



se a presença dessas proteínas, no processo, ocorre primariamente ou é secundária a algum estímulo.

Já foram encontrados anticorpos anti-68 kD (peso molecular da *hsp 70*), tanto em doenças auto-imunes, em especial a retocolite ulcerativa, como na doença de Lyme. A relação da família das *hsp* a doenças bacterianas merece comentário especial: a orelha média é alvo freqüente de infecções e dado que as bactérias podem produzir as proteínas de *stress*, é possível que estas penetrem pela janela redonda, atingindo a orelha interna. Após repetidas infecções, a presença das proteínas estranhas induziria à produção de anticorpos, já que a orelha interna possui capacidade imunológica<sup>18</sup>. Estas observações são hipotéticas, mas abrem muitas possibilidades de dúvidas a respeito do assunto.

### HISTOPATOLOGIA

A principal imunoglobulina encontrada no espaço perilinfático é a IgG, seguida da IgM e IgA, que aparece três semanas após o início do processo inflamatório<sup>18</sup>. No primeiro estágio, aparecem os macrófagos, seguidos pela linhagem T-helper. Após três semanas, surgem as células T-supressoras, que são os principais elementos encontrados nos processos crônicos da orelha interna.

Os principais achados histopatológicos são: degeneração do gânglio espiral, atrofia do órgão de Corti, degeneração da estria vascular, dilatação da escala média, precipitação e atrofia do ducto endolinfático, presença de macrófagos e precipitados na endolinfa, além de infiltrado perivascular<sup>16, 19</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA AUTO-IMUNE DA ORELHA INTERNA

### INCIDÊNCIA

A HNSAI geralmente acomete mulheres de meia idade. Estudo de Hughes e col.<sup>20</sup> demonstrou predomínio do sexo feminino (65%) em relação ao masculino (35%). Harris e col<sup>16</sup> também observaram, em série de 279 pacientes, 63% de mulheres. Este

fato condiz com a prevalência feminina encontrada em outras patologias auto-imunes do organismo.

### HISTÓRIA CLÍNICA

Quando o paciente chega ao consultório do especialista para avaliar a função auditiva e vestibular, encaminhado por colega que já venha tratando processo reumático sistêmico, o diagnóstico é mais fácil, pois de imediato associamos o quadro otológico ao de base. No entanto, quando se trata de processo auto-imune local, não pensamos de imediato nessa etiologia.

O quadro clássico é o do paciente que apresenta hipoacusia rapidamente progressiva, que evolui durante algumas semanas. Ocasionalmente, o quadro pode ser camuflado com a coexistência de otite média secretora, para a qual prescreve-se antibioticoterapia. Apesar da terapêutica, e mesmo na ausência de otite secretora, a audição continua a cair, geralmente de forma flutuante. Este fato, associado à presença de zumbido e plenitude auricular, que ocorre em aproximadamente 25 a 50% dos casos, geralmente leva ao diagnóstico de doença de Meniere. Com o passar do tempo, a audição continua a declinar até total deterioração, quando o outro ouvido começa a apresentar os mesmos sintomas. Normalmente, é neste momento que a hipótese de doença auto-imune do orelha interna é considerada e é instituído o tratamento a base de corticóide<sup>16</sup>.

A perda auditiva bilateral ocorre na maioria dos pacientes (79%) e, em aproximadamente um terço dos casos, não está associada com sintomas vestibulares<sup>20</sup>, pois o acometimento gradual do sistema promove a habituação do organismo. Grande parte dos sintomas iniciais típicos da doença de Meniere desaparecem com o tempo.

A coexistência entre HNSAI e doença sistêmica auto-imune foi encontrada em 29% dos pacientes<sup>19</sup>.

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Muitas pesquisas têm sido feitas com o intuito de desenvolver testes específicos na detecção de doenças

