

A INFLUÊNCIA DA OTOTOXICIDADE NO SISTEMA AUDITIVO (PARTE I): SUBSTÂNCIAS OTOTÓXICAS, PERDA AUDITIVA, GRUPOS VULNERÁVEIS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Milaine Dominici Sanfins, Magdalena Beata Skarzynska,
Piotr Henryk Skarzynski e Daniela Gil



A INFLUÊNCIA DA OTOTOXICIDADE NO SISTEMA AUDITIVO (PARTE I): SUBSTÂNCIAS OTOTÓXICAS, PERDA AUDITIVA, GRUPOS VULNERÁVEIS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Milaine Dominici Sanfins, Magdalena Beata Skarzynska, Piotr Henryk Skarzynski e Daniela Gil

Neste boletim, vamos abordar um tema crucial para a saúde auditiva: a ototoxicidade. Ao longo desta e das próximas edições, você encontrará informações valiosas sobre como essa condição afeta o sistema auditivo e o que podemos fazer para proteger nossa audição.

Drogas ototóxicas são aquelas que tem potencial para comprometer os órgãos do equilíbrio e da audição. A ototoxicidade corresponde aos efeitos tóxicos de drogas e produtos químicos aos órgãos do equilíbrio e da audição.

Um dos mecanismos fisiopatológicos que estão subjacentes às manifestações audiológicas envolvem o estresse oxidativo que culmina na morte celular. No entanto, ainda são necessários mais estudos para determinar de forma mais clara a fisiopatologia dos efeitos das drogas ototóxicas nos sistemas auditivos periférico e central.

O SISTEMA AUDITIVO

As medicações ototóxicas podem afetar o sistema auditivo de diferentes maneiras, dependendo da droga, da dose, da duração do tratamento e da suscetibilidade individual do paciente.

ORELHA EXTERNA, ORELHA MÉDIA E ORELHA INTERNA

Orelha Externa

A orelha externa (vide figura 1) tem como principal função captar as ondas sonoras presentes no ambiente ao nosso redor. Através do seu formato característico, ela age como um coletor, direcionando essas ondas sonoras para o canal auditivo e contribuindo para uma leve amplificação do som.

Cabe mencionar que o formato da orelha externa (pavilhão auricular e meato acústico externo) auxilia nesse processo de direcionamento do som para outras regiões mais internas deste sistema. O posicionamento das orelhas pode auxiliar no processo de localização assim como dar informações importantes sobre a origem dos sons.



Figura 1: Imagem da orelha externa. Foto do arquivo pessoal dos autores.

Quando a informação sonora atinge o canal auditivo também denominado como meato auditivo externo existirá um caminho de cerca de 2 a 3 centímetros nos indivíduos adultos. Neste local é comum existir a cera que funciona como uma proteção, uma barreira fisiológica que tem como função “segurar” pequenas partículas (poeira entre outros) ou mesmo objetos estranhos (pequenos alimentos, pequenos brinquedos ou pequenos materiais) (vide figura 2) que podem ser inseridos acidentalmente. No entanto, nos casos em que há excesso de cera neste pequeno tubo (meato acústico externo), frequentemente, é recomendada a sua retirada (vide figura 3).



Figura 2: pequenos materiais no meato acústico externo. Imagem do acervo pessoal dos autores.

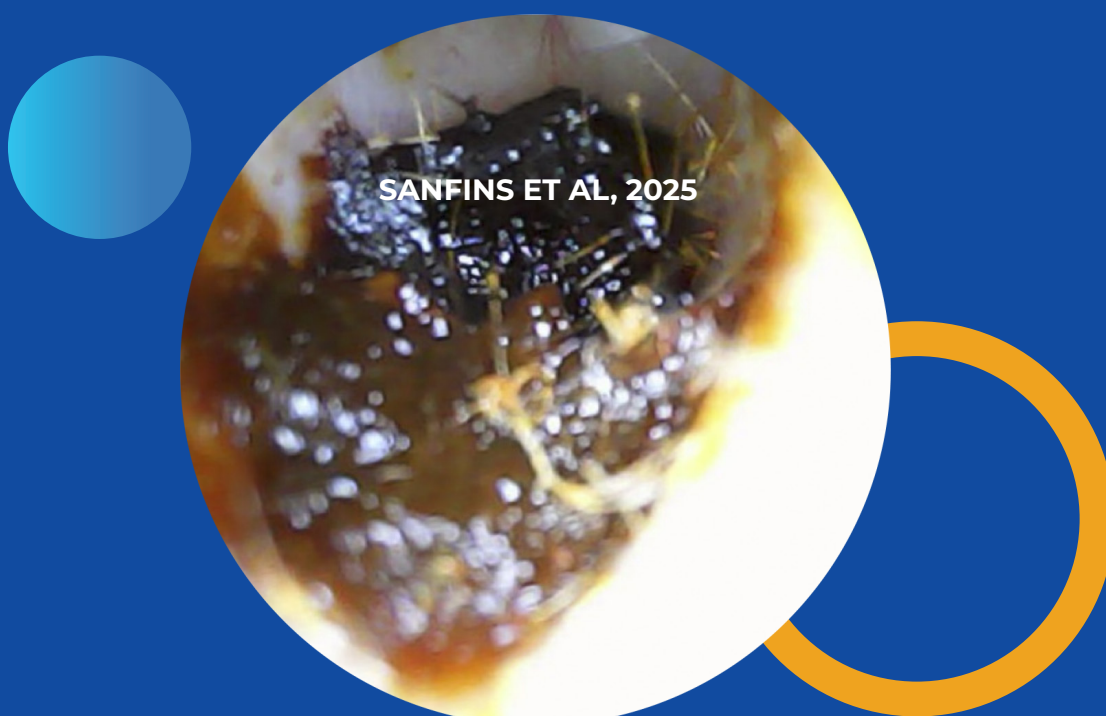


Figura 3: presença de cera em excesso no meato acústico externo. Imagem do acervo pessoal dos autores.

A membrana timpânica (MT), é uma parede final e oval que está localizada na extremidade interna do meato auditivo externo. A membrana timpânica é revestida por uma fina camada de pele no lado externo e por uma camada mucosa da orelha média no lado interno. A MT separa a orelha externa da orelha média e está fixada ao meato auditivo externo por meio de um anel fibrocartilaginoso denominado anel timpânico (vide figura 4). Quando o som atinge a MT ocorre uma vibração, neste exato momento, ocorre a primeira etapa na conversão da energia sonora em energia mecânica, que será posteriormente processada pelas estruturas da orelha média e interna.

