

Alterações auditivas e vestibulares associadas ao uso da mefloquina: uma revisão integrativa

Auditory and vestibular changes associated with the use of mefloquine: an integrative review

Anna Maria de Lira Cabral¹ , Mônia Ferreira Borges Rocha¹ , Danielle Samara Bandeira Duarte¹ , Marina Mayra de Lima Mota¹ , Jéssica Dayane da Silva¹ , Diana Babini Lapa de Albuquerque Britto¹ 

RESUMO

Objetivo: descrever, por meio de revisão da literatura, alterações auditivas e/ou vestibulares relacionadas ao uso em curto ou em longo prazo da mefloquina. **Estratégia de pesquisa:** trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, SciELO, LILACS, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library, Embase, OpenGrey, DissOnline e OAlster. **Crerios de seleo:** foram includos estudos com participantes a partir de 18 anos de idade, que fizeram uso de mefloquina e que foram submetidos à avaliao auditiva e/ou questionrio referente à funo auditiva e vestibular. Foram excluidas revisoes de literatura, capitulos de livros e estudos que utilizaram a mefloquina combinada a outros medicamentos. **Resultados:** foram identificados 1.267 estudos nas bases de dados utilizadas, sendo selecionados 28 artigos para leitura completa. Destes, 12 foram includos na revisao, de acordo com os criterios de elegibilidade. Quatro artigos apontaram a presenca de alteracoes vestibulares e auditivas, 2 indicaram apenas alteracoes auditivas e 6 apenas desordens vestibulares. No que se refere às manifestacoes auditivas, zumbido e perda auditiva foram os sintomas mais frequentes. Vertigem/tontura e desequilibrio corresponderam às alteracoes vestibulares comumente apresentadas. **Conclusao:** manifestacoes auditivas e vestibulares foram referidas em curto e longo prazo, após o tratamento com a droga. A descontinuaao de seu uso possibilitou a reversao das manifestacoes, poroem, em alguns casos, foi observada a permanencia das afecoes. Considera-se importante a realizao de acompanhamento audiologico e vestibular durante a ingestao da mefloquina, visto o seu perfil de toxicidade e possiveis manifestacoes colaterais de carater auditivo e vestibular.

Palavras-chave: audiao; perda auditiva; doencas vestibulares; vertigem; mefloquina

ABSTRACT

Purpose: To describe through a literature review auditory and/or vestibular alterations associated with the short or long-term use of mefloquine. **Research strategy:** Integrative review performed on the following databases: Pubmed, Web of Science, Scielo, Lilacs, Scopus, Science Direct, Cochrane Library, Embase, Open Grey, DissOnline, OAlster. **Selection Criteria:** The articles selected included studies with participants that were 18 years old or over, who used mefloquine and who were submitted to an auditory evaluation and/or a questionnaire regarding auditory and vestibular function. Literature reviews, book chapters, and studies using mefloquine associated with other drugs were excluded. **Results:** 1,267 studies were identified in the databases used, 28 articles were selected for full reading, and out of these, twelve were included in the review according to the eligibility criteria. Four articles pointed out the presence of vestibular and auditory diseases, two indicated only auditory disorders, and six solely vestibular disorders. Regarding auditory manifestations, tinnitus and hearing loss (HL) were the most frequent symptoms. Vertigo/dizziness and imbalance matched to the vestibular changes were commonly observed. **Conclusion:** Auditory and vestibular manifestations were referred to in the short and long-term after treatment with the drug. The discontinuation of its use made it possible to reverse the manifestations; however, in some cases, the permanence of the disorders was reported. Audiological and vestibular follow-up during mefloquine use is considered important, given its toxicity profile and possible side manifestations of an auditory and vestibular nature.

Keywords: hearing; hearing loss; vestibular diseases; vertigo; mefloquine

Trabalho realizado no Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE), Brasil.

¹Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE), Brasil.

Conflito de interesses: Não.

Contribuição dos autores: AMLC, MFBR, DSBD, MMLM, JDS e DBLAB participaram da formulação da ideia central do estudo, definição de tema, objetivos, definição de população, intervenção e desfecho dos estudos a serem inseridos, criterios de inclusao, exclusao, traçado de chaves de busca e inicio da pesquisa; AMLC e DSBD realizaram a busca dos artigos nas bases científicas e literatura cinzenta; JDS atuou como terceiro avaliador em casos de discordâncias quanto à inclusao; MFBR e MMLM realizaram a síntese dos dados dos estudos includos; DBLAB fez a revisao desses dados; AMLC, MFBR, DSBD, MMLM, JDS e DBLAB realizaram a escrita do texto do artigo; DBLAB, MMLM e JDS fizeram a revisao do texto.

Financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - código de financiamento 001.

