verificaram a ocorrência de ototoxicidade em 29% dos ouvidos não tratados e 8% dos tratados, sendo as alterações do limiar auditivo muito mais significativas nos ouvidos não tratados. De notar, quase todos os pacientes reportaram otalgia intensa imediatamente após a injeção, mas sem alterações otomicroscópicas. Apesar da amostra reduzida, da otoproteção não ter sido total, e do entrave da otalgia intensa, este foi um resultado muito promissor e faz valer a procura de formas de melhorar este método de administração – uso de partículas transportadoras ou membranas estabilizadoras para administração passiva (20) - ou até procurar outras formas de administração local de otoprotetores, como a injeção intracoclear através de implantes cocleares ou bombas osmóticas (21).

*fármacos destinados ao tratamento de doenças raras, não havendo população suficiente para testar a sua eficácia e segurança

**[2-(4-(2,4-dichlorophenethyl)-3,6-dioxo-1-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)piperazin-2-yl)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl) acetamide]

[Escrever texto]

Índice de apêndices

Os artigos analisados, revelaram que a cisplatina é o quimioterápico mais ototóxico, contudo é também um dos mais utilizados pela sua conhecida eficácia. Estes achados vão de encontro com a literatura existente (Allen et al., 1998; Berg, Spitzer & Garvin, 1999; Martiñon et al., 2002; Stern & Bunin, 2002; Simon, Hero, Dupuis, Selle & Berthold, 2002; Truong, Winzelberg & Chang, 2007; Eirnarsson et al., 2007; Bhagat et al., 2010; Sivaprakasam, Gupta, Greenberg, Capra & Nathan, 2011; Fligor, Krasker, Villaluna, Krailo & Frazier, 2012).

Os artigos revistos relatam que a cisplatina é usada no tratamento de diversas neoplasias na infância, nomeadamente: cabeça e pescoço, SNC, olhos, sistema linfático, fígado, ossos e músculos, células germinativas e órgãos sexuais, havendo enorme coerência neste aspecto. Os estudos realizados por Allen et al. (1998), Simon et al. (2002) e Bergeron et al. (2005), referentes ao neuroblastoma, citam que a perda auditiva induzida pelas platinas está relacionada com o estadio do neuroblastoma, inserido na classificação anterior como cancro de cabeça e SNC.

A ototoxicidade caracteriza-se por uma perda auditiva do tipo neurosensorial, bilateral, simétrica, progressiva, irreversível e com queda descendente nas frequências agudas (Skinner et al., 1990; Sergi et al., 2003). Os estudos analisados estão em concordância com os achados da literatura. Apenas um estudo realizado por Truong et al. (2007), refere audição normal após o tratamento com o quimioterápico vincristina.

Os sons considerados mais agudos, na língua inglesa (a que se referem a maioria dos artigos), são: /s/, /sh/, /f/ e /th/ e alguns destes sons são compatíveis com a língua portuguesa. Estes sons são acusticamente difíceis de detetar, mas a perda auditiva nestas frequências durante a infância acarreta uma má aquisição da linguagem (Berg et al., 1999).

Diversos estudos evidenciam que quanto maior a dose cumulativa de platina, maior a perda auditiva associada. Allen et al. (1998); Simon et al. (2002); Rogers et al. (2004); Bertolini et al. (2004); Bergeron et al. (2005); Eirnarsson et al., (2007); Bhagat et al. (2010) e Sivaprakasam et al. (2011) corroboram esta afirmação. Apenas Berg et al. (1999) contrariam esta afirmação por considerarem não existirem evidências estatisticamente significativas para estabelecer esta correlação.

[Escrever texto]

Relativamente à idade, não existe um consenso; alguns estudos afirmam que ser criança é um fator de risco, outros estudos afirmam o contrário. Nesta revisão verificou-se que os estudos realizados por Eirnarsson et al. (2007) e Bhagat et al. (2012), referem a população pediátrica como sendo aquela com maior risco para desenvolver ototoxicidade, enquanto que estudos realizados por Allen et al. (1998); Bertolini et al. (2004); Bergeron et al. (2005) e Bhagat et al. (2012), não apoiam este achado, dizendo que não existem dados suficientes para afirmar que a idade é um fator de risco para a ototoxicidade.