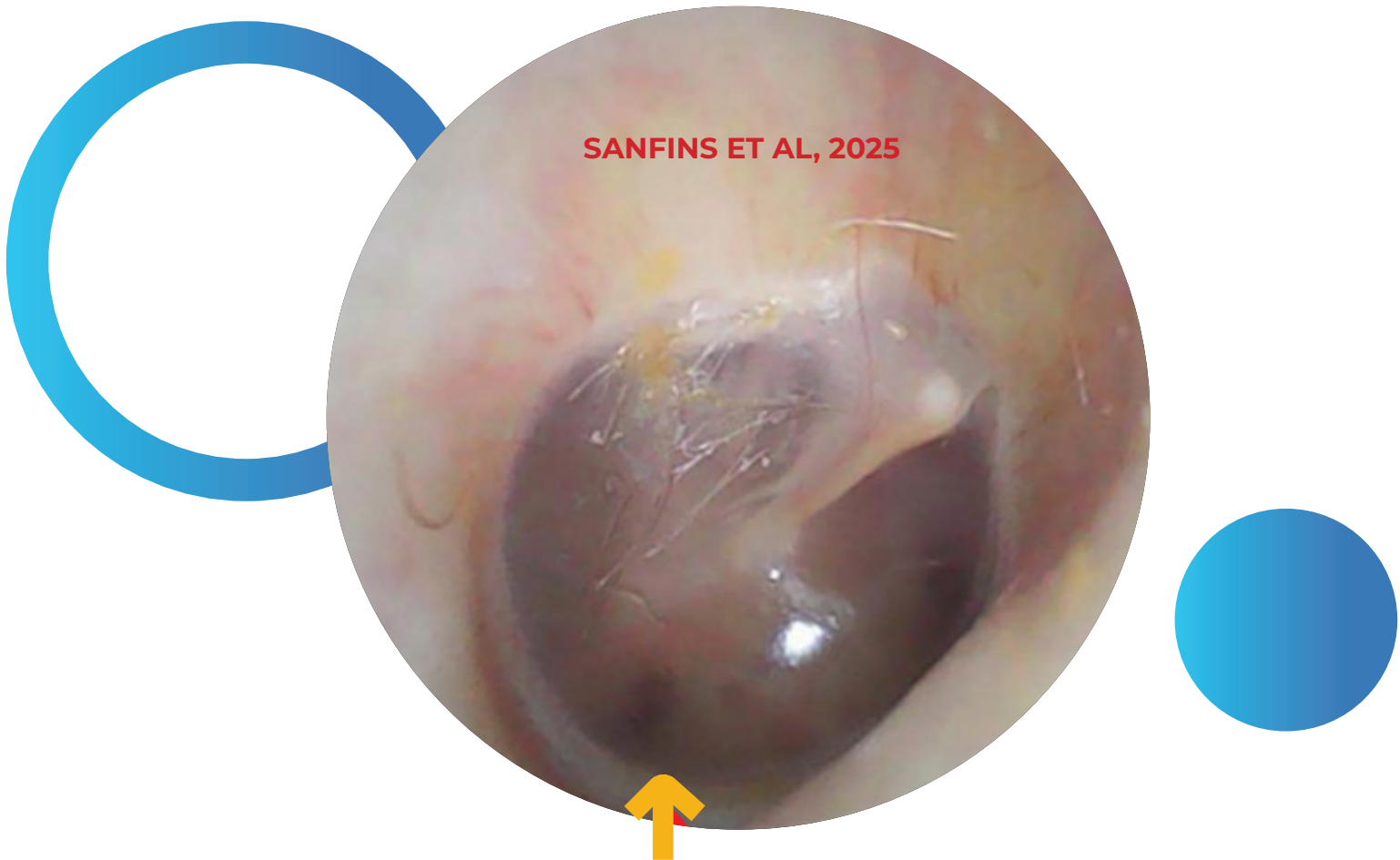


Figura 4: anel timpânico. Imagem do acervo pessoal dos autores.



Orelha Média

A orelha média (figura 5) está conectada à orelha externa pela membrana timpânica e à orelha interna pela janela oval. A principal função da orelha média é a amplificação e transmissão das vibrações sonoras da membrana timpânica para a orelha interna. Essa tarefa é realizada por três pequenos ossos, os menores ossos do corpo humano, sendo denominados de ossículos:

- **O martelo:** o maior ossículo, possui uma conexão direta com a MT e, portanto, é o primeiro a sentir as vibrações; (figura 6).
- **A bigorna:** o ossículo intermediário, conecta o martelo ao estribo, e tem um papel de mensageira, uma vez que transmite as vibrações do martelo para o estribo (figura 7).
- **O estribo:** dentre os ossículos da orelha, ele é o menor. O estribo está conectado à bigorna e sua base, denominada platina, repousa sobre a janela oval, uma abertura que leva à cóclea, a parte da orelha interna responsável pela audição.

Membrana Timpânica

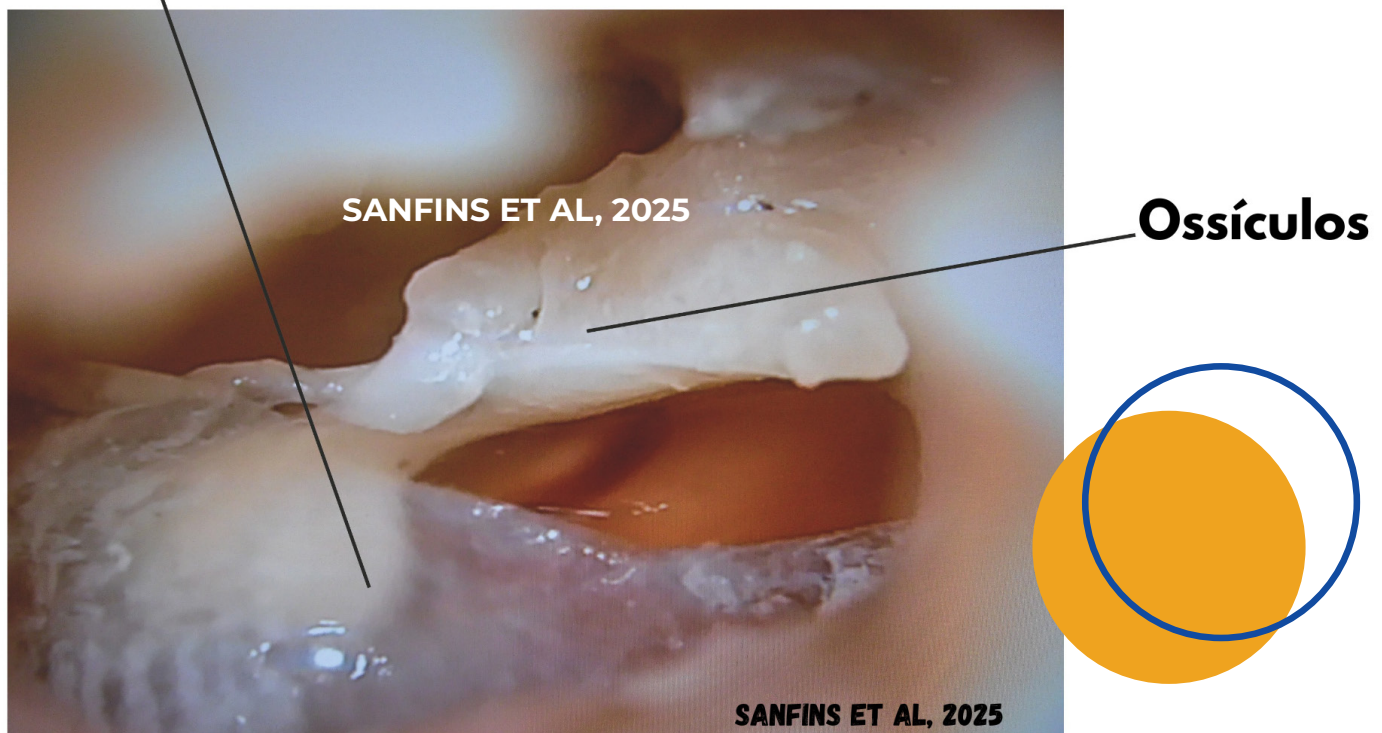
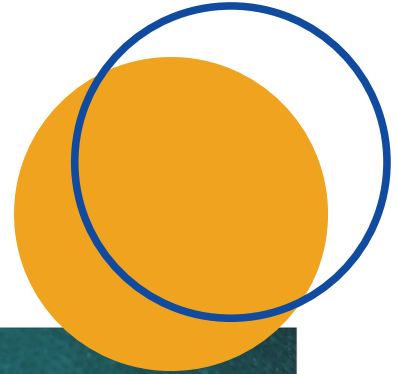


Figura 5: Ouvido médio. Imagem do acervo pessoal dos autores.

Além destes importantes ossos, a orelha média também possui dois pequenos músculos: o músculo tensor do tímpano e o músculo estapédio. Este último é também considerado o menor músculo do corpo humano.

Membrana Timpânica



SANFINS ET AL, 2025

Martelo

Figura 6: Osso temporal com visualização da membrana timpânica e do martelo.

O músculo estapédio se contrai reflexivamente em resposta a sons fortes (geralmente acima de 80 decibéis), puxando o estribo para longe da janela oval. Este mecanismo de proteção é de extrema importância uma vez que protege a orelha interna de possíveis danos causados pela exposição aos sons intensos.

O músculo tensor do tímpano, por outro lado, está conectado ao martelo e a contração desta musculatura tensiona a MT. Este tensionamento da MT permite um amortecimento das vibrações, especialmente, nas frequências mais baixas.