Autor correspondente: Diana Babini Lapa de Albuquerque Britto. E-mail: diana.babini@gmail.com

Recebido: Agosto 14, 2020; **Aceito:** Novembro 12, 2020

INTRODUÇÃO

Casos de doenças relacionadas ao sistema respiratório começaram a surgir com maior frequência nos hospitais de Wuhan (China), no fim de dezembro de 2019 e, em apenas um mês, 9.692 casos dessa disfunção foram confirmados. A partir de análises de amostras do líquido broncoalveolar de um dos pacientes, pôde-se confirmar que a infecção respiratória foi causada por um novo tipo de coronavírus. Diante disso, a doença passou a ser chamada de Covid-19, abreviação para *Coronavirus Disease 19*, ou SARS-CoV-2, abreviação para *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*^(1,2).

Por se tratar de um novo vírus com alta capacidade de reprodução, a doença se alastrou por diversos países de forma rápida, tornando-se causadora de um estado de emergência global, declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)^(3,4). O surto pandêmico e a rápida corrida por estratégias antivirais específicas no combate ao vírus, além de testes de medicamentos para o tratamento e prevenção da doença, têm sido o foco de ensaios e pesquisas clínicas. Desta forma, a administração de novos medicamentos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 está sendo realizada em grande escala, a fim de controlar as complicações causadas pela Covid-19⁽⁵⁻⁷⁾.

Um dos fármacos que tem sido descrito no uso de doenças respiratórias por SARS-CoV e como possível droga potencial contra o SARS-CoV-2 é o composto mefloquina (MQ)^(8,9). É conhecido como um medicamento antimalárico e parasitário, desenvolvido em 1970 e considerado como um análogo sintético do composto quinino, pertencente ao grupo aromático 4-quinolinemetanol. Ambas as substâncias são consideradas tradicionalmente ativas na profilaxia e tratamento da malária em humanos, causada pelo *Plasmodium Falciparum*, resistente ao composto de cloroquina⁽¹⁰⁾.

Em estudo realizado na China, pesquisadores relataram que o cloridrato de MQ provocou inibição completa dos efeitos citopáticos na cultura de células e sugeriu que o medicamento fosse considerado na investigação de estratégias terapêuticas adicionais no tratamento da infecção por Covid-19⁽¹¹⁾.

A Rússia foi o país pioneiro no teste de um medicamento à base de MQ no tratamento de infectados pelo novo coronavírus, apresentando, em março de 2020, um regime de tratamento à base da substância para o combate eficaz ao SARS-CoV-2 no organismo humano e com ação promissora na prevenção da doença⁽¹²⁾. Entretanto, o composto tem sido associado a uma gama de efeitos adversos de origem neurológica, em usuários profiláticos da substância, sendo comumente relatados a vertigem, dificuldades visuais e efeitos idiossincráticos, como distúrbios de equilíbrio, neuropatia periférica, parestesia, tremores e ataxia⁽¹³⁾.

Embora o uso da MQ tenha benefícios como droga antiviral, estudos a respeito de medicamentos antimaláricos utilizados contra infecções virais citam que a neurotoxicidade deve ser levada em consideração, devido à probabilidade de graves reações adversas^(14,15).

Considerando a toxicidade da MQ, presume-se que alterações na função auditiva e/ou disfunções vestibulares também possam ser causadas pelo uso desse medicamento antimalárico.

Tendo em vista a diversidade de medicamentos testados na atual pandemia de Covid-19 e a necessidade de conhecimento sobre os efeitos adversos, sejam auditivos e/ou vestibulares, relacionados ao uso desses fármacos, considera-se relevante esta revisão.

OBJETIVO

A presente revisão integrativa teve como objetivo descrever alterações auditivas funcionais e/ou vestibulares relacionadas ao uso em curto ou em longo prazo da MQ, em jovens, adultos e idosos.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A revisão foi direcionada pela seguinte pergunta norteadora: “Qual o efeito da MQ utilizada em curto ou em longo prazo, nas vias auditivas funcionais e/ou vestibulares em humanos?”

A estratégia PICo foi utilizada e definida da seguinte forma: População (P): indivíduos que fizeram uso da MQ; Intervenção (I): avaliação funcional audiológica e/ou vestibular, bem como autorrelato de queixas audiológicas ou vestibulares; Contexto (Co): alterações funcionais auditivas e/ou vestibulares, bem como autorrelato de queixas auditivas e/ou vestibulares.

Este estudo foi realizado por meio das principais bases de dados disponíveis nos meses de maio e junho de 2020, especificamente: PubMed, Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library e Embase, incluindo também as seguintes bases de dados para a Literatura Cinzenta: OpenGrey, DissOnline e OAlster.