Está confirmado cientificamente que a carboplatina, um agente da mesma classe e com mecanismo de ação idêntico à cisplatina, apresenta menor ototoxicidade. Simon et al. (2002); Stern & Bunin (2002); Bergeron et al. (2005); Bhagat et al. (2010) e Bhagat et al. (2012) estudaram o resultado da substituição de cisplatina por carboplatina em esquemas de quimioterapia, revelando-se apresentar menor ototoxicidade mas a mesma eficácia anti-tumoral.

Riga et al. (2005), realizaram um estudo utilizando apenas a vincristina como quimioterápico, não se tendo verificado alteração do limiar auditivo. Esta observação vai de encontro com estudos prévios que reportaram nenhuma ou rara perda auditiva neurosensorial.

A longo prazo, a ototoxicidade pode resultar em perda auditiva permanente, originando problemas de comunicação e baixa qualidade de vida. Nas crianças, isto poderá prejudicar o seu desenvolvimento cognitivo, linguístico e social (Berg et al. 1999).

Allen et al. (1998), realçam a importância da implementação de um programa de monitorização que permita identificar precocemente os danos causados pela ototoxicidade, antes de se tornarem irreversíveis. Sugerem, então, a integração das OEAs nestes programas, nomeadamente as OEAPD, mais sensíveis e com capacidade de avaliarem uma maior variedade de frequências.

Berg et al. (1999), sugerem a inclusão de uma avaliação audiológica nas avaliações médicas periódicas em oncologia pediátrica, que integre a audiometria tonal, audiometria de altas frequências, impedanciometria, e ainda OEAs e PEAs, quando não for possível a colaboração das crianças mais pequenas. Martiñón et al. (2002), referem

[Escrever texto]

as OEAs como um bom método de monitorização da ototoxicidade, por serem exames sensíveis, rápidos, objetivos e que não necessitam da colaboração da criança, no entanto reconhecem que o facto destas não conseguirem avaliar frequências de 8000Hz é uma grande limitação por serem as primeiras frequências afetadas pela ototoxicidade. Stern & Burn (2002), sugerem uma monitorização prolongada no tempo, para que seja possível avaliar os efeitos a longo prazo destes quimioterápicos. Concluíram ainda que a carboplatina é um quimioterápico mais seguro e igualmente eficaz quando comparado com a cisplatina, encorajando a substituição da cisplatina por carboplatina.

Simon et al. (2002), Rogers et al. (2004), Bergeron et al. (2005), Sivaprakasam et al.(2011) e Bhagat et al. (2012), não referem a importância da monitorização da ototoxicidade em crianças. Bhagat et al. (2010), mencionam a importância da monitorização, mas não referem através de que exames.

Bertolini et al. (2004) e Einarsson et al. (2010), sugerem um acompanhamento superior a dois anos para avaliar os danos auditivos provocados pelos quimioterápicos à base de platina. Aconselham a avaliação das OEAs juntamente com audiometria convencional para a identificação precoce da perda auditiva. Riga et al. (2005), referem que as OEAs apresentam uma sensibilidade boa para avaliar a ototoxicidade em crianças. Truong et al. (2007), afirmam que a audiometria tonal convencional deve permanecer o exame padrão para a monitorização da ototoxicidade, no entanto salientam a importância dos exames não comportamentais em pediatria, nomeadamente OEAs e PEATC.

