

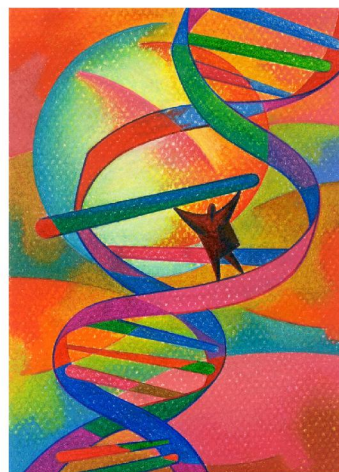
Ototoxicidade e respectiva prevenção: diagnósticos no século XXI

Helena Caria

O presente artigo insere-se nos conteúdos programáticos das unidades curriculares de Bioquímica e de Microbiologia, do plano curricular do 1º ano do Curso de Licenciatura em Enfermagem

No século XX, ocorre a expansão dos antibióticos e de outros agentes quimioterápicos, destinados a combater o crescimento de vários microrganismos. O sucesso dos antibióticos no combate às infecções é reconhecido pela comunidade científica, como se verifica pela atribuição de vários prémios Nobel da Medicina e Fisiologia, podendo referir-se Ehrlich (1908) pelos estudos que envolveram agentes quimioterápicos e Fleming, Florey e Chain (1945) pelo estudo dos efeitos da penicilina (Prescot *et al.*, 2002).

A administração dos antibióticos, no entanto, é acompanhada por alguns efeitos secundários, como a ototoxicidade, decorrentes do seu próprio modo de actuar. Existem antibióticos que inibem a síntese de peptidoglicano, a síntese proteica, a síntese de ácidos nucleicos; alteram a integridade da membrana celular e também, os que bloqueiam vias metabólicas essenciais (Sousa *et al.*, 1998; Prescott *et al.*, 2002). Antibióticos como a penicilina¹ (e outros b-lactâmicos), a



bacitracina² e a vancomicina³, que actuam por inibir a síntese de peptidoglicano nas bactérias invasoras, são praticamente inócuos ao Homem, uma vez que o peptidoglicano é exclusivo de células bacterianas com parede celular. Os antibióticos que actuam por inibição da síntese proteica nas bactérias que os metabolizam, à partida, também seriam inofensivos ao Homem, uma vez que interferem com a sub-unidade 50S ou com a sub-unidade 30S, que formam os ribossomas (designados por 70S) exclusivos das bactérias. No entanto, é neste grupo de antibióticos que se classificam os aminoglicosídeos (Sousa *et al.*, 1998; Prescott *et al.*, 2002) os principais responsáveis pela ototoxicidade associada a antibióticos.

Os aminoglicosídeos são antibióticos de largo espectro, utilizados

¹ Produzido naturalmente por *Penicillium sp*

² Produzido naturalmente por *Bacillus licheniformis*

³ Produzido naturalmente por *Streptomyces orientalis*

geralmente no combate de bactérias Gram-positivas e que incluem um grupo bastante heterogêneo de compostos químicos, nomeadamente a estreptomicina, gentamicina, canamicina e neomicina, sendo produzidos por fungos dos géneros *Streptomyces* ou *Micronospora* (Sousa *et al.*, 1998; Prescott *et al.*, 2002). Em comum, os aminoglicosídeos, possuem a estrutura química, que consiste num anel ciclo-hexano ligado a grupos amina (Prescott *et al.* 2002) e, possuem também um mecanismo de acção bactericida, ou seja, alteram eficazmente a síntese proteica conduzindo à lise das bactérias.

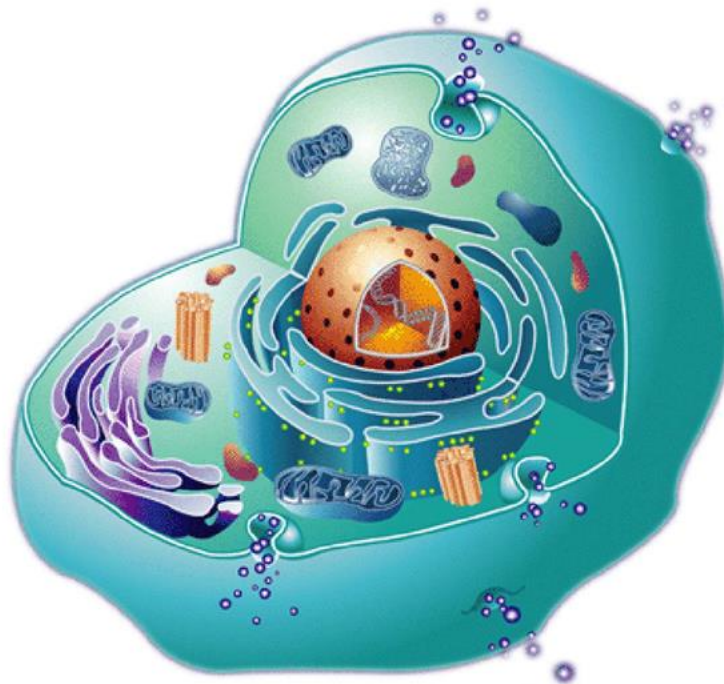
A ototoxicidade associada aos aminoglicosídeos está descrita como uma das principais causas de surdez progressiva de manifestação tardia (Fischel-Ghodsian *et al.*, 1993; Guan *et al.*, 1996), e é independente da idade da administração e da forma de administração. A ototoxicidade decorre da acumulação destes antibióticos na cóclea, resultando portanto, lesões ao nível do ouvido interno que começam por se manifestar como zumbidos e se traduzem em perda auditiva. A perda auditiva é neurosensorial bilateral, variando a severidade de moderada a profunda e geralmente é progressiva (Fischel-Ghodsian *et al.*, 1993; Guan *et al.*, 1996).