Não foram aplicadas restrições de idioma e data de publicação. Com o objetivo de alcançar maior quantidade de artigos, foram utilizadas duas chaves de busca, associadas aos conectores booleanos AND e OR, sendo elas: *mefloquine* AND *hearing* OR *hearing loss* OR *hearing diseases* OR *hearing disorders* OR *deafness*; *mefloquine* AND *vestibular diseases* OR *labyrinth diseases* OR *vertigo*. Todos os descritores utilizados nas chaves de busca foram obtidos na base Medical Subject Headings (MeSH).

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Dois revisores independentes selecionaram os artigos, inicialmente pela leitura do título e resumo e, finalmente, pela leitura do artigo por completo, de acordo com critérios preestabelecidos de inclusão e exclusão. Discrepâncias em relação à seleção e extração de dados foram discutidas entre os revisores no fim de cada etapa, objetivando chegar a um consenso e, na ausência de concordância, um terceiro avaliador foi consultado.

Foram incluídos estudos sem restrição quanto ao tipo de desenho, porém, que apresentassem: (1) descrição de pacientes humanos jovens, adultos e idosos, com idade a partir de 18 anos, que utilizaram MQ e que foram submetidos a qualquer tipo de avaliação auditiva e/ou questionário de autopercepção, relacionados à função auditiva e vestibular; (2) e/ou hipóteses ou evidências sobre a fisiopatologia do comprometimento auditivo associado ao uso do medicamento. Os critérios de exclusão adotados foram: revisões de literatura; capítulos de livros; estudos que usaram a MQ combinada a outro medicamento sem separações dos efeitos adversos para cada medicamento; estudos com indivíduos que já possuíam alterações da função auditiva e/ou vestibular.

ANÁLISE DE DADOS

Os revisores, de maneira independente, extraíram os dados dos artigos selecionados em formato digital, sendo eles: o título do artigo, nomes dos autores, ano de publicação, país, tipo e objetivo do estudo, tamanho da amostra, faixa etária do grupo estudado, medicamentos utilizados, tempo de uso dos medicamentos, alterações audiológicas, alterações vestibulares, principais conclusões disponibilizadas pelos estudos e nível de evidência. Para classificar os artigos incluídos de acordo com o nível de evidência científica, foi utilizada a nova pirâmide de medicina baseada em evidências⁽¹⁶⁾.

Com o intuito de sintetizar a informação dos artigos, os dados extraídos dos estudos foram compilados de forma descritiva em uma tabela previamente elaborada, o que facilitou a identificação e reformulação das categorizações temáticas.

RESULTADOS

Foram identificados 1.267 estudos na busca inicial, sendo 52 selecionados após a leitura de títulos e resumos. Após remoção dos estudos duplicados, 28 artigos foram lidos na íntegra, conforme as etapas de seleção descritas (Figura 1). Por fim, 12 artigos foram selecionados após a exclusão dos que não atendiam aos critérios de elegibilidade preestabelecidos na metodologia. Os motivos de exclusão foram: artigos de

revisão da literatura (5), alterações auditivas e/ou vestibulares associadas à doença de base e não ao medicamento utilizado (2), estudos realizados em animais (4), população investigada fora da faixa etária definida pela atual revisão (2), uso de outro tipo de medicamento associado (3).

Após a análise de todos os estudos incluídos na revisão integrativa, verificou-se ocorrência de 4 estudos experimentais, sendo 2 ensaios clínicos randomizados (nível de evidência 2)^(17,18) e 2 não randomizados (nível de evidência 3)^(19,20), 4 estudos observacionais (nível de evidência 4)⁽²¹⁻²⁴⁾ e 4 estudos de casos (nível de evidência 5)⁽²⁵⁻²⁸⁾, de acordo com a classificação utilizada⁽¹⁶⁾.

Os estudos incluídos foram produzidos entre os anos de 1985 e 2017, nos continentes Europeu^(19-22,25,27), Americano^(17,24,26,28), Asiático⁽²³⁾ e Oceania⁽¹⁸⁾ (Quadro 1).

Os participantes dos estudos tinham idades entre 18 e 65 anos, sendo que, em 3 estudos, realizaram uso da MQ para tratamento da malária *falciparum* sintomática^(17,25,27) e, em 9 estudos, a administração do composto foi realizada em indivíduos saudáveis, como tratamento profilático da doença^(18-24,26,28).

As doses orais ingeridas foram entre 100 e 6000 mg de MQ, variando em períodos de 1 dia a 6 meses de tratamento por via oral (Quadro 2). Verificou-se que 2 artigos apontaram a presença de alterações exclusivamente auditivas^(25,26), 4 estudos apresentaram alterações vestibulares e auditivas^(18,19,23,27) e outros 6, apenas alterações vestibulares^(17,20-22,24,28).