# CEFZIL

### INFORMES PARA PRESCRIÇÃO

**CEFZIL (cefprozil monoidratado)**  
**CONTRA-INDICAÇÕES:** CEFZIL é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade às cefalosporinas. **ADVERTÊNCIAS:** Antes de instituir a terapia com CEFZIL, realizar uma pesquisa cuidadosa para determinar se o paciente teve reações prévias de hipersensibilidade com CEFZIL, cefalosporinas, penicilinas ou outras drogas. Se este produto for administrado a pacientes sensíveis à penicilina, cuidados devem ser tomados devido à sensibilidade cruzada entre antibióticos betalactâmicos ter sido claramente documentada e poder ocorrer em até 10% dos pacientes com história de alergia a penicilina. Se ocorrer reação alérgica com CEFZIL, descontinuar a droga. Reações agudas e sérias de hipersensibilidade podem necessitar medidas de emergência. Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, inclusive CEFZIL, e pode variar de leve a grave. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia após administração de agentes antibacterianos. Após o diagnóstico de colite ter sido estabelecido, medidas terapêuticas devem ser iniciadas. **PRECAUÇÕES:** Gerais – A dose total diária de CEFZIL deve ser reduzida nos pacientes com disfunção renal severa ("clearance de creatinina  $\leq 30$  ml/min") devido a ocorrência de concentrações séricas altas e/ou prolongadas em tais indivíduos com doses usuais. As cefalosporinas, inclusive CEFZIL, devem ser administradas com cautela em pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos potentes, uma vez que estes agentes são suspeitos de afetarem adversamente a função renal. O uso prolongado de CEFZIL pode resultar no crescimento de microorganismos não sensíveis. Na ocorrência de superinfecção durante a terapia tomar medidas adequadas. Reações de Coombs falso-positivas têm sido reportadas durante o tratamento com antibióticos cefalosporínicos. Interações Medicamentosas – Nefrotoxicidade foi observada após administração concomitante de antibióticos aminoglicosídeos e cefalosporinas. A administração concomitante de probenecida dobrou a área sob a curva (AUC) para o cefprozil. Interações com Testes Laboratoriais – Os antibióticos cefalosporínicos podem produzir uma reação falso-positiva para glicose na urina, nos testes com redução de cobre (soluções de Fehling ou de Benedict ou Clinitest), mas não com os testes baseados em enzimas (glicose oxidase) para glicosúria. Uma reação falso-negativa pode ocorrer nos testes com ferriacianeto para glicose sanguínea. A presença de cefprozil no sangue não interfere com o teste de creatinina. Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo da Fertilidade – Não foi encontrado nenhum potencial mutagênico do cefprozil em realizado nenhum estudo *in vitro* ou *in vivo*. Não foi o potencial carcinogênico. Estudos de reprodução não revelaram prejuízo da fertilidade em animais. Uso na gestação – Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido aos estudos de reprodução animal não serem sempre predizentes da resposta humana, esta droga deverá ser utilizada durante a gravidez apenas se claramente necessário. Uso na Lactação – Deve-se usar de cautela quando da administração de CEFZIL a uma lactante. Uso Pediátrico – A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 6 meses não foram estabelecidas. Fenilacetônicos – CEFZIL pó para suspensão oral contém 28mg de fenilalanina por 5ml de suspensão oral constituída. **REAÇÕES ADVERSAS:** Gastrointestinais – diarreia (2,9%), náuseas (3,5%), vômitos (1%) e dor abdominal (1%). Hepatobiliares – elevações nos valores de TGO (2%), TGP (2%), fosfatase alcalina (0,2%) e bilirrubina (<0,1%). Icterícia (2%), fosfatase alcalina (0,2%) e bilirrubina (<0,1%). Icterícia tem sido raramente observada. Hipersensibilidade – erupções cutâneas (0,9%), urticária (0,1%). Tais reações têm sido mais freqüentemente relatadas em crianças do que dias após o início da terapia e diminuem em alguns dias após sua suspensão. Sistema nervoso central – tonturas (1%). Hiperatividade, cefaléia, nervosismo, insônia, confusão e sonolência raramente foram reportadas (menos que 1%) e a relação causal é incerta. Todas foram reversíveis. Hematopoiéticas – contagem transitória de leucócitos diminuída (0,2%), eosinofilia (2,3%). Tempo de protrombina prolongado tem sido raramente relatado. Renais – elevações leves do nitrogênio uréico no sangue (0,1%) e creatinina sérica (0,1%). Outras – reações cutâneas em crianças e superinfecção (1,5%), prurido genital e vaginite (1,6%). Os eventos adversos a seguir, embora estabelecidos como de relação causal ao cefprozil, foram raramente relatados durante a observação pós-comercialização: anafilaxia, febre, doença do soro, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia e colite, incluindo colite pseudomembranosa. Para maiores informações sobre farmacologia clínica, microbiologia, indicações, contra-indicações, advertências, precauções, reações adversas, posologia e superdosagem, consulte a bula do produto ou a Divisão Médica. R. Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP - CEP 04743-903 Tel.: (011) 882-2375 - Fax: (011) 882-2013.



Bristol-Myers Squibb Brasil

auto-ímmunes da orelha interna. Para isto, a purificação dos antígenos localizados nesta região se fez necessária. Nas primeiras publicações a respeito do assunto, as proteínas da orelha interna foram extraídas de macerado do tecido labiríntico, sendo o extrato utilizado como antígeno no estudo otoimunológico. Contudo, a extração e o fracionamento destas proteínas são necessários, pois cada componente da orelha interna, com sua estrutura histológica e função fisiológica específicas, deve possuir antigenicidade particular. Da mesma forma, seria importante identificar em quais componentes da orelha interna os sítios antigênicos estariam localizados e quais interações antígeno-anticorpo seriam as mais importantes na patogênese e no desenvolvimento da doença<sup>20</sup>.

Os antígenos foram extraídos, a princípio, da orelha interna de seres humanos e outros mamíferos. No primeiro caso, o tecido foi retirado durante procedimento cirúrgico (translabirintectomia) de neurinomas do acústico<sup>6,21</sup>. No entanto, esta fonte é extremamente limitada, sendo ainda difícil a coleta de todo o tecido da orelha interna, durante a operação. Desta maneira, os mamíferos tornaram-se o principal substituto para a extração deste material<sup>21</sup>.

