

Quimioterapia com Gentamicina no tratamento da doença de Ménière

Chemosurgery with gentamicin in the treatment of ménière's disease

Luiz Lavinsky, MS, PhD¹, Joel Lavinsky², Michelle Lavinsky³, Edna Macedo⁴

- 1) Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Diretor do Núcleo de Pesquisa em Otologia e Otoneurologia do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professor do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia – Otorrinolaringologia.
- 2) Estudante da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 3) Médica Residente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- 4) Doutoranda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência: Rua Quintino Bocaiúva, 673, Floresta, CEP 90440-051, Porto Alegre, R.S., Brasil, E-mail: llavinsky@clinicalavinsky.com.br

RESUMO

Este artigo apresenta uma ampla exposição acerca dos conceitos mais atuais sobre um tema de grande interesse otorrinolaringológico – o tratamento da doença de Ménière –, por meio da aplicação de gentamicina intratimpânica. São abordados os conceitos sobre a importância do tema, os mecanismos de ação, com particular atenção ao papel das células vestibulares escuras (*dark cells*), as formas de aplicação, os resultados e as complicações desse procedimento, o qual tem um desejável efeito no tratamento de uma entidade nosológica tão incapacitante e prevalente como a doença de Ménière.

Descritores: Gentamicina; farmacoterapia; cirurgia; doença de Ménière.

ABSTRACT

This article presents a broad review of the most current concepts related to a theme of great interest to otorhinolaryngology – namely, the treatment of Ménière's disease, a highly prevalent and often incapacitating condition, using intratympanic gentamicin. The topics discussed in the article include the importance of the subject, mechanisms of action, with particular attention to the role of dark cells, as well as the application, results, and complications of this procedure, which is generally successful to treat Ménière's disease.

Keywords: gentamicin; drug therapy; surgery; Ménière's disease.

INTRODUÇÃO

Desde longa data o caminho do canal auditivo tem sido usado empiricamente para introdução de medicamentos direcionados ao ouvido interno. Contudo, a partir dos anos noventa, com o uso da gentamicina intratimpânica para o tratamento da doença de Ménière, iniciou-se propriamente um período de grande crescimento científico, incluindo outras doenças do ouvido interno.

Esta via apresenta uma importante vantagem sobre as outras pelo fato da aplicação do produto ser diretamente no local do problema, evitando as barreiras habituais encontradas nas outras vias, seja oral, endovenosa ou parenteral. Permite ainda que sejam utilizadas doses menores com mais adequada definição dos níveis do fármaco no ouvido interno.

No início, foi utilizada a gentamicina e, atualmente, os esteróides, sendo esperado no futuro o uso de antioxidantes, medicamentos otoprotetores durante o uso de ototóxicos, antibióticos ou quimioterápicos, fatores de crescimento e outros elementos protéicos neurogênicos, vetores para terapia gênica, bem como elementos protéicos para correção de defeitos metabólicos, genéticos ou adquiridos.

O paciente portador da doença de Ménière pode obter cura mediante diagnóstico adequado, tratamento medicamentoso, fisioterápico e dietético e, ainda, respeitando a história natural da doença. A cirurgia será necessária quando a gênese do processo for persistente, quando se desejar abreviar a cura ou quando as seqüelas do processo gerarem informações erradas aos centros cerebrais, mantendo a sintomatologia e exigindo que o ouvido seja corrigido ou abolido para que o processo,

que muitas vezes é extremamente incapacitante, seja suprimido.

Para que isso seja factível, mais do que selecionar rotinas, o otologista necessita ter uma dedicação ampla ao diagnóstico clínico e empregar recursos reabilitadores; muitas vezes, o resultado cirúrgico depende mais do diagnóstico do que propriamente da técnica empregada. Portanto, nessa área, como em poucas outras áreas da otorrinolaringologia, é necessário que o cirurgião exerça plena atividade clínico-cirúrgica.

Percebe-se um maior impacto positivo na conduta terapêutica, quando é estabelecido um rigoroso protocolo de investigação etiológica e de diagnóstico diferencial da doença de Ménière, no qual é necessária a contribuição no tratamento, atuando-se em fatores intervenientes, como, por exemplo, nas metabopatias, nas alergias e nas auto-imunopatias associadas. Além disso, é fundamental a realização de um rigoroso diagnóstico diferencial, a fim de afastar os casos com clínica semelhante à doença de Ménière, os casos denominados *Ménière-like*.

A cirurgia da vertigem na doença de Ménière está indicada quando se realiza tratamento medicamentoso intensivo e o paciente apresenta-se ainda com vertigem incapacitante e/ou quando houver perda progressiva da audição. As técnicas mais empregadas (e mais conservadoras) são quimiocirurgias, descompressão do saco endolinfático, neurectomia retrolabiríntica e cocleosaculotomia. Entre as técnicas destrutivas estão a labirintectomia por via da janela oval e por via translabiríntica e a neurectomia vestibular translabiríntica.

Quando todas as tentativas de tratamento clínico falharem, deve-se proceder à quimiocirurgia; se esta também falhar ou se provocar perda auditiva, dever-se-á optar pela descompressão do saco endolinfático com *shunt*. Se esta alternativa também falhar, indica-se cocleosaculotomia ou labirintectomia transcanal em ouvido não protetizável de idoso; no caso de ouvido não protetizável jovem, a labirintectomia transmastóidea é indicada. Em ouvido protetizável, está indicada a neurectomia vestibular retrolabiríntica⁽¹⁻⁴⁾. Embora existam inúmeras outras alternativas, essas são adequadas para praticamente a totalidade dos casos.