Em relação às manifestações auditivas comumente relatadas após o uso da MQ, foram descritos o zumbido^(18,23,25-27) e a perda

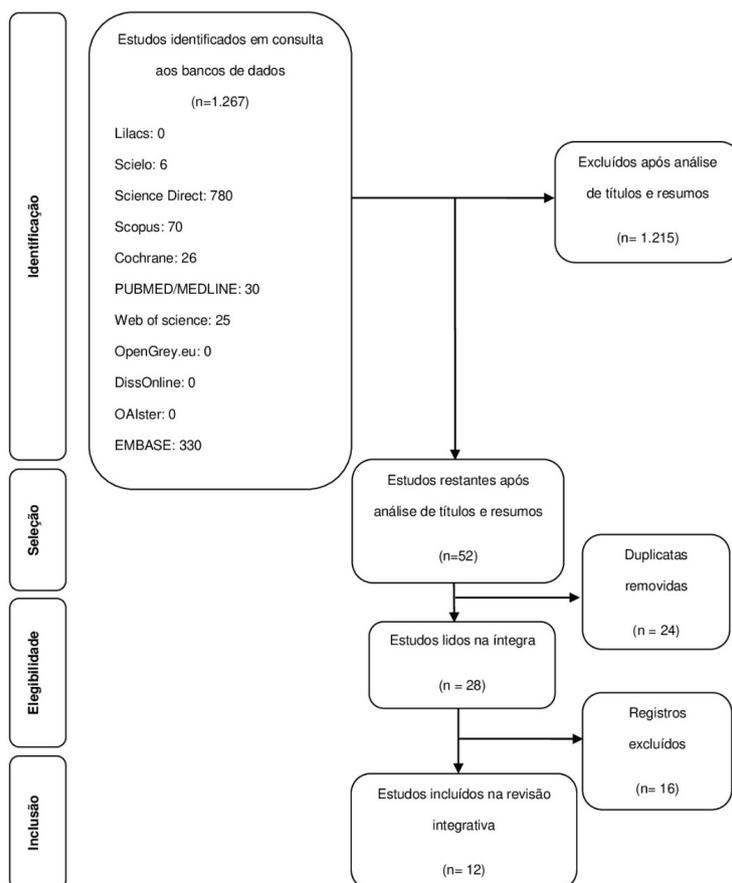


Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção dos artigos
Legenda: n = número de estudos

Quadro 1. Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa da literatura

Autor, ano	Título	Local	Objetivo	Tipo de estudo	Faixa etária	Amostra
De Souza et al. ⁽¹⁷⁾ (1985)	An open, randomized, phase III clinical trial of mefloquine and of quinine plus sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of symptomatic falciparum malaria in Brazil	Brasil	Comparar a segurança, eficácia e efeitos colaterais da MQ com o quinino mais sulfadoxinapirimetamina, em um período de 3 dias, no tratamento da malária falciparum.	Ensaio clínico randomizado	18 a 55 anos	100
Hessén-Söderman ⁽¹⁹⁾ (1995)	Mefloquine prophylaxis and hearing, postural control, and Vestibular Functions	Suécia	Estudar se a MQ afeta a audição, a função vestibular e o controle postural em voluntários durante a profilaxia.	Estudo de intervenção não randomizado	29 a 50 anos	10
Davis et al. ⁽¹⁸⁾ (1996)	Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double blind, placebo-controlled trial	Austrália	Avaliar os efeitos colaterais da administração da MQ em dose profilática convencional em voluntários saudáveis.	Ensaio clínico randomizado	Média de 24 anos	106
Van Riemsdijk et al. ⁽²¹⁾ (1997)	Neuro-psychiatric effects of antimalarials	Holanda	Analisar os efeitos colaterais neuropsiquiátricos das drogas antimaláricas.	Coorte	38 a 42 anos	394
Fusetti et al. ⁽²⁵⁾ (1999)	Mefloquine and ototoxicity: A report of 3 cases	Itália	Relatar os casos de pacientes com uso da MQ para tratamento da malária.	Estudo de caso	Jovens e adultos	3
Kollaritsch et al. ⁽²²⁾ (2000)	Mefloquine concentration profiles during prophylactic dose regimens	Áustria	Relacionar as dosagens de MQ e seus efeitos adversos com o gênero.	Caso controle	Média de 29,2 anos	12
Rendi-Wagner et al. ⁽²⁰⁾ (2002)	Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults	Áustria	Fornecer uma avaliação confiável das reações adversas associadas a um regime terapêutico antimalárico de MQ.	Ensaio clínico não randomizado	22 a 37 anos	22
Yasutaka et al. ⁽²³⁾ (2006)	Chemoprophylaxis according to the guidelines on malaria prevention for japanese overseas traveler	Japão	Avaliar a adequação da recomendação da profilaxia da malária.	Caso controle	Média de 34,8 anos	52
Wise and Toovey ⁽²⁶⁾ (2007)	Reversible hearing loss in temporal association with chemoprophylactic mefloquine use	Canadá	Discutir a possível etiologia da relação entre PA e prescrição da MQ.	Estudo de caso	67 anos	1
Nevin ⁽¹³⁾ (2012)	Limbic encephalopathy and central vestibulopathy caused by mefloquine: A case report	Inglaterra	Analisar o caso de um paciente com vestibulopatia central.	Estudo de caso	24 anos	1
Livezey et al. ⁽²⁸⁾ (2016)	Prolonged neuropsychiatric symptoms in a military service member exposed to mefloquine	EUA	Descrever a história clínica de um homem de 32 anos que desenvolveu sintomas neuropsiquiátricos após uso profilático da MQ.	Estudo de caso	32 anos	1
Nevin and Leoutsakos ⁽²⁴⁾ (2017)	Identification of a Syndrome Class of Neuropsychiatric Adverse Reactions to Mefloquine from Latent Class Modeling of FDA Adverse Event	EUA	Identificar nova classe de síndrome neuropsiquiátrica associada ao uso da MQ.	Estudo seccional	18 a 65 anos	933