## **TESTES ESPECÍFICOS**

### **O ANTICORPO ANTI PROTEÍNA 68K – WESTERN BLOT**

Alguns autores observaram que o soro de pacientes portadores de HNSAI e surdez súbita, reagem com antígenos da estria vascular de hamster<sup>21</sup>. As proteínas que reagem ao soro foram mais tarde purificadas e identificadas pelo seu peso molecular. Alguns dos sítios reagentes dessas proteínas foram também isolados em nervos cranianos, rim e cérebro. Harris e col.<sup>22</sup> observaram que as proteínas de 68 kiloDaltons (kD) eram agredidas exclusivamente pelo soro de pacientes portadores de surdez rapidamente progressiva. A partir dessa observação, descreveram o método *Western Blot* que determina, através de imunoelctroforese, a reatividade do soro dos pacientes contra a proteína 68KD (70hsp), extraída do tecido renal de bovinos. O método, atualmente, é considerado altamente sensível na pesquisa de anticorpos anti-cóclea nos pacientes portadores de HNSAI.

Em estudo posterior, utilizando este método em 279 pacientes portadores de HNS rapidamente progressiva, os autores observaram a positividade do exame em 32% dos casos estudados, atribuindo ao teste um alto grau de especificidade e baixa sensibilidade quando utilizado na população em geral. Moscicki<sup>23</sup> também demonstrou em 11 pacientes a existência destes AC através da análise do *Western Blot*, em que houve melhora da audição com a instituição de tratamento imunossupressor. Tais achados confirmam a boa resposta frente à terapêutica com corticoesteróide em cerca de 70% dos pacientes que apresentam positividade para o teste *AC anti-68KD* (70hsp).

Estudos recentes observaram que este antígeno da orelha interna apresenta a mesma faixa de peso molecular (62 a 68.000KD) encontrada em experimentos animais, em que foi provocado o quadro de HNSAI. Além disto, a eletroforese gel de 2 dimensões demonstrou que os anticorpos que reagiram com os antígenos

da orelha interna apresentam não apenas o mesmo peso molecular, mas também ponto isoelétrico idêntico aos dos animais de experimentação, com perda auditiva induzida experimentalmente<sup>16</sup>.

Concluindo, o *Ac-anti 68kD* é teste altamente específico para a HNSAI, sendo sua positividade ao redor de 89%, na fase ativa da doença. Aproximadamente 70% dos pacientes que apresentam o exame positivo apresentam boa resposta ao tratamento com corticóides, contra 15% nos pacientes que apresentam teste negativo.

### **A TRANSFORMAÇÃO LINFOCITÁRIA**

Consiste em método que expõe os leucócitos mononucleares, preparados a partir do sangue do paciente, a várias diluições de antígeno. A avaliação do teste é feita através de controles positivos e negativos. Os linfócitos são, então, examinados a partir de técnicas de cintilografia e comparados com os controles por avaliações estatísticas. Seu valor preditivo está ao redor de 80% e é considerado ao lado do *Western blot*, um dos testes mais específicos no diagnóstico da otoimunologia moderna<sup>24</sup>.

### **O PAPEL DO COLÁGENO TIPO II**

Os dados da literatura são controversos em relação ao papel do *Anticorpo anti-colágeno tipo II*. Alguns autores publicam resultados que apresentam grande porcentagem de pacientes portadores de HNS bilateral progressiva idiopática que apresentam títulos elevados do *Ac anti colágeno II*, observando-se, ainda, correlação entre elevados títulos do *Ac* e boa resposta frente à terapêutica com corticoesteróide<sup>25,26</sup>. Há outros estudos, que observam a presença dos *Ac* em apenas 1 para 8 casos com doença da orelha interna responsiva a corticóide<sup>27</sup>. Já Gottschlich e col.<sup>28</sup> não identificaram *Ac* contra a região 130KD (peso molecular do colágeno tipo II) em indivíduos com HNS rapidamente progressiva.

Em nosso meio, Cruz<sup>29</sup> descreveu alterações na estrutura coclear de animais sensibilizados com colágeno tipo II (vacuolização da estria vascular e diminuição do número de núcleos celulares no gânglio espiral) de maneira mais significativa, quando comparadas às obtidas em outros, que receberam transferência passiva de AC anti-cóclea<sup>30</sup>. Porém, o papel desta proteína no processo auto-imune permanece obscuro.

É importante ressaltar que os ACs anti-colágeno tipo II também podem estar presentes em pacientes com artrite reumatóide (AR) e policondrite recidivante (PR), sendo a HNS prevalente nestes casos.

### **SOBRE OS IMUNOCOMPLEXOS CIRCULANTES**

Os imunocomplexos circulantes (ICC) possuem importante papel em vasculites e glomerulonefrites, e têm sido frequentemente relacionados com a perda auditiva. A evidência deste fato inclui a detecção de ICC no sangue e seu depósito nos órgãos, resultando em dano tecidual devido à ativação da cascata de complemento. Os ICC podem ser detectados no plasma e em depósitos eletrodensos no tecido através da imunofluorescência<sup>24</sup>. Sua presença no sangue determina a suspeita de processo auto-imune em andamento.