Tendo em vista as considerações anteriores, é importante que o otorrinolaringologista domine adequadamente os conceitos mais atuais sobre este tema. Dessa forma, serão apresentados os temas considerados mais importantes no tratamento da doença de Ménière através do uso da gentamicina por via intratimpânica. Tais conhecimentos abrangem a importância do tema, os mecanismos de ação, com particular atenção ao papel das células vestibulares escuras (*dark cells*), as formas de aplicação, os resultados e as complicações desse procedimento.

CONSIDERAÇÕES HISTÓRICAS SOBRE A QUIMIOCIRURGIA COM GENTAMICINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE

Joseph Hawkins, em 1947, foi o primeiro a descrever o uso de aminoglicosídeos para o tratamento ablativo do sistema vestibular em pacientes vertiginosos irresponsivos ao manejo clínico. O uso sistêmico inicial do aminoglicosídeo, proposto por Hawkins, foi progressivamente substituído pelo seu uso exclusivo no ouvido médio, ou via canal semicircular lateral, dando maior especificidade de ação ao aminoglicosídeo e reduzindo significativamente seu potencial de efeitos adversos sistêmicos.

A instilação de medicação ototóxica sistemicamente para promover perda de funcionamento vestibular foi também proposta por Fowler em 1948⁽⁵⁾.

A utilização de um aminoglicosídeo (estreptomina) intratimpânico para a ablação vestibular foi introduzida em 1956 por Schuknecht em experimentos clínicos e em animais, mas em virtude da alta incidência de surdez, tornou-se pouco popular. Em oito pacientes, Schuknecht promoveu melhora completa da vertigem, porém cinco deles apresentaram perda importante da audição⁽⁶⁾.

Schuknecht em 1957 e Rudnick em 1980 referiram que a gentamicina apresenta toxicidade preferencial, ao menos teoricamente, à redução da função vestibular ipsilateral, sem comprometimento concomitante da função coclear^(7,8).

Em 1978, Beck & Schmidt resgataram essa técnica seguidos por Nedzelski et al. no início dos anos 90. Desde então diversos estudos sobre a aplicação da gentamicina têm sido realizados⁽⁹⁻¹¹⁾.

MECANISMO DE AÇÃO DO AMINOGLICOSÍDEO NA QUIMIOCIRURGIA

A utilização da gentamicina intratimpânica visa à destruição seletiva do labirinto vestibular, mantendo-se inalterada, em princípio, a função do labirinto anterior^(12,13).

O embasamento teórico para a aplicação intratimpânica de aminoglicosídeo em pacientes com sintomas vestibulares incapacitantes e irresponsivos ao manejo clínico reside na toxicidade preferencial desse tipo de fármaco pelas células ciliadas vestibulares, comparativamente às ciliadas cocleares. As células ciliadas vestibulares são, pois, reconhecidas mais suscetíveis à lesão do que as células cocleares.

Esse conceito sofre alguns questionamentos, pois em modelos animais, não foram encontradas evidências morfológicas ou eletrofisiológicas de seletividade vestibular da gentamicina⁽⁵⁾.

Os pacientes vertiginosos com doença de Ménière podem não ter seu componente auditivo beneficiado pela

quimiocirurgia. Em conseqüência, são passíveis de vir a exibir perda auditiva adicional pelo fármaco e devido à evolução natural da doença.

Estudos experimentais em animais submetidos à administração intratimpânica de aminoglicosídeo demonstraram que a via principal de transferência desse fármaco ao ouvido interno é através da membrana da janela redonda, sendo o ligamento anular da platina do estribo uma rota secundária nessa quimiotransferência^(14,15). A ação no ouvido interno decorre que ela rapidamente se difunde através da membrana da janela redonda e alcança níveis importantes no ouvido interno⁽¹⁶⁾.

À medida que a medicação for absorvida na escala timpânica, ela será completamente distribuída pelos fluidos do ouvido interno por trocas interescares e por transporte longitudinal através do helicotrema⁽¹⁷⁾. Entretanto, em 30% dos casos, a janela redonda é pelo menos parcialmente coberta por membranas mucosas, o que poderia interferir na passagem na medicação através da membrana da janela redonda⁽¹⁸⁾.

A regeneração celular pode interferir nos resultados, pois foi verificado, em experimentos realizados com suínos.⁽¹⁹⁾

Além disso, experiências com modelos experimentais de quimiocirurgia evidenciaram ser a crista dos canais semicirculares o sítio mais suscetível à degeneração induzida pelo aminoglicosídeo, seguida, em ordem decrescente de sensibilidade, pelo utrículo, pelo sáculo e pela cóclea⁽²⁰⁾.

As células vestibulares escuras (dark cells) e a quimiocirurgia

Demonstrou-se, em estudos experimentais realizados em animais, que as células vestibulares escuras (*dark cells*), parcialmente responsáveis pelo processo de produção endolinfática, são as primeiras a sofrer lesão quando da administração intratimpânica de aminoglicosídeos, precedendo, pois, o comprometimento das células ciliadas vestibulares^(21,22). As células vestibulares escuras localizam-se tanto no nível das cristas ampulares dos canais semicirculares quanto no nível da parede posterior do utrículo e da parede lateral da *crus communes*⁽²³⁾. As células vestibulares escuras localizadas nas cristas ampulares são as lesadas em decorrência da administração do aminoglicosídeo, resultando na diminuição da produção endolinfática e, por conseqüência, na redução da hidropisia⁽²⁴⁾. Dentre todos os órgãos vestibulares, o sáculo é o único que não possui essas células⁽²⁵⁾.