Legenda: MQ = Mefloquina; PA = Perda auditiva; EUA = Estados Unidos da América

Quadro 2. Características relacionadas à condição de uso dos medicamentos e principais conclusões

Autor/ano	Condição	Dose	Tempo de tratamento	Alterações Audiológicas	Alterações de equilíbrio	Principais conclusões
De Souza et al. ⁽¹⁷⁾ (1985)	Malária Falciparum	100 mg de MQ por via oral em dose única	42 dias	–	16% dos participantes apresentaram tontura	A tontura foi considerada um efeito colateral leve e transitório, não exigindo tratamento específico. Assim, a MQ, foi considerada altamente eficaz, segura e bem tolerada durante o tratamento da malária falciparum em homens adultos brasileiros. As vantagens deste medicamento, que pode ser administrado como uma única dose via oral para o tratamento do falciparum multirresistente malária, são, portanto, óbvias.
Hessén-Söderman ⁽¹⁹⁾ (1995)	Profilaxia	250 mg de MQ por via oral, uma vez por semana	6 semanas	Um paciente apresentou alteração, não sendo especificada	Um paciente apresentou tontura inespecífica, leve e constante	Conclui-se que a MQ foi bem tolerada e nenhum efeito geral da droga foi visto no sistema postural.
Davis et al. ⁽¹⁸⁾ (1996)	Profilaxia	1 comprimido por semana: 250 mg de MQ ou 250 mg de placebo	4 semanas	Zumbido presente em menos de 10% dos indivíduos e ausência de PA significativa a 6 KHz	Tontura em menos de 10% dos indivíduos	Apesar da evidência de toxicidade auditiva aguda do quinino em indivíduos saudáveis, não foi encontrada PA provocada pelo uso da MQ.
Van Riemsdijk et al. ⁽²¹⁾ (1997)	Profilaxia	--	3 meses	–	Vertigem, tontura, visão turva e ataxia	Reações desfavoráveis ao uso da MQ foram observadas. Grande parte dos indivíduos usuários da droga apresentou insônia, tontura, náusea, diarreia, ansiedade, depressão, palpitação e vertigem. Conclui-se que, apesar de ser um medicamento com diversos efeitos, a MQ ainda pode ser considerada um medicamento útil para o tratamento da malária.
Fusetti et al. ⁽²⁵⁾ (1999)	Malária Falciparum	–	–	Zumbido e PA sensorineural de alta frequência	–	Um paciente apresentou remissão parcial da PA após a suspensão da MQ. Nenhum paciente relatou melhora do zumbido. Sugerem avaliação audiológica de rotina durante o uso profilático de MQ para monitorar o possível déficit auditivo.
Kollaritsch et al. ⁽²²⁾ (2000)	Profilaxia	6 doses de 250 mg de MQ	28 dias	–	Vertigem	As reações adversas foram mais frequentes em mulheres. Dor de cabeça, insônia e vertigem foram os efeitos colaterais mais comuns. A menor tolerabilidade da MQ em mulheres pode ser devida às concentrações mais altas de drogas nesse grupo, indicando a necessidade de um ajuste apropriado da dose de MQ em mulheres.
Rendi- Wagner et al. ⁽²⁰⁾ (2002)	Profilaxia	1250 mg de MQ em 5 comprimidos de 250mg, administrados inicialmente três comprimidos e seis horas depois outros dois.	21 dias	–	Vertigem presente em 96% dos indivíduos, sendo do tipo grave em 73%	A vertigem foi descrita como tontura associada a movimentos rápidos, causando problemas na coordenação, náuseas e vômitos graves, iniciando dentro de 24 horas e atingindo o pico no primeiro dia. Tais achados representam a primeira investigação com doses terapêuticas, permitindo a identificação de reações adversas associadas à MQ, independentemente de quaisquer sintomas da malária.
Mizuno et al. ⁽²³⁾ (2006)	Profilaxia	–	2 semanas	Zumbido	Tontura	Aponta-se a importância de conhecer o perfil de toxicidade e efeitos adversos do uso prolongado de MQ.

