

Ototoxicidade, Otoproteção e Regeneração

José Antonio A. Oliveira

Em se tratando de audição e comunicação, se houver mecanismos eficientes de proteção da disacusia neurosensorial que é irreversível, o futuro trará grandes desenvolvimentos. Isto na realidade já existe, a otoproteção, só que do ponto de vista experimental, e daqui a um certo tempo estas metodologias poderão ser aplicadas. Alguns grupos de substâncias realizam esta otoproteção; são especialmente quelantes de metais e anti-radicais livres, por exemplo, 2,3 diidroxibenzoato, deferoxamina, ácido lipóico, 2 diidroxibenzoato (salicilato), glutationa, neurotrofinas ou fatores de crescimento, antagonistas do glutamato. Outro mecanismo descoberto é que, o próprio ototóxico em doses não tóxicas, protege as células ciliadas. Na realidade, as drogas ototóxicas não lesam diretamente as células ciliadas, mas sim, os radicais livres liberados durante esse processo. As drogas ototóxicas combinam-se com metais pesados, os quelantes, e nesta combinação forma-se um complexo tóxico que produz as lesões (e não, a droga ototóxica), pelo mecanismo apoptótico.

Quanto ao salicilato de sódio, foi feito um trabalho em cobaias, utilizando a estreptomina 100 mg/kg/dia, em que, por meio da eletrônistagmografia, verificou-se perda total da função vestibular, aos 50-80 dias. Quando o salicilato de sódio, 100 mg/kg/dia, foi associado à estreptomina 100 mg/kg/dia, foi observado que, aos 120 dias, ainda não havia queda do registro do nistagmo, havendo, portanto, pequena disfunção do sistema vestibular. O salicilato é um anti-radical livre, antioxidante que impede a formação de radicais livres que lesam as células ciliadas e levam, conseqüentemente, à surdez neurosensorial.

Um outro trabalho realizado demonstrou o mecanismo de autodefesa. Com amicacina, na dose de 20 mg/kg, durante um certo número de dias, não houve lesão no órgão de Corti. Essa é uma dose relativamente pequena, não tóxica. Quando aplicamos 400 mg por quilo de peso num outro grupo de cobaias, nós verificamos que todas as células ciliadas externas estavam ausentes. Em um terceiro grupo, foram aplicadas estas doses pequenas, não tóxicas (20 mg/kg/dia) e em seguida, aplicada a droga a 400 mg/kg de peso que provoca lesão total. Obtivemos pouquíssimas lesões, demonstrando que houve autodefesa. Foi usado o antibiótico aminoglicosídico amicacina, em doses pequenas, que protegeu o órgão de Corti da toxicidade da própria amicacina, quando usada em doses muito grandes. Outro grupo de substâncias otoprotetoras têm um papel muito importante na

regeneração, que é um outro mecanismo indireto de otoproteção. Fatores neurotróficos, derivados do cérebro, do nervo, da glia e ciliares, são substâncias que administradas concomitantemente a drogas ototóxicas, em vários experimentos, têm mostrado que exercem mecanismos de otoproteção.

Em um trabalho em recém-nascidos de aves legornes, a papila basilar, órgão auditivo das aves, foi lesada com gentamicina e apareceram lesões ototóxicas típicas como: cílios completamente alterados, desaparecimento de células, células anormais e células protruídas dos seus locais. Depois de um certo tempo, verificou-se aparecimento de células menores, com cílios menores, ocorrendo sinais de regeneração. Em seguida, observa-se o processo de regeneração em andamento, com células maduras, grandes, ao lado de uma região em que houve lesão, e de células pequenas, imaturas, que estão se desenvolvendo. Isso acontece, em quase todos os vertebrados, com exceção dos mamíferos e, infelizmente, dos humanos. Esse processo, que ocorre nesses vertebrados, poderia ser reproduzido, futuramente, em humanos, talvez com os próprios fatores de crescimento.

Existe um trabalho muito importante de regeneração em mamíferos, utilizando o gene P27KiPi, inibidor do ciclo celular que impede as mitoses das células. No caso das células do órgão de Corti, o inibidor é expresso nas células-suporte. Daí estas células não se dividirem, não se reproduzirem e não se regenerarem. A interrupção da ação desse gene que bloqueia o ciclo celular em ratos, pós-natal e adultos, provoca proliferação no órgão de Corti de mamíferos. Há, então, uma ação genética; um mecanismo genético que impede a regeneração. No futuro, possivelmente, com bloqueadores, poder-se-á desinibir estas células-suporte que vão entrar em mitose e provocar regeneração.

Num outro tipo de regeneração, por meio das células-tronco, o zigoto (ovo) vai se multiplicar, gerando os blastócitos. Os blastócitos são células indiferenciadas, mas são capazes de transformar-se em qualquer célula do organismo, desde que estejam em um ambiente adequado. Então, podem originar células de vários tipos e que são capazes de se diferenciar em células de diferentes tecidos. Já existem trabalhos que investigam se injeções dessas células indiferenciadas, na cóclea, poderiam originar células ciliadas auditivas, mas os resultados ainda não foram efetivos até o momento. É preciso conhecer os processos de cultivo e produção, em quantidade suficiente dessas células, uma vez que até hoje poucas células foram produzidas na cóclea, para que se possa esperar a ocorrência de processos como regeneração.

Esta revisão sintética tentou mostrar os principais processos biológicos que estão sendo investigados para se alcançar a cura da hipoacusia neurosensorial.

Referências bibliográficas

1. Oliveira JAA, Marseillan, R.F. Toxicité du salicylate de soude sur le labyrinthe du cabaye. *Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie*, 97: 491-6, 1976.
2. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M, Andrade MH. Self-protection against aminoglycoside ototoxicity in ginea pigs. *Otolaryngology Head & Neck*

- Surgery, 131(3):271-79, 2004.
3. Oliveira JAA, Demarco RC, Rossato M. Hair cell loses and regeneration in the chick cochlea after treatment with gentamicin. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, 49(4): 204-9, 1999.
 4. Oliveira JAA. Ototoxicidade de aminoglicosídeos e otoproteção. IN: *Tratado de Otorrinolaringologia da Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia*. Ed. Roca Ltda. São Paulo, 2003. Vol 2. pp: 148-167.
 5. Schacht J. Biochemistry and pharmacology of aminoglycoside-induced hearing loss. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, 49(4): 251-56, 1999.