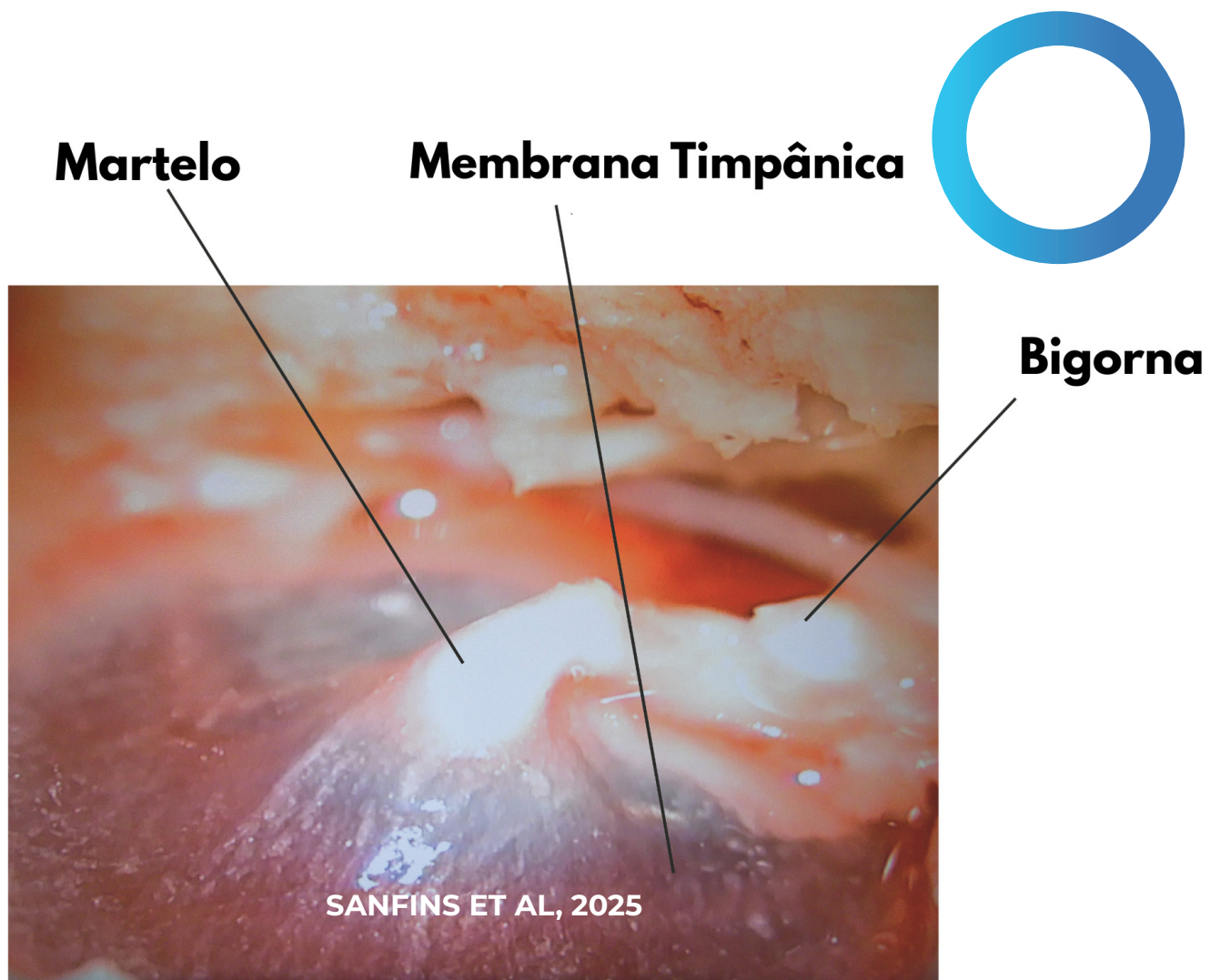


Figura 7: Visualização da membrana timpânica, martelo e bigorna. Imagem do acervo pessoal dos autores.

Outro ponto relevante das estruturas da orelha média é sua conexão com a nasofaringe por meio da tuba auditiva. A tuba é capaz de equalizar a pressão do ar entre a orelha média e o ambiente externo. Essa equalização de pressão é essencial para que a membrana timpânica possa vibrar de maneira ideal. A tuba também permite a drenagem de qualquer fluido que possa se acumular na orelha média (figura 8).

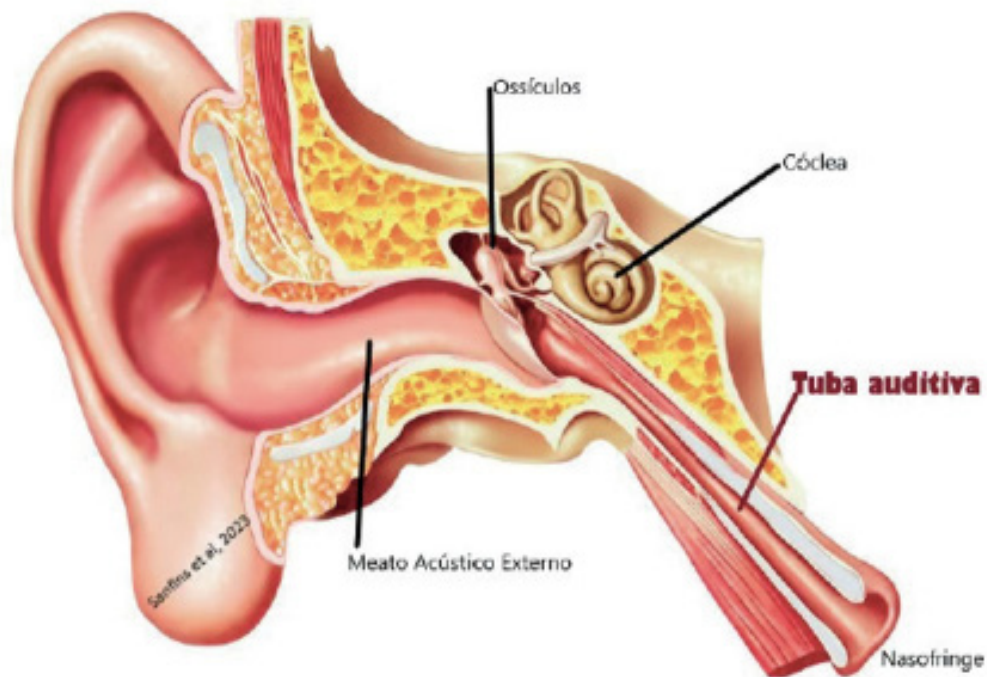


Figura 8: Representação gráfica da tuba auditiva. Imagem desenvolvida por Sanfins et al, 2023

De um modo simplificado, a orelha média desempenha o papel de amplificar as vibrações sonoras recebidas da orelha externa e transmiti-las eficientemente para a orelha interna, superando a diferença de impedância entre o ar e qualquer outro tipo de fluido.



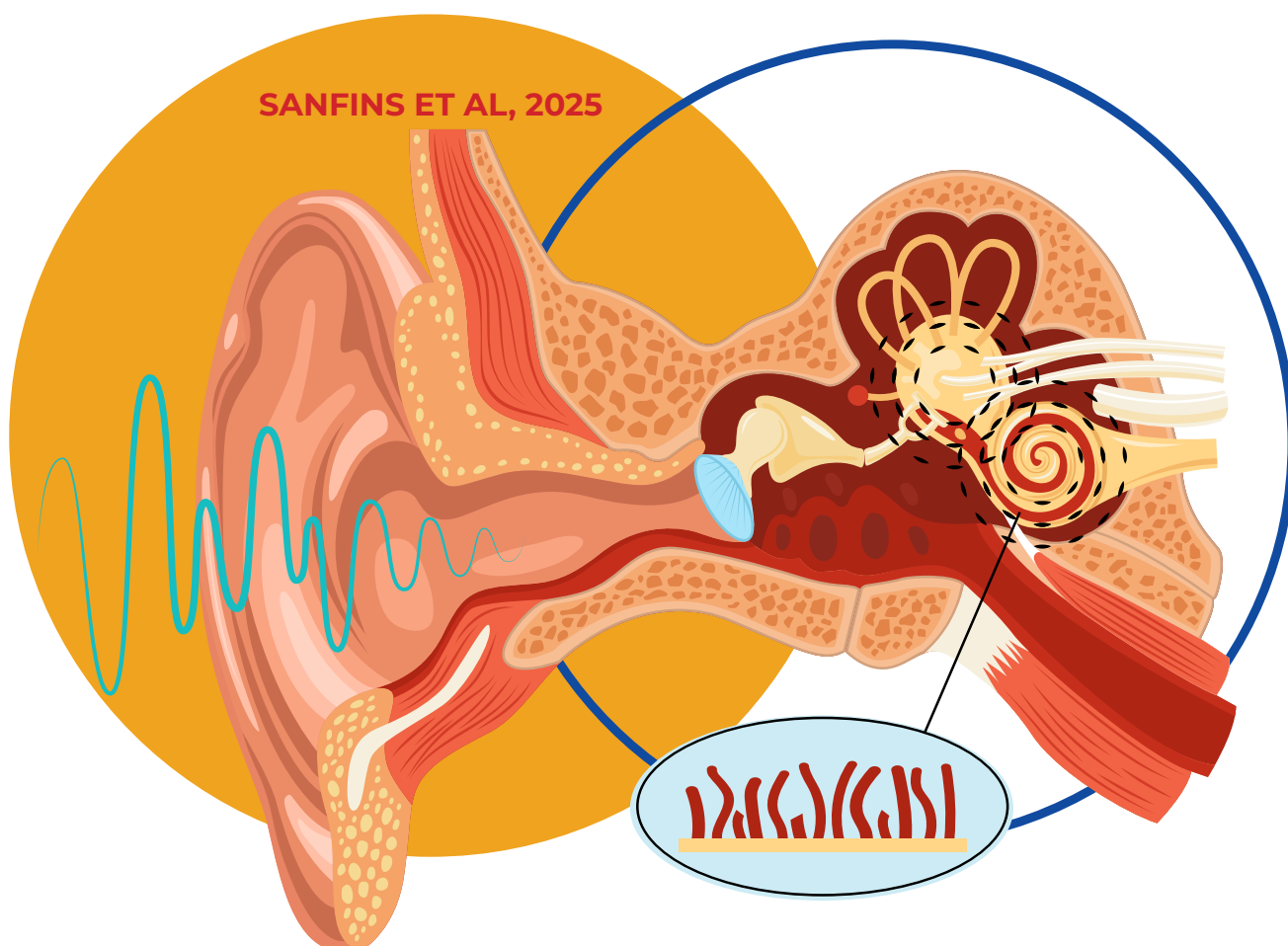
Orelha Interna

A orelha interna tem um papel de destaque dentro do sistema auditivo, visto que, abriga as estruturas sensoriais responsáveis tanto pela audição (porção anterior) quanto pelo equilíbrio (porção posterior).