## O SISTEMA COMPLEMENTO – C1q

Para que haja precipitação dos ICC e lesão tissular, deve haver precipitação após consumo de frações específicas do complemento. Nesse sentido, investigamos a fração C1q, que apresenta especial afinidade pelos imunocomplexos, encontrando-se reduzida em seus níveis sanguíneos nos pacientes portadores de HNSAI<sup>24</sup>.

## HLA: UMA PROMESSA PARA O FUTURO

O avanço da pesquisa a nível molecular tem permitido o diagnóstico de muitas doenças auto-imunes a partir da investigação do HLA. Já foi relatada a incidência de 51% do HLA Cw7 em pacientes com HNSAI, quando comparados ao grupo controle<sup>31</sup>. Na Inglaterra, foi descrita incidência de 75% do mesmo do HLA Cw7 em pacientes portadores de Doença de Menière<sup>32</sup>. Outros estudos apontam a maior incidência do HLA B16 e B18 em portadores de HNSAI e do HLA DR2 e Cw4, com frequência muito maior que no restante da população<sup>33,34</sup>.

## NOSSA CONDUTA DIAGNÓSTICA

A pesquisa do AC anti-proteína 68KD (70hsp) é, atualmente, o teste mais específico na ototoxicidade, embora raramente realizada em razão de seu custo elevado e acesso difícil. Na prática diária, nossa conduta tem seguido o seguinte critério:

### - "SCREENING" HEMATOLÓGICO:

*Inespecífico:* hemograma, VHS, fator reumatóide, mucoproteínas

*Específico:* FAN, ICC circulantes, complemento total e frações, AC anti-colágeno tipo II.

Embora seja preconizada a realização dos testes mencionados, muitas vezes ficamos sem diagnóstico definitivo, pois os níveis séricos indicados para positivar os exames raramente são atingidos no caso de processo localizado e limitado, como é o caso do saco endolinfático. Sendo assim, há pouca relação entre a positividade dos testes citados e a resposta ao tratamento<sup>35</sup>. Dessa forma, persistindo a suspeita clínica de HNSAI, embora sem confirmação laboratorial, optamos pelo teste de corticóide, como meio de confirmar a hipótese diagnóstica inicial.

### - TESTE DE CORTICÓIDE

Clinicamente, fica mais prática a utilização do chamado "teste de corticóide", que consiste em observar o tipo de resposta audiométrica ao uso da prednisona. O teste é realizado com a administração de prednisona, na dose de 1 mg/kg/dia, durante período de 15 a 20 dias<sup>16</sup>. A positividade é dada pela melhora dos limiares tonais ao fim do teste, que fecha o diagnóstico de reação auto-imune da orelha interna.

## TRATAMENTO

### CORTICOTERAPIA

Os pacientes que apresentam instalação de hipoacusia e evidências de autoimunidade devem ser submetidos à terapêutica imunossupressora. O tratamento inicial deverá ser realizado através do uso de esteróides.

Usamos a dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona (dose usual de 60 mg ao dia), durante 4 semanas. Os pacientes com boa resposta devem continuar a receber doses elevadas por mais 1 ou 2 meses, sempre com controles audiométricos mensais. Posteriormente, o corticóide deve ser retirado de forma gradativa e decrescente<sup>16</sup>. Outros autores, após o primeiro mês com dose de 1 mg/kg/dia, reduzem drasticamente a dose para 20 mg/dia no adulto, e lentamente a partir de então. Atualmente, a melhor opção de tratamento é o *deflazacort*, que deve ser utilizado na proporção de 1,5 mg para cada 1 mg de prednisona, seguindo-se o mesmo esquema terapêutico. Não existem estudos determinando o tempo ideal para o tratamento de manutenção.

As contra-indicações ao uso de esteróides incluem: gestação, hipersensibilidade ao medicamento, úlcera péptica, história de tuberculose, hipertensão, glaucoma, diabetes, vacinação recente e outras. Elevadas doses de esteróides podem gerar efeitos adversos, como: taquicardia, agitação, euforia, insônia, sudorese, aumento do apetite com conseqüente ganho de peso e poliúria. Estes efeitos podem ser atenuados através da ingestão da dose plena do esteróide em tomada única, ou administração em dias alternados. O tratamento a longo prazo pode acarretar a Síndrome de Cushing e, de maneira bastante rara, a necrose asséptica da cabeça do fêmur<sup>36</sup>.