É válido mencionar que as *dark cells*, assim chamadas por causa de sua natureza osmiofílica, têm um padrão distinto de distribuição no vestíbulo⁽²³⁾. As *dark cells* estão presentes apenas no declive da crista. Melanócitos têm sido observados revestindo a porção da parede inferior às *dark cells*. Kimura e outros autores postularam que as *dark cells* poderiam ser responsáveis por contribuir na formação da endolinfa vestibular. Essas células são morfológicamente similares às células marginais da estria vascular da cóclea porque

elas têm numerosas vesículas e grandes interdigitações na membrana citoplasmática⁽²³⁾. Devido a essas características morfológicas, tem sido sugerido que tais células apresentam uma função absorviva⁽²⁶⁾. Além disso, é fato notável que elas produzem uma massa de fragmentos na superfície celular, facilmente reconhecida com a TEM (*Transmission Electron Microscopy* – Microscopia eletrônica de transmissão) Quando examinados com o SEM (*Scanning Electron Microscope* – Microscopia eletrônica de varredura), observa-se que tais fragmentos são otocones decompondo-se como resultado do contato com as *dark cells*⁽²⁵⁾.

Estudos mais recentes têm sustentado de forma consistente que as *dark cells* têm papel na produção de endolinfa⁽²⁷⁾, tendo nessa função um papel similar ao da estria vascular⁽²⁸⁾. A relação com os vasos sanguíneos relacionados com essas células no labirinto vestibular é muito similar à da estria vascular, apresentado evidências adicionais para uma relação morfológica e funcional entre essas duas regiões de células⁽²⁹⁾. Similaridades morfológicas entre as *dark cells* e as células da estria vascular foram há muito tempo reconhecidas e há muito foi aceito que ambos esses tipos de células estão envolvidos na secreção de K⁺ na endolinfa⁽³⁰⁾. No entanto, a diferença principal é que as *dark cells* formam um epitélio de camada única no labirinto vestibular enquanto as células da estria vascular são formadas por um epitélio multicamada na parede lateral da cóclea. As células da estria vascular e as *dark cells* são responsáveis pela secreção de K⁺ na endolinfa coclear e vestibular e, de tal modo, pela formação da endolinfa.

Ambos os tipos celulares absorvem potássio através de sua membrana basolateral através de um co-transportador Na⁺/2Cl⁻/K⁺ e uma Na⁺/K⁺-ATPase e secretam K⁺ através da membrana apical através de um canal de potássio. O Na⁺ e o Cl⁻ absorvidos através do co-transportador Na⁺/2Cl⁻/K⁺ são reciclados por intermédio da membrana basolateral via Na⁺/K⁺-ATPase e canais de cloreto, respectivamente. As identidades desses mecanismos de transporte iônico atualmente estão bem estabelecidas. A disfunção de vários desses transportadores está associada com surdez em humanos e cobaias⁽³¹⁾.

Repercussões da redução das dark cells na terapia intratimpânica com gentamicina

Já foi demonstrado em modelo animal que as mudanças neurotóxicas da gentamicina intratimpânica causam mudanças nas *dark cells* antes de afetarem o epitélio neurosensorial⁽³²⁾. Essa função seletiva da gentamicina no sistema vestibular seria uma das razões pela qual os pacientes apresentam compensação vestibular relativamente rápida após a terapia intratimpânica com essa medicação. A destruição lenta do órgão final vestibular com gentamicina intratimpânica, em contraste com a imediata destruição por labirintectomia ou secção do nervo, pode permitir a compensação mais efetiva do sistema vestibular central⁽³³⁾.

Há casos documentados de resposta calórica persistente seguida de terapia intratimpânica com gentamicina com alívio dos sintomas de hidropisia⁽³⁴⁻³⁷⁾, sendo a teoria mais aceita que danos a *dark cells* afetam a produção de endolinfa e, mesmo sem a total destruição do epitélio neurosensorial vestibular, provém alívio da hidropisia⁽³³⁾.

Portanto, o comprometimento dessas células vestibulares escuras pelos aminoglicosídeos sugere a possibilidade de que a quimiocirurgia interfira na fisiopatogênese da doença de Ménière, alterando sua história natural sem a necessidade de ablação total da resposta vestibular às provas calóricas.

Em alguns casos é possível que o paciente apresente recorrência de manifestações clínicas. Em suínos, verificou-se que o epitélio vestibular sensorial é capaz de regenerar novas células ciliadas 30 dias após a degeneração devido a 30 dias consecutivos de tratamento com gentamicina, podendo ser uma justificativa para reincidência dos sintomas⁽¹⁹⁾.

INDICAÇÕES DA QUIMIOCIRURGIA

A quimiocirurgia representa a opção cirúrgica de escolha no manejo de pacientes com doença ou síndrome de Ménière unilateral irresponsiva ao manejo clínico, uma vez que se trata de uma terapêutica pouco invasiva, de reconhecida eficácia e com potencial de preservação da função labiríntica residual.

No entanto, a possibilidade de comprometimento irreversível da acuidade auditiva ainda limita o uso da quimiocirurgia. Na rotina clínica, quando os pacientes apresentam perdas de 10 ou mais dB, as sessões do procedimento são interrompidas e propõe-se a descompressão do saco endolinfático.

A quimiocirurgia é indicada diante de uma vertigem incapacitante. Considera-se como tal a ocorrência de mais de quatro episódios de vertigem por mês, por um período mínimo de três meses, apesar de tratamentos clínicos adequados. Esses casos apresentam indicação formal de cirurgia, dado o caráter extremamente limitante dessa forma de apresentação da doença⁽³⁸⁾. Os pacientes com sintomas audiovestibulares não controláveis clinicamente, mesmo que não preencham os critérios da vertigem dita incapacitante, são também, no entendimento clínico, candidatos à cirurgia. Parece, pois, que o papel da doença labiríntica na vida do paciente deve ser avaliada não apenas com base no número de episódios mensais de crises vertiginosas, mas também através do significado particular que tais crises desempenham na rotina desses pacientes e do grau de interferência dos sintomas cocleares no convívio social.

FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Preconiza-se a administração do aminoglicosídeo por via transtimpânica, universalmente aceita como a melhor forma de minimizar a possibilidade de dano coclear ou renal. Demonstrou-se que a rota preferencial de entrada do aminoglicosídeo no ouvido interno é a membrana da janela redonda^(14,15,39-41). Existem quatro formas principais

de administração do aminoglicosídeo por via transtimpânica, todas elas tendo no nicho da janela redonda seu epicentro para a aplicação do aminoglicosídeo. Essas formas são descritas a seguir.

Miringotomia convencional

A técnica convencional de miringotomia (Figura 1), talvez a mais tradicional das formas de aplicação do aminoglicosídeo transtimpanicamente, consiste na realização de miringotomia no quadrante póstero-inferior, com ou sem colocação de tubo de ventilação, e administração transtimpânica de gentamicina tamponada junto ao nicho da janela redonda. Para tal, gentamicina a uma concentração de 40 mg/ml é adicionada a bicarbonato de sódio a 8,4% – em uma proporção de 3/4 de gentamicina para 1/4 de bicarbonato de sódio. Obtém-se, assim, uma solução com pH de 6,8 e com uma concentração de gentamicina de 30 mg/ml⁽⁴²⁾. Aplica-se de 0,5 a 1 ml dessa solução.

A solução é administrada diariamente ou semanalmente. A audiometria deve ser realizada antes de cada aplicação, enquanto que o estudo da função vestibular deve ser feito antes e logo após o tratamento e após seis meses.

Quando uma perda mínima da audição for identificada, deve-se esperar uma semana e reavaliar. Se houver perdas iguais ou superiores a 10 dB, o tratamento deve ser interrompido, e a descompressão do saco endolinfático deve ser realizada.

De acordo com Hellström & Odkvist⁽⁴³⁾, o risco de perda auditiva aumenta se o tratamento for mantido por mais de seis dias consecutivos – o número ideal de aplicações está limitado a quatro. A quimiocirurgia não é indicada em pessoas com mais de 70 anos. Logo após o tratamento, devem ser introduzidos os exercícios de compensação labiríntica.

Após cada injeção intratimpânica, demonstrou-se que o tempo durante o qual o paciente permanece em posição supina interfere nos resultados do tratamento quimiocirúrgico, tendo Youssef & Poe demonstrado ser mais efetiva a permanência nessa posição por 45 minutos, comparativamente a 30 e 60 minutos⁽⁴⁴⁾. Portanto, o protocolo clínico inclui aplicações diárias (até, no máximo, quatro) ou semanais, conforme a perda auditiva. Quando da aplicação, o paciente deve permanecer em posição supina, com a trompa de Eustáquio para cima, durante 45 minutos.

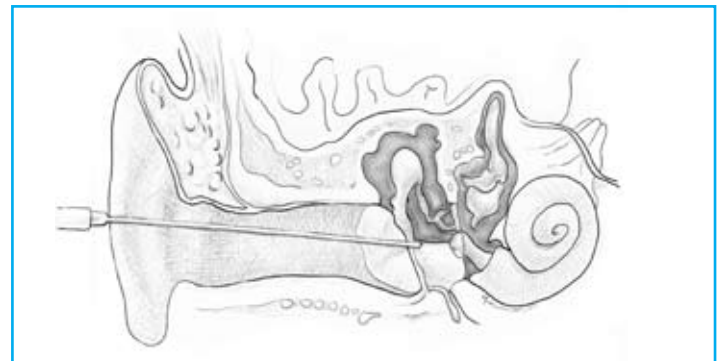


Figura 1 - Técnica de miringotomia convencional.

Em recente meta-análise foram avaliados os diferentes métodos de aplicação da gentamicina intratimpânica, os resultados quanto à efetividade na solução da vertigem e nas repercussões lesivas da audição. O método de titulação (ou *titration*) (doses diárias ou semanais até a mudança dos sintomas de vertigem) mostrou-se significativamente superior no tratamento e controle da vertigem (81,7 e 96,3%, respectivamente). O método de baixa dose (ou *low-dose*) (uma ou duas aplicações) mostrou ser o pior método de administração da gentamicina para o tratamento e controle da vertigem (66,7 e 86,8%, respectivamente). O método semanal (ou *weekly*) (aplicações semanais, em um número de quatro administrações) possui a menor chance de causar perda auditiva (13,1%) e o de dose múltipla diária (ou *multiple doses daily*) (três doses diárias por mais de quatro dias) teve a maior chance de causar perda auditiva (34,7%)⁽⁴⁵⁾.

Cateter transtimpânico

Outra forma de aplicação do aminoglicosídeo, mais recentemente introduzida, consiste na administração do aminoglicosídeo através de uma bomba de infusão e de um cateter (Figura 2). Este é inserido através de miringotomia realizada junto ao quadrante pósterio-inferior da membrana timpânica, junto ao nicho da janela redonda, após lise das aderências desse nicho. Esse cateter deve ser posicionado de forma tal que uma de suas extremidades fique ligeiramente acoplada ao nicho da janela redonda (o posicionamento da extremidade distal fenestrada do cateter é de 1 mm em relação à membrana da janela redonda), e a outra, exteriorizada no meato acústico externo através da incisão de miringotomia.

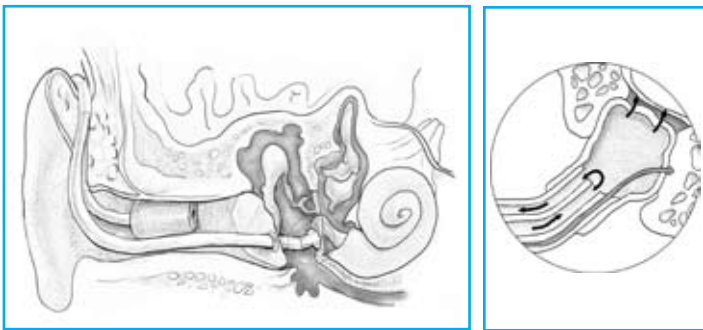


Figura 2 - Técnica de quimiocirurgia com utilização de cateter transtimpânico. A figura menor apresenta em detalhe a área no retângulo.