São de referir algumas limitações dos estudos aqui analisados: nenhum dos artigos apresenta desvio padrão das idades; certos artigos não diferenciavam o género das crianças nem o tipo de cancro para o qual estavam a realizar quimioterapia; alguns artigos não são explícitos na quantificação da amostra; muitos artigos usavam diferentes critérios de avaliação da ototoxicidade; muitos dos artigos não eram explícitos quanto à dose cumulativa de platinas administradas ou os intervalos de administração. Além disto, houve alguma dificuldade em perceber quais os exames diagnósticos realizados e quais os seus resultados, até porque os artigos usavam diferentes métodos de rastreio da ototoxicidade.

Considerações finais

Ao projetar protocolos de tratamento, a equipa de cuidados de saúde deve considerar os papéis da audição e equilíbrio na qualidade de vida do paciente após a terapia, e não apenas o tratamento do tumor.

As crianças, ao contrário dos adultos, encontram-se no processo de aquisição da linguagem, ao qual a audição é inerente, e a sua alteração tem impactos significativos, inclusivamente nos aspetos sociais e emocionais.

São inúmeros os recursos auditivos que permitem a monitorização audiológica nestes pacientes, o que falha é a não implementação de um protocolo audiológico estandardizado, que obrigue a uma monitorização correta e igual de todos os pacientes sujeitos ao mesmo tratamento. Mesmo em casos onde a perda auditiva seja inevitável, este protocolo propiciaria uma seleção dos pacientes candidatos a uso de aparelhos de amplificação sonora individual e a adaptação às necessidades individuais.

Além disto, é imprescindível um consenso internacional acerca dos critérios de avaliação da ototoxicidade induzida por quimioterápicos, que permita a comparação de estudos clínicos e, conseqüentemente, um avanço do conhecimento científico sobre esta patologia. Novas investigações devem ser realizadas, com integração de audiologistas, otorrinolaringologistas e oncologistas nas equipas multidisciplinares em oncologia pediátrica, seja na prática clínica ou investigação.

Pela íntima relação entre os sistemas auditivo e vestibular, não podemos desprezar que seja possível a existência de toxicidade vestibular ainda não avaliada, que também seria relevante estudar.

Apêndices

Table 1. Results of Published Studies in Cisplatin Pharmacogenomics Using Candidate Gene Approach	
Gene/Protein	Summary of Results
Megalín	Selected for candidate gene approach because it is highly expressed in renal proximal tubular cells and marginal cells of the inner ear. Also associated with the uptake of ototoxic aminoglycosides. ⁴⁶
GSTs	Animal studies suggest GSTs are found in the cochlea and have a role in protection from ototoxicity. The <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , and <i>GSTP1</i> genes are polymorphic in humans, and nonfunctional variants are commonly found in whites. ⁴⁷
<i>TPMT</i> , <i>COMT</i>	Two cohorts (identified through the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety) were evaluated for cisplatin toxicity. ⁴² They used a gene chip composed of variants in 220 drug metabolism genes and found that genetic variants of <i>TPMT</i> (odds ratio, 17) and <i>COMT</i> (odds ratio, 5.5) were significantly associated with cisplatin-induced hearing loss. The combination of <i>TPMT</i> and <i>COMT</i> genotypes could be used as a clinical test to identify those who will have cisplatin-induced deafness with a positive predictive value of 92.9% and a negative predictive value of 48.6%. ⁴² Mechanisms of toxicity include increased efficiency of cisplatin cross-linking, as well as a possible role of the methionine pathway through a common substrate, S-adenosylmethionine. ⁴²
<i>ERCC1</i> , <i>ERCC2</i>	<i>ERCC1</i> encodes an excision repair enzyme involved in platinum DNA adduct repair. ⁴⁸ Two common single nucleotide polymorphisms in <i>ERCC1</i> are correlated with an increased risk of both toxicity and survival in adults with non-small-cell lung tumors. ^{49,50}
Mitochondrial gene mutations	No studies have been performed that have evaluated for associations between mitochondrial gene mutations and cisplatin-induced hearing loss. Aminoglycoside-induced deafness is thought to be associated with mutations in the mitochondrial 12S ribosomal RNA gene. ⁵¹⁻⁵³

Abbreviations: *COMT*, catechol-O-methyltransferase; *ERCC1*, excision repair cross-complementation group 1; *ERCC2*, excision repair cross-complementation group 2; GST, glutathione-S-transferase; *TPMT*, thiopurine S-methyltransferase.