### IMUNOSSUPRESSORES

Em casos não responsivos, os agentes citotóxicos podem ser adicionados. A ciclofosfamida deve ser utilizada, na dose de 2 a 5 mg/kg/dia, em 1 tomada diária, pela manhã, conjuntamente com a ingestão de bastante líquido, devido à sua nefrotoxicidade. A administração da ciclofosfamida tem sido associada ao desenvolvimento de cistite hemorrágica e doenças malignas do trato urinário. Nestas condições, o metotrexate e a azatioprina têm sido recomendados. Devido à atividade leucogênica destes agentes citotóxicos, os linfócitos e neutrófilos devem ser monitorizados, através de exames de sangue, para que seus títulos não se tornem inferiores a 3.000 cel/mm<sup>3</sup> e 1.000 a 1.500 cel/mm<sup>3</sup>, respectivamente<sup>16</sup>. É fundamental informar ao paciente os riscos relacionados ao tratamento, que deve ser feito com a ajuda de reumatologista ou hematologista/oncologista.

Em estudo realizado com 66 pacientes, McCabe<sup>37</sup> notou melhora mais rápida com o uso de ciclofosfamida, quando comparada à prednisona. A terapêutica incluiu triagem inicial, com elevadas doses de esteróides, por 3 semanas. Se houver resposta positiva frente a esta tentativa, a ciclofosfamida é associada à prednisona por período de 3 meses. Ao final deste período, a ciclofosfamida é interrompida e a prednisona é retirada lentamente. Se a audição voltar a cair, a combinação dos fármacos, nas doses originais, é retomada.

Acreditamos que o tratamento com corticóides, com preferência ao *deflazacort*, durante o tempo mencionado, é a melhor opção terapêutica. Embora haja relatos que descrevem boa resposta aos imunossupressores, após tentativas frustradas com esteróides, no HC-FMUSP não temos observado o mesmo. Os casos em que foi instituída a ciclofosfamida, após ausência de resposta ao tratamento com esteróides, apresentaram evolução precária.

## PLASMAFERESE

Nos casos ainda resistentes, a plasmaferese deve ser considerada diariamente por 5 dias, seguida de dias alternados, por 2 semanas e 2 vezes por semana, no total de 10 sessões, por 1 mês, quando os resultados da terapêutica voltarão a ser observados. Se a resposta for positiva, o tratamento de manutenção pode ser feito a cada 10 dias, ou menos. Durante a plasmaferese, os esteróides e a ciclofosfamida devem ser continuados para potencializar o efeito imunossupressor e prevenir a produção contínua de anticorpo<sup>13</sup>. Entretanto, no HC-FMUSP não temos experiência com tal conduta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehnhardt, E. Plötzliche Hörstörungen auf beiden Seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten. *Z Laryngol Rhinol Otol* 37:1-17, 1958
2. Mikuchi, M. On the "sympathetic otitis" *Zibi Rinsyo Kyoto* 52: 600, 1959
3. Betshert, P. Zur frage der empfindungsschwerhörigkeit und autoallergie. *Z Laryngol Rhinol Otol* 40:837, 1961
4. Terayama, Y., Sasaki, Y. Studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 58:49, 1963
5. Schiff, M. & Brown, M. Hormones and Sudden Deafness. *Laryngoscope* 84: 1959-1981, 1974
6. McCabe, B.F. Autoimmune Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88: 585-589, 1979
7. Harris, J.P. Immunology of the Inner ear: response of the Inner ear to antigen challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg* 91:18-93, 1983
8. Harris, J.P., Ryan, R.F. Immunobiology of the Inner ear. *Am J Otolaryngol* 5:418-425, 1984
9. Mogi, G.; Um, D.J.; Watanabe, N.: Immunologic study on the Inner ear: Immunoglobulins in perilymph. *Arch Otolaryngol* 108:870-875, 1982
10. Harris, J.P.: Immunology of the Inner ear: evidence of local antibody production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93:157-162, 1984
11. Woolf, M.H.; Harris, J.P.: Cochlear pathophysiology associated with Inner ear immune responses. *Acta Otolaryngol* 102:353-364, 1986
12. Tomiyama, S.; Harris, J.P.: The role of the endolymphatic sac Inner ear Immunity. *Acta Otolaryngol* 103:182-188, 1987
13. Takahashi, M.; Harris, J.P.: Analysis of Immunocompetent cells following Inner ear immunostimulation. *Laryngoscope* 98:1133-1138, 1988
14. Steams, G.S.; Keithley, E.M.; Harris, J.P.: Development of high endothelial venule-like characteristics in the spiral modiolar vein induced by viral labyrinthitis. *Laryngoscope* 103:890-898, 1993