É considerado adequado para o paciente o cateter cujo diâmetro seja um pouco maior do que o do nicho da janela redonda. Essa forma de administração parece permitir um maior controle da dose empregada com menor perda através da tuba auditiva, possibilitando a utilização de doses menores do fármaco⁽⁴⁶⁾.

A colocação do cateter junto ao nicho da janela redonda apresenta a possibilidade de infecção da fenda do ouvido médio, situação em que o cateter deverá ser removido e um tratamento adequado deverá ser iniciado. Outra complicação possível, embora improvável, dada a consistência e flexibilidade do cateter, é a de fístula perilinfática por ruptura traumática, situação em que está indicada a exploração cirúrgica do ouvido⁽⁴⁶⁾.

Embebição de gelfoam previamente inserido junto à janela redonda

Alguns autores têm utilizado gelfoam, posicionado junto ao nicho da janela redonda, para a transferência ao ouvido interno da substância com a qual o gelfoam é embebido. Tal técnica, descrita por Silverstein⁽¹⁸⁾, tem início com a infiltração do meato acústico externo com uma solução de 1 a 2 ml de lidocaína a 1% com vasoconstritor (diluição de 1:100.000), similarmente ao preconizado para os procedimentos otológicos transcanais. A descrição original dessa modalidade técnica de quimiocirurgia consiste na realização de otoendoscopia para inspeção endoscópica do ouvido médio, em especial do nicho da janela redonda.

A avaliação endoscópica do nicho da janela redonda, utilizando-se endoscópio rígido de 1,7 mm de diâmetro, permite a identificação de possíveis membranas mucosas, ou mesmo de aderências localizadas nesse nível, as quais poderiam comprometer, ao menos parcialmente, a difusão do aminoglicosídeo no ouvido interno, com conseqüente redução da efetividade do tratamento. Com efeito, tem-se descrito a presença de membranas mucosas obstruindo completamente o nicho da janela redonda em 12% dos pacientes e de membranas mucosas associadas à obliteração parcial desse nicho em outros 17%⁽¹⁸⁾. Quando neomembranas são identificadas, elas devem ser desfeitas, de forma a permitir o contato direto do gelfoam com a verdadeira membrana da janela redonda. Após, procede-se à inserção de gelfoam seco, medindo aproximadamente 2 a 3 mm, através do nicho da janela redonda, até obter-se uma superfície de contato com a membrana desse nicho.

Concluída a etapa de preparação do ouvido médio para recebimento do aminoglicosídeo, realiza-se o preenchimento do espaço da caixa timpânica com 0,2 a 0,3 ml de gentamicina tamponada. Após a infusão do fármaco, o paciente permanece em posição supina, com a cabeça rotada em cerca de 30° em direção ao ouvido contralateral, por aproximadamente 30 minutos. Essa técnica permite, ao menos teoricamente, a utilização de uma quantidade mais definida de aminoglicosídeo do que aquela empregada na técnica de miringotomia convencional, uma vez que possibilita uma maior permanência do fármaco junto à membrana da janela redonda, evitando-se sua perda através da tuba

auditiva. De fato, sabe-se que uma ou duas deglutições resultam na eliminação da maior parte do aminoglicosídeo via tuba auditiva quando livremente posicionado no espaço aéreo da cavidade timpânica.

MicroWick® (Micropavio)

Mais recentemente, Silverstein propôs uma nova forma de aplicação do aminoglicosídeo junto à membrana da janela redonda⁽⁴⁷⁾. Esse novo sistema, denominado MicroWick®, utiliza um condutor de acetato de polivinil, inserido via tubo de ventilação, até junto do nicho da janela redonda (Figura 3). Uma vez inserido o material, o próprio paciente pode administrar as gotas contendo aminoglicosídeo no meato acústico externo, as quais serão absorvidas e conduzidas por essa espécie de ponte até a membrana da janela redonda. A preparação do ouvido médio para a inserção e a utilização do MicroWick® é a mesma proposta para a técnica com gelfoam, descrita anteriormente.

A inserção do MicroWick® via tubo de ventilação impede que o seu ingurgitamento pelas gotas resulte em aumento da área de miringotomia, o que aumentaria o risco de perfuração timpânica residual pós-quimiocirurgia. O MicroWick® apresenta um comprimento de 9 mm e um diâmetro de 1 mm, que permite sua inserção através do tubo de ventilação, cujo diâmetro interno é, em média, de 1,42 mm.

Concluído o protocolo quimiocirúrgico, preconiza-se a remoção do tubo de ventilação em monobloco com o material de polivinil, devendo-se evitar sua tração através do tubo ainda acoplado à membrana timpânica, o que poderia permitir a ruptura e a conseqüente permanência de parte do material na caixa timpânica.

A concentração de gentamicina preconizada para essa técnica é de 10 mg/ml, podendo-se utilizar concentrações de 5 mg/ml em pacientes com limiares tonais médios de 30 ou menos dB nas freqüências de 500 a 3.000 Hz.

A primeira aplicação do aminoglicosídeo é realizada pelo médico, utilizando-se, para embebição do tubo de polivinil, uma agulha de abocath. Sugere-se a permanência do paciente em posição supina, com a cabeça levemente rotada contralateralmente, por 15 minutos. Administrações posteriores do preparado otológico podem ser feitas pelo próprio paciente, em uma posologia de três gotas, três vezes ao dia. Ao final de cada semana, o paciente é reavaliado por meio de audiometria tonal/vocal e eletronistagmografia com provas calóricas. A descontinuação ou o término do tratamento serão ditados pelo controle sintomático e por parâmetros audiométricos. Os pacientes que evoluírem com piora significativa da acuidade auditiva e com função vestibular ainda presente são candidatos à interrupção do tratamento, podendo-se, também, reduzir a concentração da gentamicina utilizada para 5 mg/ml e observar se os limiares audiométricos se mantêm inalterados.