Legenda: MQ = Mefloquina; PA = Perda auditiva

Autor/ano	Condição	Dose	Tempo de tratamento	Alterações Audiológicas	Alterações de equilíbrio	Principais conclusões
Wise and Toovey ⁽²⁶⁾ (2007)	Profilaxia	3 doses de 250mg de MQ (uma dose por semana)	21 dias	Zumbido e PA sensorineural a 90 dB em 1 kHz e 70 dB em 4 kHz	–	O caso pode fornecer uma lição sobre contraindicações para uso de MQ, sendo prudente evitar o uso da droga em indivíduos com deficiência auditiva.
Nevin ⁽¹³⁾ (2012)	Malária Falciparum	3 doses de MQ	15 dias	Zumbido	Vertigem e desequilíbrio	A MQ é a causadora das alterações de equilíbrio.
Livezey et al. ⁽²⁸⁾ (2016)	Profilaxia	250 mg por semana	6 meses	–	Tontura, desequilíbrio e vertigem	O estudo documenta o potencial aparecimento de efeitos colaterais neuropsiquiátricos induzidos por MQ, variando de uma vestibulopatia central a alterações comportamentais significativas, apresentando, também, distúrbios do sono.
Nevin and Leoutsakos ⁽²⁴⁾ (2017)	Profilaxia	–	–	–	Vertigem e tontura	O aparecimento de sintomas neurológicos, como tontura, vertigem e parestesias pode ajudar a melhorar a descoberta de casos de estudos com MQ sobre reações adversas graves da droga. É importante que seu uso seja descontinuado, caso haja manifestações desses sintomas.

Legenda: MQ = Mefloquina; PA = Perda auditiva

auditiva (PA)^(18,19,25,26). Quanto às afecções vestibulares, foram descritas a vertigem e/ou tontura^(15,18-24,27,28), sendo associadas, também, ao desequilíbrio^(27,28).

DISCUSSÃO

A MQ é um medicamento amplamente conhecido por sua atividade antimalárica, tanto para o tratamento da doença, quanto para uso profilático. Em todos os estudos incluídos nesta revisão, a droga foi administrada por via oral. Os indivíduos que participaram das pesquisas eram, em sua maioria, jovens e adultos^(17-25,27,28), sendo encontrado apenas um estudo realizado em idosos⁽²⁶⁾.

Foram apontados sinais e sintomas de alterações auditivas e vestibulares, como zumbido, PA, vertigem/tontura e desequilíbrio nos indivíduos que utilizaram a MQ de forma profilática e/ou como tratamento da malária. Os sintomas auditivos podem surgir de imediato ou em curto prazo, como no primeiro dia após a ingestão do medicamento, considerado como o pico de concentração da droga^(19,20,26), uma semana após⁽¹⁸⁾ ou até mesmo após fim do tratamento^(17,25).

Dentre os estudos incluídos, cinco deles realizaram exame de audiometria nos participantes^(18,19,25-27) e três realizaram avaliação otoneurológica^(19,27,28). A avaliação do sistema vestibular foi constituída, especificamente, por exame vestibular de nistagmo espontâneo e após movimentação de cabeça⁽¹⁹⁾, teste de cadeira rotativa^(27,28), videonistagmografia, teste optocinético e de controle motor⁽²⁷⁾ e avaliação do reflexo vestibulococlear⁽²⁸⁾.

Em relação aos efeitos colaterais ao uso da MQ estratificados por sexo, o feminino apresentou pontuação geral significativamente maior^(20,22), comparado ao masculino, considerando a menor tolerabilidade da MQ em mulheres.

Quanto à remissão dos sintomas vestibulares, estes desapareceram após a descontinuação da medicação, com eliminação completa dos sintomas após seis semanas^(19,20). Em alguns casos, não foi observada remissão, havendo persistência de múltiplos episódios de vertigem e quedas ocasionais por

tontura, mesmo após quatro anos do fim do tratamento⁽²⁸⁾, além da necessidade de encaminhamento para reabilitação vestibular, com suspeita de lesão nos núcleos oculomotor e vestibular⁽²⁷⁾.