Esta porção relacionada ao sistema auditivo será privilegiada. Assim, a cóclea é a estrutura primária da orelha interna envolvida na audição que se assemelha com a concha de um caracol e é subdividida em três partes:

- Rampa vestibular (preenchida com perilinfa);
- Rampa timpânica (preenchida com perilinfa);
- Rampa média ou ducto coclear (preenchida com endolinfa).

No ducto coclear, sobre a membrana basilar está localizado o órgão de Corti que é composto por células sensoriais essenciais da audição, as células ciliadas.



Células Ciliadas

As células ciliadas convertem as vibrações sonoras, que se propagam através do ar ou meio líquido, em sinais elétricos que podem ser interpretados pelo cérebro. Esse processo de transdução ocorre quando as células ciliadas são estimuladas por movimentos minúsculos, como os desencadeados pelas ondas sonoras.

Existem dois tipos principais de células ciliadas:

- **As células ciliadas internas (CCI):** responsáveis pela transdução mecano elétrica de sinais sonoros. As CCI são as principais responsáveis por transmitir as informações auditivas ao cérebro.
- **As células ciliadas externas (CCE):** desempenham papel importante na amplificação e modulação desses sinais. As CCE atuam também no ajuste fino da resposta coclear ao som.

Finalmente, as células ciliadas convertem a estimulação mecânica em sinais elétricos e esses sinais elétricos são transmitidos ao longo do nervo auditivo para o cérebro , onde são interpretados como som. Abaixo, observe de modo resumido, as principais estruturas e funções das orelhas externa, média e interna.

PRINCIPAIS ESTRUTURAS E FUNÇÕES DAS ORELHAS EXTERNA, MÉDIA E INTERNA		
Parte da Orelha	Principais estruturas envolvidas	Função Primária
Orelha externa	Pavilhão Auricular, Meato Acústico Externo, Membrana Timpânica	Captura e direciona as ondas sonoras
Orelha média	Cavidade Timpânica, Ossículos (Martelo, Bigorna, Estribo), Tuba Auditiva, Músculos Intratimpânicos (Etapédio, Tensor do Tímpano)	Amplifica as vibrações sonoras e as transmite para a orelha interna
Orelha interna	Labirinto Ósseo, Labirinto Membranoso, Cóclea, Órgão de Corti, Células Ciliadas, Nervo Auditivo	Converte vibrações em sinais neurais

Sanfins, Skarzynska, Skarzynski e Gil, 2025

Sistema Auditivo e Ototoxicidade

Medicamentos ototóxicos são drogas que podem causar danos às estruturas da orelha interna, levando à perda auditiva, zumbido (zumbido nos ouvidos) ou distúrbios do equilíbrio.

A ototoxicidade geralmente resulta de lesão na cóclea (por exemplo, amicacina) ou no sistema vestibular devido aos efeitos tóxicos desses medicamentos nas células ciliadas sensoriais, nos neurônios ou no suprimento vascular do ouvido.

A gravidade e a reversibilidade da ototoxicidade dependem do medicamento específico, da dosagem, da duração do tratamento e de fatores relacionados ao paciente, como idade, função renal e uso concomitante de outros agentes ototóxicos.

Perda auditiva em decorrência da ototoxicidade

Segundo Morata et al. (1993), o principal sintoma audiológico da ototoxicidade são os limiares auditivos mais elevados do que o esperado em relação à idade.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a perda auditiva como a terceira maior causa de anos vividos com incapacidade e o déficit sensorial mais prevalente na população humana (World Report on Hearing, 2021).

Estima-se que 1,57 bilhão de pessoas em todo o mundo apresentavam perda auditiva (intervalo de incerteza de 95%: 1,51–1,64 bilhões), o que corresponde a aproximadamente uma em cada cinco pessoas.

Geralmente, a perda auditiva decorrente de ototoxicidade é do tipo neurossensorial o que significa que o dano ocorre nas células ciliadas da orelha interna ou ainda no nervo auditivo. Além disso, geralmente é simétrica e com configuração audiométrica descendente.



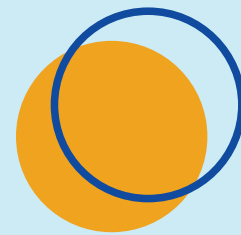
Padrão Característico

A perda auditiva por ototoxicidade geralmente apresenta um padrão característico, com a perda auditiva sendo mais proeminente nas frequências altas. Isso acontece porque as células responsáveis pela percepção desses sons, localizadas na base da cóclea, são as mais suscetíveis aos danos causados por substâncias ototóxicas. Com a progressão do dano, a perda pode se estender para as frequências médias e baixas. Desta forma, muitas vezes a queixa dos pacientes é “Ouço mas não entendo”, já que as frequências altas contribuem sobremaneira para a inteligibilidade da fala.

Mecanismos de Ação

Os mecanismos pelos quais a ototoxicidade causa danos envolvem processos complexos, nem todos plenamente conhecidos. Um destes mecanismos é a produção de radicais livres que levam ao estresse oxidativo e prejudicam as células ciliadas, podendo levar à morte celular. Algumas substâncias também podem afetar diretamente as estruturas da orelha interna, como a estria vascular, essencial para o funcionamento da cóclea e para a produção e absorção da endolinfa.

Substâncias Ototóxicas e suas influências no sistema auditivo



O progresso da ciência farmacêutica tem sido fundamental para a criação de terapias que aumentam a expectativa e a qualidade de vida de indivíduos com diversas condições de saúde. Contudo, é importante reconhecer que certos fármacos podem desencadear efeitos adversos no organismo humano.

Nesse contexto, algumas classes de medicamentos apresentam o potencial de lesar especificamente as estruturas do Sistema Nervoso Auditivo Central. Essas substâncias são classificadas como ototóxicas devido à sua toxicidade para o sistema auditivo. A ototoxicidade pode afetar diferentes partes da via auditiva, desde as células ciliadas sensoriais na orelha interna até os neurônios do tronco encefálico e do córtex auditivo. Os efeitos da ototoxicidade ao sistema nervoso central são denominados de neurotoxicidade.

A identificação e a compreensão dos medicamentos ototóxicos são cruciais na prática clínica, pois a exposição a essas substâncias pode resultar em consequências significativas para a audição. Essa propriedade danosa implica a capacidade de induzir disfunção nas estruturas responsáveis pela audição, desde as células sensoriais da orelha interna até as vias neurais centrais.

Acredita-se que existam mais de 700 grupos diferentes de produtos químicos que são ototóxicos por natureza, no entanto, apenas um número limitado de produtos químicos foi investigado quanto à sua associação com a perda auditiva.

CLASSES COMUNS DE MEDICAMENTOS OTOTÓXICOS INCLUEM:

1. Agentes quimioterápicos à base de platina

Drogas como cisplatina e carboplatina são amplamente utilizadas em oncologia (quimioterapia), mas podem causar ototoxicidade. A perda auditiva induzida por cisplatina é frequentemente bilateral, progressiva e irreversível, afetando primeiro a audição de alta frequência. O efeito ototóxico pode limitar a dosagem da quimioterapia e impactar significativamente a qualidade de vida.

2. Antibióticos aminoglicosídeos

Esses antibióticos (por exemplo, gentamicina, ampicacina, tobramicina, neomicina) são bem conhecidos pelo seu potencial ototóxico, especialmente com uso prolongado ou doses altas. Eles causam danos principalmente às células ciliadas da cóclea, levando à perda auditiva sensorineural irreversível. O risco é aumentado em pacientes com comprometimento renal ou quando combinado com outros medicamentos ototóxicos.

3. Diuréticos de alça

Medicamentos como furosemida e bumetanida podem causar ototoxicidade reversível, especialmente quando administrados intravenosamente em altas doses ou combinados com outros medicamentos ototóxicos. Eles interferem no equilíbrio eletrolítico na cóclea, interrompendo a função auditiva normal.

4. Salicilatos - Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Altas doses de salicilatos (como o ácido acetilsalicílico) podem causar zumbido temporário e perda auditiva, que geralmente se resolvem após a interrupção do medicamento. O mecanismo envolve efeitos no fluxo sanguíneo coclear e nas células sensoriais.

5. Antibióticos macrolídeos

Macrolídeos (por exemplo, eritromicina) têm sido relatados como causadores de ototoxicidade, especialmente em pacientes com função renal comprometida ou quando administrados em altas doses.