A duração média de tratamento com essa técnica tem sido de uma a três semanas.

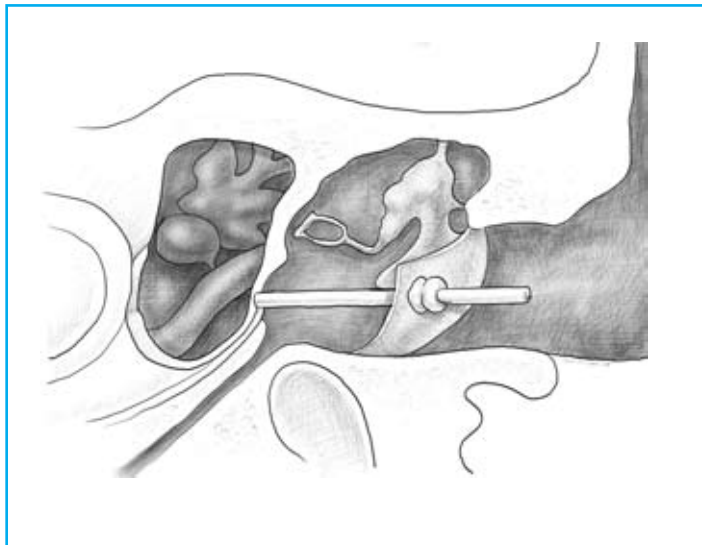


Figura 3 - Técnica de MicroWick® proposta por Silverstein.⁽⁴⁷⁾

A despeito da falta de uniformidade nos protocolos de quimiocirurgia com gentamicina, parece haver uma concordância no sentido de que, a partir da quarta aplicação de aminoglicosídeo em um mesmo período, parece não haver ganho clínico adicional⁽⁴⁷⁾.

Preconiza-se que os pacientes sejam submetidos à nova avaliação audiovestibular após cada aplicação de aminoglicosídeo intratimpânico, devendo-se avaliar, também, a resposta subjetiva em termos de controle do zumbido e da sensação de plenitude aurial, quando presentes. Toda e qualquer alteração auditiva deve ser expressa pelos limiares de audibilidade mínima nas diferentes freqüências à audiometria tonal e pelo percentual de discriminação à audiometria vocal. São consideradas significativas alterações de 10 ou mais dB dessa média ou, então, de 15% ou mais à audiometria vocal.

RESULTADOS

Uma das principais dificuldades no que tange à quimiocirurgia reside na variabilidade de resultados disponíveis e na inexistência de uniformidade nos protocolos de tratamento. Uma avaliação conjunta dos diferentes estudos de quimiocirurgia realizados com gentamicina demonstra um percentual médio de controle da vertigem de 90% (86 a 100%) e de preservação da acuidade auditiva de 68% (4 a 100%)^(10,37,48-52). De fato, estudos recentes têm demonstrado que doses efetivas de gentamicina podem controlar efetivamente a vertigem sem comprometimento da função coclear⁽⁵²⁾. Consulte a Figura 4.

GENTAMICINA INTRATIMPÂNICA

PRIMEIRO AUTOR	CONTROLE DE VERTIGEM(%)	ZUMBIDO (%)	PERDA AUDITIVA (%)
Lange (1989)	90	-	24
Laitakari (1990)	90	-	45
Nedzelsky (1993)	83	-	27
Lange (1995)	88	-	47
Sala (1997)	86	62	19
Driscoll (1997)	84	-	0
Rauch (1997)	95	-	38
Mondrin (1998)	91,6	50	16,6
Silverstein (1999)	75	48	10
Sala (2003)	68	-	18
Martin (2003)	83	-	12
Lange (2004)	95	-	0

Figura 4 - Resultados de diferentes autores no controle da vertigem, do zumbido e nas perdas auditivas advindas deste método.

Em outra meta-análise, o controle da vertigem foi de 89% e risco de perda auditiva foi de 26%⁽⁵³⁾.

Contudo, a boa resposta clínica obtida a curto prazo nem sempre se mantém a médio ou a longo prazo. Demonstrou-se que até 1/3 dos pacientes apresentam recidiva dos sintomas vestibulares quando acompanhados por um ou mais anos⁽⁵⁴⁾. A recorrência dos sintomas parece ser mais freqüente quando são utilizadas doses efetiva de aminoglicosídeo, as quais, por sua vez, parecem reduzir significativamente a incidência de disacusia sensorineural associada à quimiocirurgia⁽⁵⁴⁾. Acredita-se que quadros recorrentes pós-quimiocirurgia possam ser manejados com sucesso através de aplicações adicionais de aminoglicosídeo intratimpânico⁽⁴⁷⁾. Os pacientes com doença de Ménière clinicamente intratável podem não apenas exibir controle do quadro vertiginoso através da quimiocirurgia transtimpânica, como também melhora do zumbido e da sensação de plenitude aurál^(10,48,55).

Certos procedimentos dão uma margem maior de sucesso, contudo são procedimentos de maior porte e, portanto, estariam mais bem indicados nos casos de insucesso do uso da gentamicina. Exemplifica bem o estudo de Hilman et

al.⁽⁵⁶⁾ em que nas neurectomias teve sucesso no controle da vertigem de 95%, sendo que com a utilização de gentamicina o controle foi de 80%.