No tocante às alterações audiológicas, tanto há possibilidade de remissão dos sintomas^(19,25,26), como inalterações da condição auditiva, mesmo após interrupção do tratamento medicamentoso^(25,27).

Apesar dos efeitos adversos encontrados, existe relativa segurança do uso profilático da MQ em pessoas saudáveis⁽¹⁸⁾, considerando a droga tolerada em alguns indivíduos estudados, por não apresentarem significância nas manifestações auditivas e vestibulares encontradas⁽¹⁹⁾. No entanto, apesar de não terem sido observadas evidências de toxicidade auditiva associada à MQ em alguns estudos, foi apontado que possíveis alterações auditivas de baixo grau (<5 dB) não sejam identificadas de acordo com a etapa de teste utilizada⁽¹⁸⁾.

Para indivíduos em tratamento da malária, a MQ administrada em dose oral única de 1.000 mg foi considerada altamente eficaz e segura⁽¹⁷⁾, considerando a baixa porcentagem dos efeitos adversos observados. É importante ressaltar que, apesar de tais conclusões, todos os estudos identificaram manifestações auditivas e/ou vestibulares nos participantes e que o tamanho da amostra (relativamente pequeno) foi considerado pelos próprios autores.

Em contrapartida, estudos apontaram os riscos relacionados a esse medicamento e mencionaram que reações adversas à MQ podem ocorrer, mesmo em pacientes sem contraindicações ao uso da droga, além de que manifestações como tontura e/ou vertigem podem acontecer após a ingestão de um único comprimido de 250mg⁽²⁷⁾. Também existe advertência para o fato de a MQ ser conhecida por sua neurotoxicidade, sendo a ototoxicidade um efeito adverso dessa substância, considerando importante que seja evitada, sempre que possível, em indivíduos que já possuem PA⁽²⁶⁾.

O tratamento com MQ deve ser descontinuado quando do aparecimento de sintomas, como tontura e/ou vertigem, possibilitando a reversão de tais manifestações⁽²⁴⁾. A avaliação audiológica de rotina, antes e após o uso profilático de medicamentos antimaláricos, também deve ser considerada,

com o desígnio de observar e investigar mais de perto possíveis deficit auditivos⁽²⁵⁾.

Apesar de alguns estudos não confirmarem a ototoxicidade causada pela MQ, autores mencionaram⁽²⁰⁾ que, em pacientes com malária, considerada uma doença potencialmente fatal e que necessita ser tratada, as reações reversíveis aos medicamentos podem ser consideradas relativamente aceitáveis em ambientes hospitalares controlados, podendo ser este o motivo de algumas pesquisas considerarem uma boa tolerabilidade da droga em humanos.

Além disso, o repouso no leito de pacientes com malária, em ambientes hospitalares, pode mascarar reações a medicamentos, como a vertigem e/ou tontura. Desta forma, as taxas de efeitos colaterais potencialmente associados ao uso da MQ provavelmente podem ter sido subestimadas no passado⁽²⁰⁾.

Devido à limitação de estudos quanto à eficácia e toxicidade da MQ, o apoio médico para a indicação da droga em indivíduos saudáveis, ou para tratamento da malária⁽²⁰⁾ é de grande importância, sendo necessário ponderar os riscos dos efeitos colaterais associados ao uso⁽²³⁾.

Considerando a variabilidade no aparecimento dos efeitos ototóxicos, do tempo de manifestação dessas alterações, das limitações quanto ao conhecimento da toxicidade da MQ mostrados nos estudos supracitados e do uso em teste na pandemia de Covid-19, é necessário que novas pesquisas sejam realizadas, a fim de ampliar o conhecimento do impacto do uso deste fármaco, tanto no sistema auditivo, quanto no sistema vestibular.

CONCLUSÃO

Os dados disponíveis nesta revisão permitiram o conhecimento de evidências sobre as alterações auditivas e vestibulares associadas ao uso profilático da mefloquina e no tratamento da malária em humanos, sendo relatados PA e zumbido, além de manifestações vestibulares como a tontura/vertigem e desequilíbrio. As afecções foram referidas em curto e longo prazo, após o tratamento com a droga. A descontinuação de seu uso possibilitou a reversão das manifestações, porém, em alguns casos, foi observada a permanência das alterações.

O conhecimento desses efeitos adversos de caráter auditivo e vestibular, em decorrência do uso da mefloquina, pode auxiliar na escolha da substância, considerando o seu perfil de toxicidade e possíveis manifestações colaterais. Com isso, é necessário o alerta aos possíveis riscos inerentes ao uso da droga antes do tratamento, bem como a realização de acompanhamento audiológico e vestibular durante a sua ingestão.