Diferentes estudos (Fischel-Ghodsian *et al.*, 1993; Cortopassi *et al.*, 1994; Guan *et al.*, 1996) descreveram uma elevada variação individual na susceptibilidade aos aminoglicosídeos, tendo sido observada a existência de vários indivíduos numa mesma família com essa susceptibilidade apontando para um padrão de hereditariedade materna. Isto significa que todos os filhos de uma mãe com determinada característica também a vão possuir, mas apenas os netos, filhos das suas filhas, terão a referida característica.

Este padrão hereditário está habitualmente associado às mitocondrias, organitos que são herdados das mães, sendo a contribuição paterna inexistente ou quase nula.

Em 1993, foi identificada a mutação A1555G no ADN mitocondrial (ADNmt) que afecta o gene mitocondrial que codifica para o RNA ribossómico (ARNr) 12S (Fischel-Ghodsian *et al.*, 1993) em que o resultado final é a produção deficiente de proteínas mitocondriais, envolvidas na produção de ATP. Esta mutação, que tem sido identificada em indivíduos de diferentes grupos étnicos (Abreu-Silva, *et al.*, 2006) consiste na substituição de um nucleótido de Adenina (A) por um nucleótido de Guanina (G) na posição 1555 do ADNmt e torna a molécula de ARNr mais semelhante ao ARN da sub-unidade 30S das bactérias, à qual se ligam naturalmente os aminoglicosídeos. Consequentemente, os aminoglicosídeos que tem quimicamente afinidade para o ARN procariota passam a ter também afinidade para o ARNr existente nas mitocondrias do indivíduo susceptível, onde se irão preferencialmente ligar, potenciando os seus efeitos ototóxicos (Abreu-Silva, *et al.*, 2006).

Uma das características da hereditariedade mitocondrial é a sua expressão variável e o ser modulada por factores ambientais. No caso da mutação A1555G o factor ambiental é a exposição a aminoglicosídeos (Abreu-Silva, *et al.*, 2006), a qual pode aumentar a penetrancia desta mutação ou seja, a probabilidade de ocorrência de surdez neurosensorial associada à mutação A1555G é de cerca de 96.5% em indivíduos expostos a aminoglicosídeos e cerca de 39.9% em indivíduos não expostos (Estivill *et al.*, 1996), para a faixa etária dos 30 anos.



Hélène Fournié © 2006 - <http://bfournie.free.fr>

A mutação A1555G não é a única mutação no ADNmt associada a surdez neurossensorial (Caria *et al.*, 2005), existindo muitas outras descritas, no entanto, é a única que tem sido associada à ototoxicidade dos aminoglicosídeos

Actualmente, sabe-se que a ototoxicidade por exposição a aminoglicosídeos, pode desencadear ou aumentar o grau de surdez em indivíduos que possuam a mutação A1555G no ADNmt, pelo que é possível desencadear estratégias de prevenção da surdez. Nas famílias onde o diagnóstico molecular identifique a presença da mutação A1555G num indivíduo, é possível e desejável pesquisar a sua presença noutros membros da família, relacionados por via materna, para desenvolver medidas preventivas com vista a preservar a audição.

Em pleno século XXI, o diagnóstico molecular é uma opção disponível,

permitindo prevenir a ototoxicidade por exposição a aminoglicosídeos em indivíduos susceptíveis.

Na prevenção da ototoxicidade associada ao tratamento com aminoglicosídeos, o diagnóstico molecular da mutação A1555G deveria ser realizado aos indivíduos antes da administração. Este aspecto é principalmente relevante em recém-nascidos de alto risco, onde a intervenção terapêutica no período pós-natal em incubadora é muitas vezes acompanhado da administração de aminoglicosídeos. O procedimento laboratorial que permite identificar a presença desta mutação no ADNmt é relativamente simples de executar, possibilitando uma rápida obtenção de resultados conclusivos. Em Portugal, existem já algumas famílias com surdez neurossensorial por exposição a aminoglicosídeos identificadas no CGBM.

Referências Bibliográficas

- Abreu-Silva, R.; Lezirovitz, K.; Braga, M.; *et al.* Prevalence of the A1555G (12SrRNA) and tRNA Ser(UCN) mitochondrial mutations in hearing-impaired Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res* (2006) 39:219-226.
- Caria H, Matos T, Oliveira-Soares R, *et al.*, A7445G mtDNA mutation present in a Portuguese family exhibiting hereditary deafness and palmoplantar keratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Jul;19(4):455-8
- Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res*. 1994; (78): 27-30.
- Estivill X, Govea N, Barcelo A, *et al.* Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am. J. Hum. Genet*. 1998; (62): 27-35.
- Fischel-Ghodsian N, Falk RE. Hereditary hearing impairment. En: Rimoin D L, Connor J M, Pyeritz R E, Korf B R. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 4th Ed. London: Churchill Livingstone; 2002,. 3637-3673.
- Guan, M.-X.; Fischel-Ghodsian, N.; Attardi, G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum. Molec. Genet*. 2000; (9): 1787-1793.
- Prescott, L; Harley, J.; Klein, D. *Microbiology*. 5ªEd. New York. McGraw-Hill. 2002. ISBN 0-07-112259-1.pp810-818.
- Sousa, J.; Peixe, L; Ferreira, H.; *et al.*, Antimicrobianos *In* Canas Ferreira, W. e Sousa, J. *Microbiologia*. Vol. 1. Lisboa. Lidell. 1998. ISBN 972-757-024-0



Helena Caria, PhD
Profª. Coordenadora da ESS, IPS.
Investigadora no Centro de Genética e Biologia Molecular (CGBM), UL.

E-mail: hcaria@ess.ips.pt