Tabela 1 – Brock at all (2012) *Platinum-Induced Ototoxicity in Children: A Consensus Review on Mechanisms, Predisposition, and Protection, Including a New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale*

Table 3. Representative Emerging Otoprotectants for Use With Platinum-Based Chemotherapy

Agent	Route	Mechanism	Comment
STS	IV	Thiol-reducing agent	In rats, STS protects against ototoxicity ¹⁴ without reducing antitumor efficacy. ¹⁰¹ Currently in phase III trials. Possible approaches include delayed administration, ^{14,87,100} two-compartment models, ^{4,5,104} and cochlear application. ^{85,96}
Amifostine	IV	Metabolized to WR-1065, a thiol-reducing agent	Most trials show no otoprotection; dose intensity may be critical; routine use of amifostine to prevent platinum-associated neurotoxicity or ototoxicity is not currently supported by the American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline. ¹⁰⁵
NAC	IV	Thiol-reducing agent	High dose (1,000 mg/kg) IV or intra-arterial NAC protects against cisplatin ototoxicity in the rat when given either 30 minutes prior to or 4 hours after chemotherapy and also blocks kidney toxicity and weight loss. ^{14,78} Delayed IV NAC does not block chemotherapy antitumor efficacy. ¹⁰¹
D-methionine	PO, IV, or delivery to the round window	Glutathione modulator, free-radical scavenger	Animal studies have confirmed D-methionine protection from carboplatin- and cisplatin-induced ototoxicity. ⁹⁹ Effective delivered PO, ⁹⁹ systemically, or to the round window. ⁹⁶ Animal studies have not shown significant antitumor interference. ¹⁰⁶ One small-scale clinical trial showed complete otoprotection. ¹⁰⁷ Larger-scale clinical trials will be needed.
Ebselen	PO	Glutathione peroxidase promoter	In animal studies, ebselen, a selenium-containing compound, has reduced cisplatin-induced outer hair cell loss with and without allopurinol co-administration ⁹⁹ and does not appear to comprise cisplatin's antitumor efficacy. ¹⁰⁸ To date, ebselen has not been tested in clinical trials, but trials are in the planning stages.
Ringer's solution or dexamethasone	Intratympanic injection	Agent dependent (anti-inflammatory)	Compartmental therapy via tympanostomy tubes. ^{92,95}

Abbreviations: IV, intravenous; NAC, N-acetylcysteine; PO, orally; STS, sodium thiosulfate.

Tabela 2 – Brock et al (2012) Platinum-Induced Ototoxicity in Children: A Consensus Review on Mechanisms, Predisposition, and Protection, Including a New International Society of Pediatric Oncology

Table 2. Ongoing clinical studies of otoprotectants (registered studies at ClinicalTrials.gov)