ACKNOWLEDGEMENTS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. PMID:32031570.
2. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006-11. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202002_20378. PMID:32141569.
3. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2):taaa021. <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.
4. WHO: World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
5. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105955(5):105955. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>. PMID:32234468.
6. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313-24. <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>. PMID:32238757.
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID19. *Viruses*. 2020;12(4):372. <http://dx.doi.org/10.3390/v12040372>. PMID:32230900.
8. Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4885-93. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.03036-14>. PMID:24841273.
9. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, da Rosa TF, Hörner A, Hörner R. Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105969. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105969>. PMID:32278811.
10. Nevin RL. Idiosyncratic quinoline central nervous system toxicity: historical insights into the chronic neurological sequelae of mefloquine. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2014;4(2):118-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpddr.2014.03.002>. PMID:25057461.
11. Fan HH, Wang LQ, Liu WL, An XP, Liu ZD, He XQ, et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1051-6. <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000797>. PMID:32149769.
12. FMBA: Federal Biomedical Agency. Russia's [Internet]. Presented a drug for the treatment of coronavirus infection. 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38052&spphrase_id=15694
13. Nevin RL. Investigating channel blockers for the treatment of multiple sclerosis: considerations with mefloquine and carbenoxolone. *J Neuroim*. 2012;243(1-2):106-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.016>.
14. D'Alessandro S, Scaccabarozzi D, Signorini L, Perego F, Ilboudo DP, Ferrante P, et al. The use of antimalarial drugs against viral infection. *Microorganisms*. 2020;8(1):85-111. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8010085>. PMID:31936284.
15. Ramos-Martín V, González-Martínez C, Mackenzie I, Schmutzhard J, Pace C, Lalloo DG, et al. Neuroauditory toxicity of artemisinin combination therapies: have safety concerns been addressed? *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(1):62-73. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0702>. PMID:24865683.

16. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med.* 2016;21(4):125-7. PMID:27339128.
17. de Souza JM, Sheth UK, de Oliveira RM, Roulet H, de Souza SD. An open, randomized, phase III clinical trial of mefloquine and of quinine plus sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of symptomatic falciparum malaria in Brazil. *Bull World Health Organ.* 1985;63(3):603-9. PMID:3899397.
18. Davis TM, Dembo LG, Kaye-Eddie SA, Hewitt BJ, Hislop RG, Batty KT. Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(4):415-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00003.x>. PMID:8904612.
19. Hessén-Söderman AC, Bergenius J, Palme IB, Bergqvist Y, Hellgren U. Mefloquine prophylaxis and hearing, postural control, and vestibular functions. *J Trav Med.* 1995;2(2):66-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1708-8305.1995.tb00629.x>.
20. Rendi-Wagner P, Noedl H, Wernsdorfer WH, Wiedermann G, Mikolasek A, Kollaritsch H. Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults. *Acta Trop.* 2002;81(2):167-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-706X\(01\)00210-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-706X(01)00210-8). PMID:11801224.
21. Van Riemsdijk MM, van der Klauw MM, van Heest JAC, Reedecker FR, Ligthelm RJ, Herings RMC, et al. Neuro-psychiatric effects of antimalarials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s002280050240>. PMID:9143859.
22. Kollaritsch H, Karbwang J, Wiedermann G, Mikolasek A, Na-Bangchang K, Wernsdorfer W H. Mefloquine concentration profiles during prophylactic dose regimens. *Wien Klin Wochenschr.* 2000;112(10):441-7. PMID: 10890135.
23. Mizuno Y, Kudo K, Kano S. Chemoprophylaxis according to the guidelines on malaria prevention for Japanese overseas travelers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37(Suppl 3):11-4. PMID:17547042.
24. Nevin RL, Leoutsakos J-M. Identification of a syndrome class of neuropsychiatric adverse reactions to mefloquine from latent class modeling of FDA adverse event reporting system data. *Drugs R D.* 2017;17(1):199-210. <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-016-0167-3>. PMID:28063022.
25. Fusetti M, Eibenstein A, Corridore V, Hueck S, Chiti-Batelli S. Mefloquine and ototoxicity: a report of 3 cases. *La Clinica Terapeutica.* 1999 Sep-Oct;150(5):379-82.
26. Wise M, Toovey S. Reversible hearing loss in temporal association with chemoprophylactic mefloquine use. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(6):385-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2007.08.006>. PMID:17983978.
27. Nevin RL. Limbic encephalopathy and central vestibulopathy caused by mefloquine: a case report. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2012 Apr;10(3):144-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2012.03.006>.
28. Livezey J, Oliver T, Cantilena L. Prolonged neuropsychiatric symptoms in a military service member exposed to mefloquine. *Drug Safety - Case Reports.* 2016 Jun;3(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s40800-016-0030-z>.