6. Quinina

A quinina, historicamente usada para a malária, pode causar perda auditiva reversível e zumbido.

7. Antibióticos glicopeptídicos (por exemplo, vancomicina)

Os glicopeptídeos são menos comumente ototóxicos do que os aminoglicosídeos, mas a vancomicina, especialmente quando usada em combinação com aminoglicosídeos, tem sido associada à perda auditiva sensorioneural. O mecanismo não é totalmente compreendido, mas pode envolver danos oxidativos às estruturas cocleares. O risco é aumentado em idosos, em pacientes com deficiência auditiva pré-existente, ou com terapia prolongada em altas concentrações séricas e aqueles que sofrem de comprometimento renal.

Embora a vancomicina sozinha raramente seja ototóxica, é aconselhável um monitoramento cuidadoso durante a terapia, particularmente em populações de alto risco.

8. Inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE5) (por exemplo, sildenafil)

O sildenafil, comumente usado para tratar disfunção erétil e hipertensão arterial pulmonar, tem sido associado à perda auditiva súbita sensorioneural em casos raros. Relatórios para agências reguladoras sugerem uma possível associação entre inibidores da PDE5 e perda auditiva aguda, que pode ser unilateral e acompanhada de zumbido e tontura.

9. Alcaloides da vinca (e. vincristina)

Um inibidor de microtúbulos usado no tratamento de várias malignidades, é principalmente conhecido por seus efeitos neurotóxicos, incluindo neuropatia periférica e disfunção autonômica. No entanto, em casos raros, a ototoxicidade também foi relatada.

Na literatura, os dados epidemiológicos sobre perda auditiva decorrente da ototoxicidade são bastante variáveis. Em alguns estudos, a ototoxicidade induzida por medicamentos representa apenas 1,16% das perdas auditivas. No entanto, dois artigos envolvendo meta análise, um sobre pacientes oncológicos tratados com cisplatina e outro com pacientes tratados com antibióticos aminoglicosídeos, revelaram prevalência de 49% e 40% de perda auditiva por ototoxicidade, respectivamente.

O estudo de Govaerts (1990), apresenta uma relação das drogas consideradas ototóxicas. Vide tabela abaixo:

DROGAS OTOTÓXICAS OTOTOXIC DRUGS*			
Acetazolamide	Cycloserine	Iodochlorhydroxyquinolone	Potassium bromate
Acetylsalicylic acid	Dapsone	Kanamycin	Practolol
Actinomycin C	Danazolol	Kanamycin A	Prazocin
Actinomycin D	Desipramine	Lead compounds	Prednisolone
Alcohol	Dexchlorpheniramine	Lidocaine	Procarbazine
Amikacin	Dextroamphetamine	Lignocaine	Promethazine
Aminocaproic acid	Diclofenac	Lithium	Propranolol
Aminoglycoside antibiotics	Dibekacin	Mazindol	Propylene glycol
6-Aminonicotinamide	Dideoxykanamycin B	Mechlorethamine	Propylthiouracil
Amitriptylene	Diffunisal	Meclofenamate	Protriptyline
Amphotericin B	Digoxin	Medroxyprogesterone	Pyrobutamine
Ampicillin	Dihydrostreptomycin	Mercurial compounds	Quinine
Antimonial compounds	Dimethindene	Mercuric chloride	Quinidine
Apazone	Dimethyl formamide	Methyl mercury	Raclofen
Arsenic compounds	Dimethylsulfoxide	Metrizamide	Ribostamicin
Atoxyl	Diphenhydramine	Minocycline	Rifampicin
Atropine	Diphtheria toxoid	Minoxidil	Ristocetin
Azatadine	Doxepin	Morphine	Reserpine
Azosemide	Ergot	Mumps vaccine	Sagamicin
Aztreonam	Ethacrynic acid	Mustine hydrochloride	Salicylates
Bacitracin	Ethionamide	Nadolol	Sisomicin
Barbiturates	Ethotoin	Nalidixic acid	Streptomycin
Benorylate	Erythromycin	Neomycin	Sulfasalazine
Benzalkonium chloride	Erythromycin cthylsuccinate	Netilmicin	Sulindac
Bleomycin	Erythromycin lactobionate	Nicotine	Tetanus toxoid
Bonain's solution	Erythromycin propionate	Nitrogen mustard	Tetracaine
Bromocriptine	Erythromycin stearate	Nitroprusside	Tetracycline hydrochloride
Bumetanide	Fenoprofen	Nitrous oxide	Thalidomide
Butikacin	Fluorocitrate	Nortriptyline	Thiethylperazine
Caffeine	Formaldehyde-gelatin sponge	Novocaine	Thiosulfil
Camphor	Formalin	Oral contraceptive agents	Timolol
Capreomycin	Framycetin	Ouabain	Tobramycin
Carbamazepin	Furosemide	Oxamniquine	Tolmetin
Carbon monoxide	Gallium nitrate	Oxyphenbutazone	Tranexamic acid
Chloroquine	Gelfoam	Oxytetracycline	Tranlycypromine
Chlorhexidine	Gemfibrozil	Ozolinone	Tricyclic antidepressants
Chlorpheniramine	Gentamicin	Paromomycin	Trimeprazine
Chlorphentermine	Gentamicin G-1	Penicillamine	Trimipramine
Chloramphenicol	Gold salts	Perhexiline	Vancomycin
Chlormethine	Gramicidin	Phenobarbital	Vinblastine
Chloroform	Griseofulvin	Phenothiazines	Vincristine
Chlortetracycline	Hexadimethrine	Phenylbutazone	Viomycin
Cisplatin	Hydroxychloroquine	Phenytoin	Vitamin A
Clonazepam	Ibuprofen	Piretanide	
Colistin	Imipramine	Piroxicam	
Co-trimoxazole	Indacrinone	Poliomyelitis vaccine	
Cyclazine	Indomethacin	Polyethylene glycol 400	
Cyclophosphamide	Insulin	Polymyxins	

* Adaptado de Lien et al.

Outro aspecto relevante que foi mencionado por Govaerts et. al. (1990) é que existem drogas consideradas cócleotóxicas assim como existem fármacos que estariam relacionadas com a vestibulo-ototoxicidade. Para se ter uma ideia dentro do grupo dos aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, ampicacina, netilmicina) há diferentes valores de incidência de ototoxicidade, vide tabela abaixo:

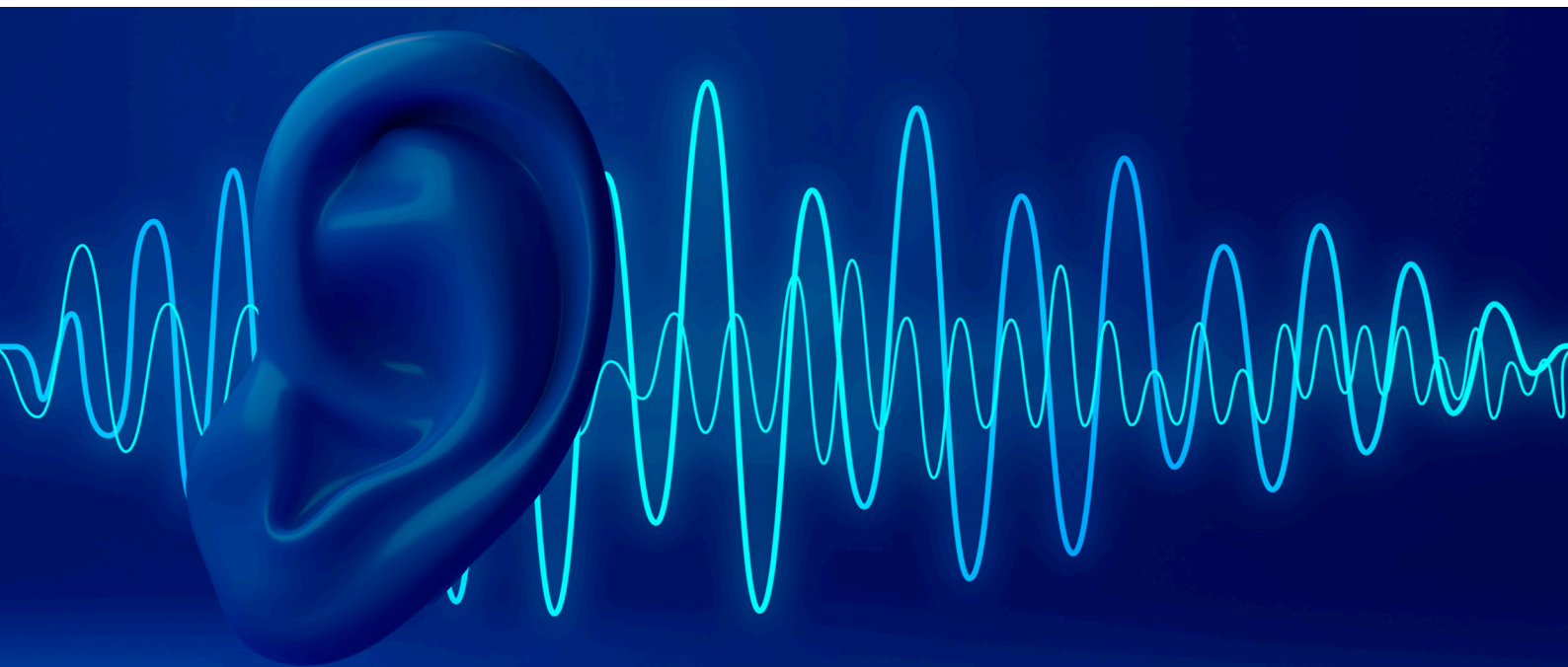
	Cócleototoxicidade		Vestibulotoxicidade	
	%	número	%	número
Gentamicina	8	4737	14	171
Tobramicina	14	307	3	117
Ampicacina	5	556	13	104
Netilmicina	3	1824	1	1382