Otoprotectant, proposed mechanism of action	NCT number	Title	Recruitment	Population	Estimated enrollment	Treatment protocol	Study designs	Phase
α-Lipoic acid Antioxidant	NCT00477607	Prevention of cisplatin ototoxicity with the antioxidant α-lipoic acid	Completed, no results available	Adult cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy	200	α-Lipoic acid QD beginning 1 week before the start of cisplatin treatment and continuing for up to 1 month after the completion of cisplatin	Randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter	I/III
Ginkgo biloba extract Antioxidant and ROS scavenger	NCT01139281	The protective effect of Ginkgo biloba extract on cisplatin-induced ototoxicity in humans beings evaluated by distortion product otoacoustic emissions	Completed, no results available	Adult patients treated with cisplatin-based chemotherapy	15	Ginkgo biloba extract (GBE761) 120 mg BID	Randomized, placebo-controlled, double-blind	II
Sodium thiosulfate Binds and inactivates platinum and acts as a free radical scavenger	NCT00716976	A randomized Phase III study of sodium thiosulfate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children	Recruiting	Pediatric cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy	135	Sodium thiosulfate IV over 15 min, beginning 6 h after completion of cisplatin	Randomized, open label, multicenter	III
	NCT00652132	A multi-centre open-label randomised Phase III trial of the efficacy of sodium thiosulphate in reducing ototoxicity in patients receiving cisplatin chemotherapy for standard risk hepatoblastoma	Recruiting	Pediatric hepatoblastoma patients treated with cisplatin-based chemotherapy	115	Sodium thiosulfate IV over 15 min, beginning 6 h after completion of cisplatin	Randomized, open label, multicenter	III
Ringer's lactate Prevention of acidosis; lactate is converted to pyruvate with the generation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide, one potent endogenous antioxidant and free radical scavenger	NCT01108601	Trans tympanic administration of lactate: an innovative otoprotection for patients receiving cisplatin or carboplatin chemotherapy	Recruiting	Patients 15 years and older undergoing platinum-based chemotherapy	20	Ringer's lactate (+0.03% ciprofloxacin), ear drops BID during chemotherapy	Randomized, open label	I/II
	NCT00584155	Evaluation of lactated ringers for protection from cisplatin ototoxicity	Completed, no results available	Adult patients treated with cisplatin		Ringer's lactate (with 0.03% ofloxacin), ear drops, administered at the start time, 30 min after chemotherapy starts and hourly for 4 h	Randomized, placebo-controlled, single-blind	I
Glucocorticosteroids Attenuation of ROS-generated inflammation	NCT01285674	Intratympanic steroid treatment for the prevention of inner ear toxicity associated with systemic treatment with cisplatin	Not yet recruiting	Adult patients treated with cisplatin-based chemotherapy	20	Intratympanic injection of 0.5 ml methylprednisolone 62.5 mg/ml	Open label	
	NCT01372804	Prevention of cisplatin-induced hearing loss by intratympanic dexamethasone treatment	Recruiting	Adult patients treated with cisplatin-based chemotherapy	30	0.7 ml of dexamethasone phosphate 10 mg/ml injected unilaterally to the middle ear	Randomized, open label	IV
ASA Antioxidant; attenuation of ROS-generated inflammation	NCT00578760	Does aspirin have a protective role against chemotherapeutically induced ototoxicity?	Not yet recruiting	Adult patients treated with cisplatin for germ cell, bladder, or head and neck carcinoma	110	325 mg ASA QD for the duration of cisplatin	Randomized, placebo-controlled, double-blind	

Tabela 3 –Lang et al(2013). Understanding platinum-induced ototoxicity. Trends in Pharmacological Sciences

[Escrever texto]

Agradecimentos

Ao Dr. Marco Simão, que prontamente aceitou orientar a minha tese e acreditou desde o início no valor deste trabalho;

Ao Prof. Óscar Dias, que esteve sempre disponível para me auxiliar, esclarecer dúvidas e dar-me confiança no meu próprio trabalho;

À Bárbara Teixeira, técnica de audiologia, pelas horas de brainstorming que culminaram com a escolha deste tema e pela paciência em explicar exames audiológicos.

À minha família, sem os quais nada disto seria possível.