RISCOS E COMPLICAÇÕES

Os riscos de ototoxicose coclear variam de 0 a 75%, conforme o autor. Essa potencialidade tem sido atribuída a inúmeras variáveis, muitas das quais se inter-relacionam, modificando, assim, a possibilidade de lesão cocleovestibular. Assim sendo, o risco de toxicidade vestibular e/ou coclear se relaciona com a via de administração e dose cumulativa do fármaco, a duração do tratamento, a idade do paciente, o intervalo entre as aplicações, a suscetibilidade individual, a função renal e a exposição concomitante a ruídos⁽⁵⁷⁾, como referido anteriormente. Com relação às células ciliadas cocleares, acredita-se que aquelas localizadas no nível da espira basal da cóclea sejam as mais suscetíveis à ototoxicidade pela gentamicina⁽²¹⁾. Adicionalmente, em raros casos, podemos observar perfurações timpânicas, alergia à medicação e ataxia⁽¹³⁾.

CONCLUSÕES

A pouca efetividade dos tratamentos nas patologias do ouvido interno, seja por via oral ou sistêmica, tornou prioritário o desenvolvimento de alternativas que congregassem eficácia e segurança. A quimiocirurgia surgiu como uma alternativa para o preenchimento dessa lacuna terapêutica. Desde a sua introdução, contudo, inúmeros são os conhecimentos acumulados em termos de protocolos cada vez mais eficazes e com menor propensão a dano coclear.

Inúmeras questões, contudo, ainda permanecem controversas e não-consensuais e são, indubitavelmente, focos merecedores de investigação clínica futura. Tais questões são relativas principalmente às diferentes formas de administração dos aminoglicosídeos, à diversificação de indicações e aos fármacos utilizados.

Em consideração aos conceitos antes citados, optou-se por fazer a aplicação por miringotomia convencional, com

aplicações semanais, em um número máximo de quatro sessões. Quando houve perda auditiva de 10 ou mais dB mantida após uma semana, realizou-se a descompressão do saco endolinfático. Em publicação futura serão apresentados os dados da presente casuística.