VULNERABILIDADE AOS FATORES OTOTÓXICOS

As células ciliadas são particularmente vulneráveis a uma variedade de fatores ototóxicos, que podem comprometer sua função e levar à perda auditiva. Dentre esses fatores, destacam-se:

- **Exposição excessiva ao ruído:** A exposição prolongada a ruídos intensos pode causar danos irreversíveis às células ciliadas, resultando em perda auditiva, zumbido e outros problemas relacionados. No entanto, as mudanças de limiares em decorrência de substâncias tóxicas podem agravar as obtidas em decorrência de uma exposição excessiva ao ruído.
- **Medicamentos ototóxicos:** Alguns medicamentos, como certos antibióticos, quimioterápicos e anti-inflamatórios, podem ter efeitos tóxico nas células ciliadas, especialmente em doses elevadas ou uso prolongado.
- **Substâncias químicas:** A exposição a certas substâncias químicas, como metais pesados e solventes, também pode prejudicar as células ciliadas e levar à perda auditiva.
- **Envelhecimento:** Com o passar dos anos, as células ciliadas podem sofrer danos graduais, contribuindo para a perda auditiva relacionada à idade, conhecida como presbiacusia.
- **Uso de múltiplos medicamentos:** O uso de mais de um medicamento pode potencializar o efeito ototóxico de determinada droga.



PAPEL DA MITOCÔNDRIA NA OTOTOXICIDADE

As mitocôndrias são organelas celulares que produzem energia para as células, por este motivo, elas são conhecidas como a bateria de energia de uma célula. Mas qual o papel da mitocôndria na ototoxicidade?

- **Exposição excessiva ao ruído:** No caso da exposição ao ruído, as mitocôndrias também possuem um papel, visto que, ocorre uma elevação dos valores de cálcio nas células ciliadas externas o que pode levar a morte celular
- **Medicamentos ototóxicos:** Pesquisadores observaram que alguns agentes ototóxicos danificam as mitocôndrias que estão dispostas dentro das células ciliadas da cóclea. Este ataque resulta em uma liberação de enzimas oxidativas o que ocasiona o surgimento de radicais livres que podem afetar a audição.
- **Envelhecimento:** A perda auditiva relacionada à idade pode ser decorrente de uma apoptose mitocondrial ou mesmo por uma mutação do DNA mitocondrial.

Como se pode observar a mitocôndria possui um papel chave no funcionamento celular, no caso do sistema auditivo, influenciando na atividade das células ciliadas internas e externas.

O conhecimento da patogênese da ototoxicidade esclarece que a disfunção mitocondrial está intrinsecamente relacionada com este processo no sistema auditivo. Diante desta importante função, estudiosos estão empenhados em criar estratégias para aprimorar a função mitocondrial e, em consequência, a plasticidade neuronal, o que poderia resultar em uma melhoria da condição auditiva do paciente.

Pesquisas contínuas nessa área visam identificar novos métodos para proteger as células ciliadas dos danos, bem como desenvolver terapias regenerativas que possam restaurar a função dessas células e reverter a perda auditiva.





FATORES DE RISCO E GRUPOS MAIS VULNERÁVEIS

Existem algumas populações de risco para a ototoxicidade sendo elas:

- **Indivíduos tratados com agentes quimioterápicos:** a cisplatina, por exemplo, é um quimioterápico efetivo contra a maioria dos tipos de câncer, incluindo tanto os sarcomas quanto os carcinomas. Os fatores de risco para ototoxicidade induzida pelo uso dos medicamentos derivados das platinas incluem ter menos de 10 anos de idade no momento do diagnóstico e exposição a doses cumulativas superiores a 400 mg/m².
- **Indivíduos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço:** devido à proximidade do sistema auditivo, pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço devem ter sua audição checada. Tal aspecto é particularmente relevante quando se sabe que as neoplasias malignas de sistema nervoso central estão entre as mais prevalentes na população infantojuvenil.
- **Indivíduos com doença renal crônica:** muitas drogas utilizadas para o tratamento da função renal tem potencial ototóxico. Sendo assim, pacientes renais crônicos tem mais dificuldade em excretar os medicamentos via sistema urinário, fazendo com que o nível sérico da droga seja aumentado.
- **Indivíduos com infecções bacterianas tratados com antibióticos aminoglicosídeos:** normalmente estes medicamentos são prescritos nos serviços de urgência e emergência, o que dificulta a obtenção de uma avaliação pré tratamento. No entanto, sabe-se que os efeitos destas drogas são mais tardios e se a avaliação audiológica for realizada até 72 horas após a administração pode ser utilizada como audiometria de referência.
- **Recém-nascidos e lactentes:** os recém-nascidos e lactentes apresentam maior vulnerabilidade à ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos devido a uma combinação de fatores, incluindo a imaturidade da função renal, um maior volume de distribuição dos medicamentos e a possível permeabilidade aumentada da barreira hemato-labiríntica.

- **Idosos:** os idosos constituem um grupo mais suscetível à ototoxicidade devido a uma série de fatores relacionados ao processo de envelhecimento. A redução da função renal e hepática, a maior probabilidade de uso de múltiplos medicamentos (polifarmácia), a maior sensibilidade a reações adversas a medicamentos e o metabolismo mais lento das drogas contribuem para essa vulnerabilidade aumentada.
- **Trabalhadores expostos a ruído e produtos químicos ototóxicos:** trabalhadores de diferentes setores podem estar expostos, simultaneamente, a níveis elevados de ruído e a produtos químicos ototóxicos. A associação destes dois fatores podem potencializar um dano no sistema auditivo.
- **Indivíduos com perda auditiva preexistente:** indivíduos que já apresentam algum grau de perda auditiva podem ser mais sensíveis aos efeitos ototóxicos de certos medicamentos e podem experimentar uma progressão mais rápida da perda auditiva em comparação com aqueles que têm audição normal. Além disso, os sintomas iniciais de ototoxicidade, como zumbido ou uma leve dificuldade em ouvir sons de alta frequência, podem ser facilmente confundidos com a progressão natural da perda auditiva preexistente, o que pode dificultar o diagnóstico precoce da ototoxicidade.





IMPLICAÇÕES DA EXPOSIÇÃO AOS FATORES OTOTÓXICOS

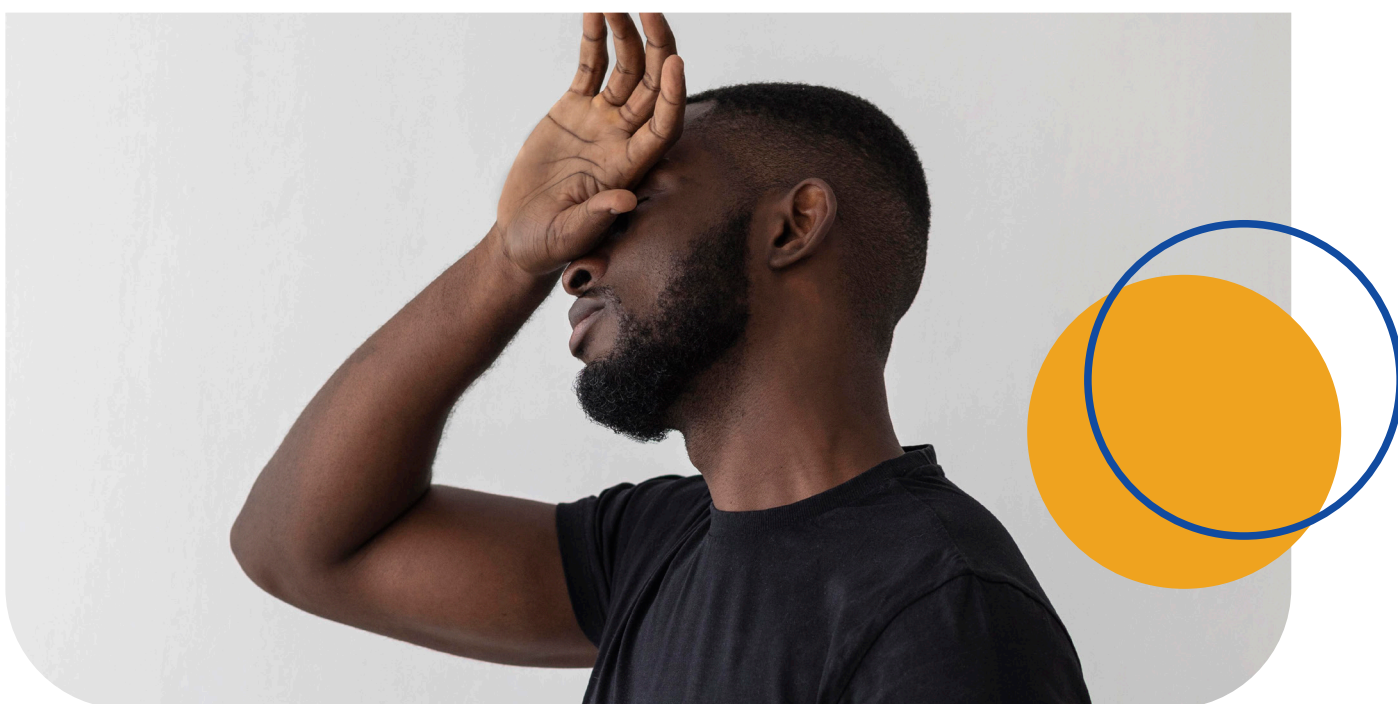
As implicações da exposição a fatores ototóxicos podem ser diversas e variar de pessoa para pessoa.