Bibliografia

- (1) Truong, M. T., Winzelberg, J., & Chang, K. W. (2007). *Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: A case report and review. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*
- (2) Langer, T., am Zehnhoff-Dinnesen, A., Radtke, S., Meitert, J., & Zolk, O. (2013). *Understanding platinum-induced ototoxicity. Trends in Pharmacological Sciences*
- (3) Knight, K. R. G., Kraemer, D. F., & Neuwelt, E. A. (2005). Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development. *Journal of Clinical Oncology*
- (4) Brock, P. R., Knight, K. R., Freyer, D. R., Campbell, K. C. M., Steyger, P. S., Blakley, B. W., ... Neuwelt, E. A. (2012). *Platinum-Induced Ototoxicity in Children: A Consensus Review on Mechanisms, Predisposition, and Protection, Including a New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale. Journal of Clinical Oncology*
- (5) Wang, Q., Kachelmeier, A., & Steyger, P. S. (2010). Competitive antagonism of fluorescent gentamicin uptake in the cochlea. *Hearing Research*
- (6) Li, Y., Womer, R. B., & Silber, J. H. (2004). *Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. European Journal of Cancer*
- (7) Rybak, L. P., Mukherjea, D., Jajoo, S., & Ramkumar, V. (2009). *Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. The Tohoku Journal of Experimental Medicine*
- (8) Yang, J. J., Lim, J. Y. S., Huang, J., Bass, J., Wu, J., Wang, C., ... Stewart, C. F. (2013). *The Role of Inherited TPMT and COMT Genetic Variation in Cisplatin-Induced Ototoxicity in Children With Cancer. Clinical Pharmacology & Therapeutics*

- (9) Waissblut, S., Peleva, E., Daniel, S.J. (2016). *Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria*
- (10) Sprauten, M., Darrah, T. H., Peterson, D. R., Campbell, M. E., Hannigan, R. E., Cvancarova, M., Travis, L. B. (2012). Impact of Long-Term Serum Platinum Concentrations on Neuro- and Ototoxicity in Cisplatin-Treated Survivors of Testicular Cancer. *Journal of Clinical Oncology*
- (11) Al-Khatib, T., Cohen, N., Carret, A.-S., & Daniel, S. (2010). Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*
- (12) Toral-Martínez, R., Shkurovich-Bialik, P., Collado-Corona, M.A., Mora-Magana, I., Goldgrub-Listopad, S., Shkurovich-Zaslavsky, M. (2003). *Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment*
- (13) Lafay-Cousin, L., Purdy, E., Huang, A., Cushing, S. L., Papaioannou, V., Nettel-Aguirre, A., & Bouffet, E. (2012). Early cisplatin induced ototoxicity profile may predict the need for hearing support in children with medulloblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*
- (14) Petremann, M., Romanet, C., Broussy, A., Van Ba, C. T., Poli, S., & Dyhrfeld-Johnsen, J. (2018). SENS-401 Effectively Reduces Severe Acoustic Trauma-Induced Hearing Loss in Male Rats With Twice Daily Administration Delayed up to 96 hours. *Otology & Neurotology*
- (15) Petremann, M., Tran Van Ba, C., Broussy, A., Romanet, C., & Dyhrfeld-Johnsen, J. (2017). Oral Administration of Clinical Stage Drug Candidate SENS-401 Effectively Reduces Cisplatin-induced Hearing Loss in Rats. *Otology & Neurotology*
- (16) Freyer, D. R., Chen, L., Krailo, M. D., Knight, K., Villaluna, D., Bliss, B., ... Sung, L. (2017). Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*

[Escrever texto]

- (17) Brock, P. R., Maibach, R., Childs, M., Rajput, K., Roebuck, D., Sullivan, M. J., ... Neuwelt, E. A. (2018). *Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. New England Journal of Medicine*
- (18) McCall, A. A., Swan, E. E. L., Borenstein, J. T., Sewell, W. F., Kujawa, S. G., & McKenna, M. J. (2010). Drug Delivery for Treatment of Inner Ear Disease: Current State of Knowledge. *Ear and Hearing*
- (19) Riga, M. G., Chelis, L., Kakolyris, S., Papadopoulos, S., Stathakidou, S., Chamalidou, E., Xenidis, N., Amarantidis, K., Dimopoulos, P., Danielides, V. (2011). Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity
- (20) Borkholder, D. A. (2008). State-of-the-art mechanisms of intracochlear drug delivery. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*
- (21) Borenstein, J. T. (2011). Intracochlear drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*