15. Suzuki, M.; Harris, J.P.: Expression of intercellular adhesion molecule-1 in the Inner ear during experimental labyrinthitis in rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:69-75, 1995
16. Harris, J.P.; Ryan, R.F.: Fundamental immune mechanisms of the brain and Inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:639-653, 1995
17. Billings, P.B.; Keithley, E.M.; Harris, J.P.: Evidence linking the 68 kD antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with hsp 70 *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:181-188, 1995
18. Takahashi, M.; Harris, J.P.: Anatomic distribution of Immunocompetent cells following Inner ear immunostimulation. *Laryngoscope* 98:1133-1138, 1988
19. Yoo, T.J.; Yazawa, Y.; Tomoda, H.: Type II collagen induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 222:65-67, 1983
20. Hughes, G.B.; Barbo, B.P.; Calabrese, L.H.; Hiney, S.E.; Nalega, N.J.: Clinical diagnosis of Immune Inner ear disease. *Laryngoscope* 98:251-253, 1988
21. Hughes, G.B.; Hiney, S.E.; Barbo, B.P.: Practical versus theoretical management of autoimmune Inner ear diseases. *Laryngoscope* 94: 758-767, 1984
22. Harris, J.P. and Shoykhet, P.A.: Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 100:516-524, 1990
23. Mocsidi, R.: Western Blot analysis of serum antibody to Inner ear antigens in patients with idiopathic progressive bilateral sensorineural hearing loss (IPBSNL). American Neurology Society Meeting, Palm Beach, Fla., April 27-29, 1990
24. Vinik Palari, M.S.: Inner ear immunology and allergy: No overview of current day concepts. *ENT* 76(11)799-817, 1997
25. Helfgott, S.M.; Mocsidi, R.A.; San Martin, J.: Correlation Between Antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet* 337: 387-389, 1991
26. Berger, P.; Hoja, S.; Rogowski, M.; Voeltrath, M.: The lymphocyte transformation test for detecting immunologic Inner ear deafness. *HNO* 37: 153-157, 1989
27. Sujita, M.; Peter, J.B.; Baloh, R.W.; Oas, J.G.; Laurent, C.; Norvang, L.: Typell collagen antibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Lancet* 339: 559-560, 1992
28. Gottschlich, S.; Billings, P.B.; Keithley, E.M.; Weissman, H.S., Jr.: Assessment of serum antibodies in patients with idiopathic progressive sensorineural hearing loss and Meniere disease. *Laryngoscope*, 1994
29. Cruz, O.L.M.: Autoimmune sensorial hearing loss: a preliminary experimental study. *Am J Otol* 107(8):1186-1192, 1990
30. Yoo, T.J.; Yazawa, Y.; Tomoda, H.: Type II Collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 222: 65-67, 1983
31. Bauman, C.; Nelson, R.: HLA antigens in autoimmune sensorineural hearing loss *Laryngoscope* 97:7-9, 1987
32. Evans H., Balduin DL, Bainbridge D.: Immuno status in patients with Meniere's Disease. *Arch. Otorhinolaryngol* 845:978-92, 1988.
33. Gross, M.; Arnold H.A.: HLA antigens and sensorineural deafness. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 61:316-18, 1982.
34. Hayama S, Mitsuzaki Y, Bibee K.: HLA associations with Meniere's Disease. *Acta Otolaryngol* (Stock) 113:575-8, 1993.
35. Arnold, W.; Pfaltz, R.: Critical evaluation of Immunofluorescence microscopic test for identification of serum antibodies against human Inner ear tissue. *Acta Otolaryngol* (Stock) 103:373-378, 1987.
36. Hughes, G.B.; Barbo, B.P.; Calabrese, L.H.; Koo, R.: Immunologic disorders of the Inner ear. In: *Bailey, W.J.: Head & Neck Surgery- Otolaryngology*, vol II: 1833-1842 J.B. Lippincott Company, 1993
37. McCabe, B.F.: Autoimmune Inner ear disease: therapy. *Am J Otol* 10:196-197, 1989.