- **Perda auditiva:** a exposição a ototóxicos pode levar à perda gradual ou repentina da audição, normalmente permanente e irreversível. As frequências altas são as que são inicialmente acometidas, devido ao fato das células ciliadas da base da cóclea serem mais vulneráveis aos efeitos das drogas ototóxicas. No caso de uso de analgésicos e anti-inflamatórios, a perda auditiva pode ser transitória. A gravidade da perda auditiva depende do tipo e da intensidade do fator ototóxico, bem como do tempo de exposição, além disso a que se considerar a suscetibilidade individual e a sinergia com o uso de outros medicamentos. A perda auditiva resultante pode levar a dificuldades de fala, isolamento social, depressão e até mesmo demência em casos mais graves.
- **Zumbido:** zumbido é a percepção de um som nas orelhas ou na cabeça quando não há fonte sonora externa. É um sintoma comum de danos à orelha interna e pode ser causado por ototóxicos.
- **Tontura, Vertigem e Desequilíbrio:** a orelha interna desempenha um papel importante no equilíbrio. Danos a essa região podem causar tonturas, vertigem e sensação de desequilíbrio e dificuldade para caminhar ou se movimentar. Estes sintomas também estão associados ao quadro de ototoxicidade no sistema auditivo.
- **Plenitude Aural:** a plenitude aural é a sensação de ter o ouvido entupido, abafado ou cheio, como se houvesse pressão dentro dele. A plenitude aural está associada a medicações ototóxicas porque essas drogas podem danificar as estruturas da orelha interna, incluindo as células ciliadas responsáveis pela audição e pelo equilíbrio. Esse dano pode levar a uma variedade de sintomas auditivos e vestibulares, e a sensação de plenitude aural é um deles.
- **Oscilopsia:** é uma ilusão visual em que a pessoa percebe o ambiente ao seu redor se movendo, balançando ou tremendo, mesmo quando está parado. É como se o mundo estivesse constantemente instável, e a visão fica instável e trêmula, o que pode ser bastante desorientador e ter um impacto significativo na vida diária. Este sintoma, geralmente, está associada a disfunções em sistemas que controlam o equilíbrio e os movimentos oculares, como a disfunção do reflexo vestibulo-ocular, nistagmo, problemas neurológicos e podem estar associados ao uso de certos tipos de medicações.



Ademais, a disfunção ou morte das células ciliadas pode ter um impacto significativo na qualidade de vida de um indivíduo, afetando:

- **Bem-estar geral:** a perda auditiva pode ocasionar uma cascata de eventos. Para Nachtegaal et al. (2009), existe uma associação entre a presença de perda auditiva com níveis mais elevados de depressão e sofrimento, assim, o bem-estar geral do indivíduo passa a ser comprometido.
- **Interação Social:** existe uma unanimidade na informação de que a perda auditiva influencia negativamente nas relações sociais. De acordo com a OMS (2021), a perda auditiva se não diagnosticada e tratada corretamente pode ocasionar uma importante limitação na interação social, uma vez que, a audição é considerada o sentido mais confiável para a interação social.
- **Bem-estar mental:** pesquisa recente realizada com cerca de um terço de americanos com idade superior aos 50 anos de idade relataram que a perda auditiva está intimamente relacionada com a qualidade do bem-estar mental (HHTM, 2021). A presença de uma dificuldade auditiva pode desorganizar toda a estrutura psíquica de um indivíduo.
- **Capacidade de Comunicação:** de acordo com Kramer et al. (2006), os trabalhadores com perda auditiva sofrem com o processo comunicativo, visto que, torna-se uma atividade extenuante, que se agrava na presença de ruído de fundo. O ruído de fundo pode ser tão desafiador que, mesmo em casos de perda auditiva de grau leve, o esforço auditivo já é evidente.



- **Dificuldades no emprego:** a relação entre perda auditiva e sua influência na capacidade de trabalho é um tema que foi discutido por alguns pesquisadores. Nestas discussões foram ressaltadas que a perda auditiva está associada a capacidades de trabalho mais precárias (Schriemer et al., 2022), que quanto maior o grau da perda auditiva menor a capacidade para o trabalho (Svinndal et al., 2018) e taxas de empregabilidade menor que os ouvintes da mesma faixa etária (Gupta et al., 2023). E especialmente, nos empregos que demandam uma abordagem comunicativa, os indivíduos com perda auditiva apresentam uma maior dificuldade (Schriemer et al., 2025).
- **Dificuldades de aprendizagem:** pensando que a audição é o sentido mais efetivo para o aprendizado da fala, da leitura e para o desenvolvimento das habilidades cognitivas, a perda auditiva pode impactar negativamente neste processo. Especificamente quando falamos dos sobreviventes do câncer infantojuvenil que muitas vezes são diagnosticados, tratados e curados nos primeiros anos de vida, ter um acompanhamento e diagnóstico da função auditiva seja periférica e/ou central é essencial para que esta população seja realmente reinserida socialmente.

A compreensão dos mecanismos que tornam as células ciliadas vulneráveis a fatores ototóxicos é crucial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes. Este ponto será apresentado em um próximo boletim sobre a influência da ototoxicidade no sistema auditivo (parte II).



**Assim, convidamos todos vocês a acompanharem
nossas próximas publicações. Até breve!**

REFERÊNCIAS CONSULTADAS:

01. Forge A, Schacht J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. *Audiology and Neuro-otology*, 5(1), 3-22.
02. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen A, Parfitt R, Ciarimboli, G. (2009). Molecular mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity. *Anticancer Research*, 29(11), 4009-4016.
03. Probst R, Pfaltz CR, Lüscher M. (1992). Perilymphatic fistula of the round window membrane as a cause of sudden deafness and vestibular disturbances. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 17(2), 93-101.
04. Rybak LP, Whitworth CA (2005). Ototoxicity of loop diuretics. *The Laryngoscope*, 115(8), 1268-1274.
05. Lien EJ, Lipsett LR, Lien LL. (1983) Structure side effect sorting of drugs. VI. Ototoxicities. *J. Clin. Hosp. Pharm.* 8, 15-33.
06. Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PhG, Marquet J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity, *Toxicology Letters*, Volume 52, Issue 3, 1990. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(90\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0378-4274(90)90033-1).
07. Zhang T., et al. (2022). Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotective strategies: A review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 434, 115783.
08. Верховцева ЛА, Кукес ВГ. (2016). Лекарственно-индуцированная ототоксичность (обзор литературы). *Клиническая фармакология и терапия*, 25(3), 5-11.
09. Sanfins MD, Malavolta VC, Skarzynski PH, Garcia MV. EUSTACHIAN TUBE DYSFUNCTION. *MEDINCUS - 10.13140/RG.2.2.27082.54729 - VOL.08, SEPTEMBER/2023*
10. Westbrook EW, Bobbin RP. (1983). Effects of loop diuretics on the auditory system. *Pharmacology & Therapeutics*, 21(2), 183-202.
11. Morata T, Dunn D, Kretschmer L, Lemasters G, Keith R. 1993, 'Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing', *Scand J Work Environ Health*, vol. 19, pp.245-254.
12. Warchol ME (2010). Cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 18, 454-458. doi: 10.1097/MOO.0b013e32833e05ec
13. Peng TI, Jou MJ. (2010). Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1201, 183-188. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05634.x
14. Cheng A, Hou Y, Mattson MP (2010). Mitochondria and neuroplasticity. *ASN Neuro* 2:e00045. doi: 10.1042/AN20100019\
15. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron*. 2008;60:748-766. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.010.
16. Kramer SE, Kapteyn TS, Houtgast T. Occupational performance: comparing normally-hearing and hearing-impaired employees using the Amsterdam Checklist for hearing and work. *Int J Audiol.* 2006;45(9):503-12.
17. Pichora-Fuller MK, Kramer SE, Eckert MA, Edwards B, Hornsby BW, Humes LE, et al. Hearing impairment and cognitive energy: the Framework for understanding Effortful listening (FUEL). *Ear Hear.* 2016;37(Suppl 1):S5-27.
18. Nachtegaal J, Festen JM, Kramer SE. Hearing ability in working life and its relationship with sick leave and self-reported work productivity. *Ear Hear.* 2012;33(1):94-103.
19. Svinndal EV, Solheim J, Rise MB, Jensen C. Hearing loss and work participation: a cross-sectional study in Norway. *Int J Audiol.* 2018;57(9):646-56.
20. Gupta S, Jaiswal A, Sukhai M, Wittich W. Hearing disability and employment: a population-based analysis using the 2017 Canadian survey on disability. *Disabil Rehabil.* 2023;45(11):1836-46.
21. Schriemer AG, Roelen CAM, Abma FI, van Rhenen W, van der Klink JKL, Bültmann U. Sustainable employability of teachers with hearing loss. *Int J Audiol.* 2022;61(12):1027-34.
22. Schriemer AG, Bültmann U, Schriemer SH et al. Hearing loss among teachers: a major public health challenge. *BMC Public Health* 25, 626 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21876-4>.
23. GBD 2019 Hearing Loss Collaborators (2021). Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 397, 996-1009. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00516-X.
24. HHTM. (2021). Survey: a third of Americans over 50 with hearing loss say it affects their mental health | hearing Health & Technology Matters. Available at: <https://hearinghealthmatters.org/>
25. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006 Nov-Dec;72(6):836-44.
26. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope.* 1999 Nov;109(11):1806-14.
27. Sanfins MD, Bertazolli LF, Skarzynski PH, Skarzyska MB, Donadon C, Colella-Santos MF. Otoacoustic Emissions in Children with Long-Term Middle Ear Disease. *Life* 2020, 10, 287.
28. Novelli CVL, Sanfins MD, Skarzynski PH, Skarzyska MB, Diniz-Hein TA, Colella-Santos MF. Neonatal Hearing Screening Using Wideband Absorbance and Otoacoustic Emissions Measured Under Ambient and Pressurized Conditions. *Children* 2024, 11, 1290
29. Yansey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk Factors for CisplatinAssociated Ototoxicity in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(1):144-8. <https://doi.org/10.1002/pbc.24138>.
30. Zarus GM, Ruiz P, Benedict R, Brenner S, Carlson K, Jeong L, Morata TC. Which Environmental Pollutants Are Toxic to Our Ears?-Evidence of the Ototoxicity of Common Substances. *Toxics.* 2024 Sep 4;12(9):650. doi: 10.3390/toxics12090650. PMID: 39330578; PMCID: PMC11435700.
31. Rivetti S, Romano A, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Ruggiero A. Aminoglycosides-Related Ototoxicity: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention in Pediatric Patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Sep 25;16(10):1353. doi: 10.3390/ph16101353. PMID: 37895824; PMCID: PMC10610175.
32. Joo Y, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Hong O, Wallhagen M. Prevalence of ototoxic medication use among older adults in Beaver Dam, Wisconsin. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2018 Jan;30(1):27-34. doi: 10.1097/JXX.000000000000011. PMID: 29757919; PMCID: PMC6044447.

Autores



PROFA. DRA. MILAINE DOMINICI SANFINS

- Professora Adjunta da Disciplina dos Distúrbios de Audição do Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP);
- Membro do grupo de pesquisa do Institute of Physiology and Pathology of Hearing and World Hearing Center, Kajetany, Poland.
- Professora do Curso de Pós-Graduação em Audiologia Clínica pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa do Hospital Albert Einstein.
- Pós-doutorado pelo World Hearing Center, Varsóvia, Polônia;
- Doutorado sanduíche pela Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP) e pela Università degli Studi di Ferrara/Italy;
- Especialista em Audiologia pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia;
- Graduação e Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP);
- Membro da comissão de ensino e pesquisa da Academia Brasileira de Audiologia (2024-2026);
- Relatora do Comitê de Ética em Pesquisa de Universidade Federal de São Paulo;
- Revisora de artigos científicos e capítulos de livros na área de Audiologia, Eletrofisiologia, Neuroaudiologia e Neurociência;
- Instagram @misanfins / email: msanfins@uol.com.br e msanfins@unifesp.br



PROFA. DRA. MAGDALENA B. SKARZYNSKA

- Mestrado em Farmácia na Faculdade de Farmácia, Universidade Médica de Varsóvia, Polônia
- D.Sc (doutor habilitado) no Centro Mundial de Audição do Instituto de Fisiologia e Patologia da Audição e Instituto Nacional de Medicamentos na Polônia e no Departamento de Farmácia, Cuidado Farmacêutico e Departamento de Farmacoterapia da Universidade Médica de Varsóvia
- Especialista em farmácia hospitalar e comunitária
- Subdiretora do Departamento de Ensaios Clínicos do Instituto de Órgãos Sensoriais, Kajetany, Polônia
- Farmacêutica do Departamento de Farmácia Hospitalar no Centro de Audição e Fala 'Medincus', Kajetany, Polônia
- Chefe de especializações em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar
- Vice-presidente e secretária do Comitê de Bioética do Instituto de Fisiologia e Patologia da Audição
- Membro de numerosas sociedades científicas internacionais e nacionais, incluindo a Society for Clinical Trials, European Association of Hospital Pharmacists, Polish Association of Hospital and Clinical Pharmacists, Polish Society of Clinical Pharmacy, Society of Polish Otorhinolaryngologists, Phoniatriests and Audiologists, Polish Pharmaceutical Society e Polish Association for Good Clinical Practice
- Autora e coautora de numerosos artigos científicos e palestras em conferências na Polônia e no exterior
- Membro dos Comitês Científicos e Organizadores de diversas conferências e workshops, presidente de sessões científicas
- Membro dos Conselhos Editoriais e dos Conselhos de Revisão de periódicos científicos, revisor de artigos científicos na área de farmacologia em doenças otorrinolaringológicas.



PROF. DR. PIOTR HENRYK SKARZYNSKI

- Professor, Otorrinolaringologista, Mestre e Doutor pela Medical University of Warsaw;
- Realiza trabalho científico, didático, clínico e organizacional no World Hearing Center of Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Institute of Sensory Organs and Medical University of Warsaw.
- Especialista em otorrinolaringologia, otorrinolaringologia pediátrica, fonoaudiologia e saúde pública;
- Participou da 3ª Reunião de Consulta no Fórum Mundial de Audição da Organização Mundial de Saúde (OMS).
- Membro do Roster of Experts on Digital Health da OMS;
- Vice-Presidente e Representante Institucional do ISfTeH;- Presidente eleito do Conselho Consultivo Internacional da American Academy Otorology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS);
- Membro do Departamento de Congressos e Reuniões da European Academy of Otolaryngology and Neuro-otology (EAONO), Representante Regional da Europa da International Society of Audiology (ISA), Vice-Presidente do Hearing Group, Auditor da European Federation of Audiology Societies (EFAS), membro do Facial Nerve Stimulation Steering Committee;
- Secretário do Conselho da Sociedade Polonesa de Otorrinolaringologistas, Foniátrics e Audiologistas. Membro da Comissão de Auditoria (2018–2019)
- Embaixador da Boa Vontade representando a Polônia no Encontro Anual e Experiência OTO da AAO-HNSF 2021 e, desde 2021, membro do Comitê de Dispositivos Auditivos Implantáveis e do Comitê de Educação em Otolaryngologia e Neurotologia da AAO-HNS;
- Comitê Consultor de Especialistas Internacionais do CPAM-VBMS, membro honorário da ORL Danube Society e membro honorário da Société Française d'OtoRhino-Laryngologie;
- Membro do Conselho do Centro Nacional de Ciências.



PROFA. DRA. DANIELA GIL

- Fonoaudióloga especialista em Audiologia pelo Conselho Regional de Fonoaudiologia
- Professora Associada do Departamento de Fonoaudiologia da UNIFESP/EPM
- Mestre e Doutora em Ciências dos Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM)
- Pós-doutoranda em Medicina subárea Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP/EPM
- Membro do Grupo Cooperativo de Efeitos Tardios do Câncer Infantojuvenil da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (GCET)
- Revisora de artigos científicos e capítulos de livros na área de Audiologia, Eletrofisiologia, Neuroaudiologia e Neurociência;