Com a engenharia genética, será possível, quiçá em um futuro não muito distante, o conhecimento de *carriers* com capacidade de atuar em células específicas do ouvido interno. Isso representaria a seletividade de ação dos fármacos no nível do ouvido interno e, conseqüentemente, permitiria a anulação do tão temido potencial de deterioração auditiva ainda associado às formas atualmente disponíveis de controle cirúrgico da vertigem. Já existem diversos trabalhos bem-sucedidos nesse sentido em animais, e, se confirmadas as expectativas experimentais, aliando a biologia molecular à otologia, o futuro apresentará uma nova forma de pensar e atuar em otologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lavinsky L. Cirurgia da vertigem. Rev Bras Med ORL. 1996;3(1):5-19.
- Lavinsky L, D'Avila C, Campani RM, Lavinsky M. Síndrome de Ménière: diagnóstico etiológico. Rev HCPA. 1999;19(2):238-50.
- Lavinsky L, D'Avila C, Campani RM. Diagnóstico e tratamento etiológico da doença de Ménière. In: Ganança MM, Munhoz MSL, Caovilla HH, Da Silva MLG, editores. Estratégias terapêuticas em otoneurologia. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 107-27.
- Hilton M, Chen J, Kakigi A, Hirakawa H, Mount RJ, Harrison RV. Middle ear instillation of gentamicin and streptomycin in chinchillas: electrophysiological appraisal of selective ototoxicity. Clin Otolaryngol. 2002;27:529-35.
- Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. Laryngoscope. 1956;66:859-70.
- Rudnick MD, Ginsberg IA, Huber PS. Aminoglycoside ototoxicity following middle ear injection. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1980;89(Suppl 77):1-9.
- Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. Acta Otolaryngol. 1957;47(Suppl 132):1-42.
- Light JP, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;12:378-83.
- Beck C, Schmidt CL. Ten years of experience with intratympanic streptomycin (gentamicin) in the therapy of morbus Meniere. Arch Otorhinolaryngol. 1978;221:149-52.
- Nedzelski JM, Schessel DA, Bryce GE, Pfeleiderer AG. Chemical labyrinthectomy: local application of gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. Am J Otolaryngol. 1992;13:18-22.
- McFeely, Singleton WJ, Rodriguez FJ, Antonelli PJ. Intratympanic gentamicin treatment for Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118:589-96.
- Blakley BW. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. Am J Otolaryngol. 1997;18(4):520-6.
- Saijo S, Kimura R. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. Acta Otolaryngol. 1984;97:593-610.
- Kawauchi H, Demaria T, Lim D. Endotoxin permeability through the round window. Acta Otolaryngol. 1988;457:100-15.
- Becvarovski Z, Bojrab DI, Michaelides EM, Kartush JM, Zappia JJ, LaRouere MJ. Round window gentamicin absorption: an in vivo human model. Laryngoscope. 2002;112:1610-3.
- Plontke SK, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. Otol Neurotol 2002;23:967-74.
- Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, Rosenberg SI. Inner ear perfusion and the role of round window patency. Am J Otol. 1997;18(5):586-9.
- Nakagawa T, Iguchi H, Shibata S, Takayama M, Nishimura K, Nakai Y. In vivo regeneration of vestibular hair cells of guinea pig. Acta Otolaryngol Suppl. 1995;520(Pt 1):174-7.
- Lindeman H. Regional differences in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics. Acta Otolaryngol. 1969;67:177-89.
- Park J, Cohen G. Vestibular toxicity in the chick: effects of streptomycin on equilibrium and on ampullary dark cells. Am J Otolaryngol. 1982;6:117-27.
- Pender DJ. Gentamicin tympanoclysis: effects on the vestibular secretory cells. Am J Otolaryngol. 1985;6:358-67.
- Kimura RS. Distribution, structure, and function of dark cells in the vestibular labyrinth. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1969;78:542-61.
- Monsell EM, Cass SP, Rybak LP. Otolitic surgery. In: Brackmann DE, editor. Chemical labyrinthectomy: methods and results. Philadelphia: WB Saunders; 1994.
- Lim D. Scanning Electron Microscopic Morphology of the Ear. In: PAPARELLA, M.; SH-UMRICK, D.; GLUCKMAN, J.; MEYERHOFF, W. - Otolaryngology 3rded. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991. p. 463, 491.
- Dohlman GF. Histochemical studies of vestibular sensory areas: efferent innervation of vestibular sensory areas. In: Rasmussen GL, Windle WF, editors. Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems. Springfield: Charles C. Thomas; 1960. p. 258-75.
- Pitovski DZ, Kerr TP. Sodium- and potassium-activated ATPase in the mammalian vestibular system. Hear Res. 2002;171(1-2):51-65.
- Fina M, Ryan A. Expression of mRNAs encoding alpha and beta subunit isoforms of Na,K-ATPase in the vestibular labyrinth and endolymphatic sac of the rat. Mol Cell Neurosci. 1994;5(6):604-13.
- Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM. Direct evidence of trigeminal innervation of the cochlear blood vessels. Neuroscience. 1998;84(2):559-67.
- Wangemann P. Comparison of ion transport mechanisms between vestibular dark cells and strial marginal cells. Hear Res. 1995;90:149-57.
- Wangemann P. K⁺ cycling and the endocochlear potential. Hear Res 2002;165:1-9.
- Pender DJ. Gentamicin tympanoclysis: effects on the vestibular secretory cells. Am J Otolaryngol. 1985;6:358-67.
- Bauer PW, MacDonald CB, Cox LC. Intratympanic gentamicin therapy for vertigo in nonserviceable ears. Am J Otolaryngol. 2001;22(2):111-5.
- Driscoll CLW, Kasperbauer JL, Facer GW, Harner SG, Beatty CW. Low-dose intratympanic gentamicin and the treatment of Meniere's disease: preliminary results. Laryngoscope. 1997;107:83-9.
- Hirsch BE, Kamerer DB. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease. Am J Otolaryngol. 1997;18:44-51.
- Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: results of therapy. Am J Otolaryngol. 1997;18:52-7.
- Nedzelski JM, Chiong CM, Fradet G, Schessel DA, Bryce GE, Pfeleiderer AG. Intratympanic gentamicin instillation as treatment of unilateral Meniere's disease: update of an ongoing study. Am J Otolaryngol. 1993;14:278-82.
- Watanabe S, Kato I, Takahashi K, Yoshino K, Takeyama I. Indications and results of gentamicin injection into the middle ear of patients with Meniere's disease. Acta Otolaryngol Suppl. 1995;519:282-5.
- Smith BM, Myers MG. The penetration of gentamicin and neomycin into perilymph across the round window membrane. Otolaryngol Head Neck Surg. 1979;87(6):888-91.
- Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Experimental studies on round window structure: function and permeability. Laryngoscope. 1988;98(6 pt 2 Suppl 44):1-20.
- Lundman LA, Holmquist L, Bagger-Sjoberg D. Round window membrane permeability. An in vitro model. Acta Otolaryngol. 1987;104(5-6):472-80.
- Cass S, Bouchard K, Graham M. Controlled application of streptomycin to the round window membrane of the cat. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;103:223.
- Hellström S, Odqvist L. Pharmacologic labyrinthectomy. Otolaryngol Clin North Am. 1994;27(2):307-15.
- Youssef T, Poe D. Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere's disease. Am J Otolaryngol. 1998;19:435-42.
- Chia HS, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: A meta-analysis. Otol Neurotol. 2004;25:544-52.
- DeCicco MJ, Hoffer ME, Kopke RD, Wester D, Allen KA, Gottshall K, et al. Round-window microcatheter-administered microdose gentamicin: results from treatment of tinnitus associated with Meniere's disease. Int Tinnitus J. 1998;4(2):141-3.
- Silverstein H. Use of a new device, the MicroWickSM, to deliver medication to the inner ear. Ear Nose Throat J. 1999;78(8):595-600.
- Moller C, Odqvist LM, Thell J, Larsby B, Hyden D. Vestibular and audiologic functions in gentamicin-treated Meniere's disease. Am J Otolaryngol. 1988;9(5):383-91.
- Sala T. Transtympanic administration of aminoglycosides in patients with Meniere's disease. Arch Otorhinolaryngol. 1988;245(5):293-6.
- Blessing RE, Shlenger WW. Long-term results of gentamicin therapy of Meniere's disease. Laryngorhinootologie. 1989;68(12):657-60.
- Laitakari K. Intratympanic gentamicin in severe Meniere's disease. Clin Otolaryngol. 1990;15(6):545-8.
- Magnusson M, Padoan S. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease. Rationale for extremely low dose therapy. Acta Otolaryngol. 1991;11:671-6.
- Diamond C, O'Connell DA, Hornig JD, Liu R. Systematic review of intratympanic gentamicin in Meniere's disease. J Otolaryngol. 2003;32:351-61.
- Rauch SD, Oas JG. Intratympanic gentamicin for treatment of intractable Meniere's disease: a preliminary report. Laryngoscope. 1997;107(1):49-55.
- Lange G. The indications for middle ear instillation of gentamicin in Meniere's disease (author's transl). HNO. 1981;29(2):49-51.
- Hilman TA, Chen DA, Arriaga MA. Vestibular nerve section versus intratympanic gentamicin for Meniere's disease. Laryngoscope. 2004;114:216-22.
- Shih L. Cochlear hearing loss. In: Jackler RK, Brackmann DE, editors. Neurotology. St Louis: Mosby; 1994. p. 619-28.