## DIMETAPP\*

Descongestionante nasal por via oral, anti-histamínico. **APRESENTAÇÕES:** Dimetapp\* Gotas Pedilátricas: frasco contendo 20 ml e conta-gotas. Dimetapp\* Elixiir: frasco contendo 120 ml. Dimetapp\* Comprimidos: cartucho contendo 24 comprimidos. Dimetapp\* AP Dráguas AÇÃO PROLONGADA: cartucho contendo 12 dráguas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. FÓRMULA:** Cada ml de Gotas Pedilátricas contém: 2 mg de Maleato de Bromofeniramina, 2,5 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 5 mg de Maleato de Fenilpropranolamina. Cada 5 ml de Elixiir contém: 4 mg de Maleato de Bromofeniramina, 5 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 5 mg de Maleato de Fenilpropranolamina. Cada Comprimido contém: 2 mg de Maleato de Bromofeniramina, 2,5 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 5 mg de Maleato de Fenilpropranolamina. Cada Dráguia de AÇÃO PROLONGADA contém: 12 mg de Maleato de Bromofeniramina, 15 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 15 mg de Cloridrato de Fenilpropranolamina. **INFORMAÇÃO TÉCNICA:** Dimetapp\* associa em sua composição uma substância de ação anti-histamínica o Maleato de Bromofeniramina às aminas simpáticomiméticas Cloridrato de Fenilefrina e Cloridrato de Fenilpropranolamina. Usos anti-histamínicos utilizados para tratamento de processos alérgicos, como no caso da bromofeniramina, agem por mecanismo competitivo com a histamina nos receptores H<sub>1</sub>, das células eferetas. Elas podem prevenir, mas não reverter, as respostas medidas pela histamina isolada. A ação anticolinérgica da maioria dos anti-histamínicos promove um efeito secante da mucosa nasal. As aminas simpáticomiméticas agem sobre os receptores alfa-adrenérgicos na mucosa do trato respiratório produzindo vasoconstrição, a qual reduz temporariamente o edema associado à inflamação das membranas mucosas que revestem os condutos nasais. O Cloridrato de Fenilefrina é utilizado como descongestionante nasal. O Cloridrato de Fenilpropranolamina é uma amina simpáticomimética e suas propriedades são semelhantes às da efedrina, sendo mais ativo como vasoconstritor com menor estímulo do Sistema Nervoso Central. Este tipo de medicação vem sendo utilizada no tratamento das manifestações alérgicas e da congestão nasal que ocorrem no resfriado comum e outras infecções respiratórias. Dimetapp\* AP, em forma de dráguas de ação prolongada, é indicado quando se deseja um efeito duradouro por um período de 10 a 12 h. **INDICAÇÕES:** Dimetapp\* é indicado para o alívio temporário da congestão nasal nas manifestações alérgicas do sistema respiratório superior, tais como: resfriado comum, alergias sazonais, sinusite e rinite. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Dimetapp\* é contra-indicado a pessoas hipersensíveis aos componentes da fórmula, hipertensão grave e problema arterial-coronariano e em pessoas em terapia com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO). Dimetapp\* não deve ser usado no primeiro trimestre de gravidez. **EFEITOS COLATERAIS:** Ações de raras, e geralmente em casos de superdosagem, podem ocorrer: distúrbios sanguíneos, taquicardia ou taquiarritmia, episódios psicóticos (geralmente associados com história prévia de problemas psiquiátricos). Dimetapp\* pode causar sonolência, dependendo da susceptibilidade individual de cada paciente. Podem ocorrer tontura, náuseas, vômitos, dor de cabeça, ansiedade, insônia, dificuldade ou dor ao urinar, perda de apetite e seca da boca. **ADVERTÊNCIAS:** Pacientes com as seguintes condições são advertidos para que não usem este produto, exceto sob orientação médica: asma, problemas pulmonares crônicos, enfisema, dificuldade respiratória, hipertensão, problemas cardíacos, diabetes, distúrbios da tireóide, glaucoma ou dificuldade em urinar devido ao aumento da glândula prostática. Este produto pode causar sonolência; álcool, sedativos e tranquilizantes podem aumentar este efeito, motivo pelo qual os pacientes devem ser orientados para não fazer uso dos mesmos enquanto estiverem tomando este produto, exceto sob orientação médica. Deve-se ter cuidado ao dirigir veículos motorizados ou operar máquinas. Pode causar excitabilidade, especialmente em crianças. Os pacientes devem ser advertidos para não excederem as dosagens recomendadas, porque altas doses podem provocar nervosismo, tontura ou insônia. Devem também ser advertidos para não tomar este produto por mais de 7 dias. Caso os sintomas não desapareçam ou estejam acompanhados de febre, deve-se retornar ao médico. **PRECAUÇÕES:** Como com todo medicamento, mulheres grávidas ou em fase de amamentação devem procurar orientação médica antes de usar este produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) pode produzir crise hipertensiva. Certos agentes anti-hipertensivos podem ter seus efeitos diminuídos. **INTERFERÊNCIA EM EXAMES LABORATORIAIS:** Os anti-histamínicos podem inibir a resposta aos testes cutâneos com extratos de alérgenos, ocasionando, em alguns pacientes, resultados falso-negativos. **POSIOLOGIA:** Dimetapp\* Gotas Pedilátricas: Crianças de 2 a 6 anos: 2 gotas por quilograma de peso, 3 vezes ao dia (1 ml = 20 gotas); CRIANÇAS COM MENOS DE 2 ANOS: A dosagem deverá ser determinada pelo médico com base no peso, nas condições físicas e outras considerações apropriadas do paciente. Dimetapp\* Elixiir: adultos e crianças acima de 12 anos: 1 a 2 a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 a 4 vezes ao dia; crianças de 6 a 12 anos: 1 a 2 copo-medida (5 ml), 3 a 4 vezes ao dia. NÃO EXCEDER 6 DOSES EM 24 HORAS. Dimetapp\* Comprimidos: adultos e crianças acima de 12 anos: 1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia. NÃO EXCEDER 6 DOSES EM 24 HORAS. Dimetapp\* AP Dráguas - Ação Prolongada: Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 dráguia a cada 12 horas. NÃO EXCEDER 1 DRÁGUA EM 12 HORAS OU 2 DRÁGUAS EM 24 HORAS. **CONDUTA NA SUPERDOSAGEM:** Indução ao vômito. Lavagem gástrica com solução de cloreto de sódio 0,45% no caso de pacientes com dificuldades de vomitar. Tratamento de suporte (terapia de suporte) etc. **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:** USP Drug Information for the Health Care Professional, 11<sup>th</sup> Edition, 1991. Physician's Desk Reference for Non-Prescription Drugs, 12<sup>th</sup> Edition, 1991

## MUCOLITIC\*

**APRESENTAÇÃO E COMPOSIÇÃO:** Xarope Adulto: Caixa com frasco com 100 ml. Cada 5 ml contém 250 mg de carboxisteína. Xarope Pediatríco: Caixa com frasco de 100 ml. Cada 5 ml contém 100 mg de carboxisteína. Solução Oral (Gotas Pedilátricas): Caixa com frasco com 20 ml. Cada 1 ml contém 50 mg de carboxisteína. **INDICAÇÕES:** Mucolitic\* está indicado em terapia adjuvante como mucolítico e fluidificante das secreções, nas afecções agudas ou crônicas do trato respiratório onde a secreção viscosa e/ou abundante de muco seja fator agravante. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Mucolitic\* é contra-indicado para pacientes com úlcera péptica ativa ou hipersensibilidade à carboxisteína. **PRECAUÇÕES:** Deve-se ter cautela em pacientes com história de úlcera gástrica ou duodenal. Devido à presença de sacarose em Mucolitic\* Xarope Adulto e Xarope Pediatríco e Mucolitic\* Solução Oral (Gotas Pedilátricas), pacientes diabéticos devem ser cuidadosamente monitorizados. Cada 1 ml de Xarope Adulto contém 349 mg de sacarose; cada 1 ml de Xarope Pediatríco contém 490 mg de sacarose; cada 1 ml de Solução Oral contém 450 mg de sacarose. Precauções de uso em pacientes com asma brônquica e insuficiência respiratória. Usos durante a gravidez e lactação: O efeito de Mucolitic\* na fertilidade humana não é conhecido e não há estudos adequados e bem controlados em gestantes. Não se sabe se a carboxisteína é excretada no leite humano. Mucolitic\* não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação a menos que, a critério médico, os benefícios esperados ultrapassem substancialmente o risco potencial para a criança. **Uso pediatríco:** A segurança e efetividade de Mucolitic\* em crianças menores de 1 ano ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Mucomodificadores brônquicos não devem ser associados com antitussígenos e/ou substâncias atropínicas. **REAÇÕES ADVERSAS:** Náuseas, desconforto gástrico, sangramento gastrointestinal e erupções dermatológicas têm ocorrido ocasionalmente. Outros relatos incluem tonturas, insônia, cefaléia, palpitações e hipoglicemia leve. **POSIOLOGIA:** Crianças com menos de 5 anos de idade (VÍDE PRECAUÇÕES): 5 mg por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC\* solução oral (gotas pedilátricas):** 2 gotas por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC\* Xarope Adulto:** 1 a 2 a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 vezes ao dia. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS:** A carboxisteína, cujo nome químico é S-(carboximetil)-L-cisteína, é um amonídeo dibásico, de peso molecular 179,2 e fórmula molecular C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>. **FARMACOLOGIA CLÍNICA:** O exato mecanismo de ação da carboxisteína ainda não foi totalmente elucidado, sua ação, no entanto, parece estar associada à regulação da viscosidade das secreções mucosas no trato respiratório. Estudos em animais e em humanos mostram que a carboxisteína altera a síntese das glicoproteínas do muco, aumentando, proporcionalmente, a produção de sialoglicoproteínas. Essas proteínas, por sua vez, melhoram o "clearance" mucociliar, tornando a tosse mais efetiva. A carboxisteína é rapidamente absorvida após a administração oral. As concentrações séricas máximas são alcançadas entre 1 e 2 horas após a administração e, após uma dose de 1,5 g, os valores máximos foram 13 a 16 mg/l. A meia-vida plasmática foi estimada em 1,5 a 2 horas e o volume aparente de distribuição em aproximadamente 60 litros. A carboxisteína parece distribuir-se bem no tecido pulmonar e no muco respiratório, sugerindo ação local. É metabolizada através de acetilação, descarboxilação e sulfidação. Muito pouco do derivado descarboximetilado é produzido. A maior parte da droga é eliminada inalterada, por excreção urinária. Dois terços dos indivíduos exerceram um glucuronídeo com o metabólito menor. Não há relatos de atividade farmacológica importante destes metabólitos. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Brown, D.I.: Carboxysteine Drug Intell Clin Pharm, 1988, 22: 306-8. 2. Medici, I.C., Radiellovic, P.: Effects of drugs on mucus glycoproteins and water in bronchial secretion. *J Int Med Res*, 1979, 7: 434-42. 3. Pucheli, F. et al.: Effect of mucoregulator carboxysteine in patients with chronic bronchitis. *Europe J Clin Pharmacol*, 1978, 14: 174-84. 4. Edwards, G.F. et al.: S-Carboxymethylcysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction. *Chest*, 1976, 70(4): 506-13. 5. Aylward, M. et al.: Clinical evaluation of carboxysteine in the treatment of patients with chronic bronchitis. *Clinical Trials Journal*, 1985, 22(1): 36-44. 6. Prymer, G.: Mucolytic therapy in respiratory tract diseases. *Clinical experimental investigation before and after treatment with Transbronch*. *Therapie der Gegenwart*, 1975, 114(8): 125-66