
FÁRMACOS E SEUS POTENCIAIS OTOTÓXICOS

DRUGS AND THEIR OTOTOXIC POTENTIALS

Giovanna de Oliveira S. Bruneri¹
Fabiane Yuri Yamacita Borin²
Geise Ellen Broto Oliveira³

RESUMO

A audição é de grande importância para a comunicação e para o convívio em sociedade. Medicamentos que possuem graus ototóxicos elevados afetam a audição através do comprometimento do sistema coclear e vestibular, em que alguns casos os danos causados poderão ser irreversíveis. São diversas as classes de medicamentos que podem apresentar ototoxicidade como efeito adverso, sendo de difícil demanda o monitoramento de pacientes que fazem o uso de medicamentos ototóxicos. Esse artigo teve como objetivo mostrar as principais classes farmacológicas que possuem potenciais ototóxicos e esclarecer se há formas de prevenção da perda auditiva quando o uso desses medicamentos é indispensável para o tratamento de enfermidades. A pesquisa realizada baseia-se em uma revisão bibliográfica, onde foram avaliados estudos que demonstraram os fármacos com potencial ototóxico que precisam de acompanhamento profissional, através de exames otológicos e monitoramento sérico das drogas que estão sendo administradas, trazendo desafios para a equipe multiprofissional.

130

Palavras chave: Ototoxicidade. Perda auditiva. Medicamentos otoprotetores.

ABSTRACT

Hearing is of great importance for communication and socializing. Medicines that have high ototoxic degrees affect hearing by compromising the cochlear and vestibular system, in which case the damage caused may be irreversible. There are several classes of drugs that may have ototoxicity as an adverse effect, and monitoring patients who use ototoxic drugs is difficult. This article aimed to show the main pharmacological classes that have ototoxic potentials and to clarify if there are ways to prevent hearing loss when the use of these drugs is essential for the treatment of illness. The research to be carried out is based on a bibliographic review, where studies of drugs with ototoxic potential were made, which cause hearing-related problems and need professional follow-up, through ear exams and

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. E-mail: giovanna_bruneri@hotmail.com. Autora para correspondência

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. E-mail: fabiane.yamacita@unifil.br

³ Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. E-mail: geise.oliveira@unifil.com.br

serum monitoring of the drugs being administered, bringing challenges to the multiprofessional team.

Keywords: Ototoxicity. Hearing Loss. Otoprotective drugs.

1 INTRODUÇÃO

A audição é uma das funções mais importantes para o convívio em sociedade e no desenvolvimento da comunicação. No Brasil o diagnóstico de perdas auditivas em recém-nascidos e crianças ainda se faz muito tardia, sendo necessário reverter esse processo. A falta da audição pode trazer diversas consequências para esses indivíduos, por ser um órgão sensitivo fundamental para o desenvolvimento da fala e de linguagens, desenvolvendo distúrbios cognitivos, afetivos e sociais e privando-os de certas atividades (BARBOSA; GOMES; RODRIGUES, 2015).

As alterações no sistema sensitivo auditivo podem ser causadas por fatores congênitos, etiológicos, além da perda adquirida que decorre de fatores como ruídos ocupacionais, agentes químicos, infecção por patógenos e aquelas causadas por medicamentos com potencial ototóxico. Esses fatores podem acarretar em consequências de diversos graus de seriedade, como perturbações transitórias ou definitivas das funções auditivas e vestibulares (JACOB *et al.*, 2006).

A ototoxicidade é a perda da função auditiva, sendo abordada como objeto de estudo desse artigo, sendo uma das causas o uso de medicamentos potencialmente ototóxico de forma iatrogênica, sendo ela parcial ou total, comprometendo a função auditiva e/ou do sistema vestibular periférico. Diversas classes medicamentosas podem levar a perda da função auditiva, como o caso dos antibióticos, antineoplásicos, diuréticos, onde os mesmos são utilizados com objetivo terapêutico em diversos pacientes (HYPPOLITO; OLIVEIRA, 2005; VALLEJO *et al.*, 2001).

A incidência de ototoxicidade varia de acordo com os medicamentos, classe, tempo de administração, dose, condições dos pacientes, suscetibilidade do indivíduo e até mesmo o método de avaliação, como no caso da amicacina apresentando 13,9%, 3,3% para gentamicina, 6,1% para tobramicida e de 2,4% para netilmicina. Além de diversas substâncias que podem causar perda auditiva por lesão coclear, destaca-se os antineoplásicos como exemplos a cisplatina, além dos anti-

inflamatórios não esteroidais e dos anti-hipertensivos (HYPPOLITO; OLIVEIRA, 2005).

De acordo com a Organização mundial da saúde (OMS), cerca de 5% da população mundial apresenta deficiência auditiva, 91% em adultos e 8% em crianças, onde 7,5 milhões de pessoas dizem apresentar alguma dificuldade auditiva, e 2,1 milhões mostram perdas severas de audição causada por alguns fatores, sendo as incidências ototóxicas variáveis de acordo com o medicamento e o seu grau ototóxico (VIEIRA *et al.*, 2015; VALLEJO *et al.*, 2001).

2 OBJETIVOS

Pesquisar os fármacos potencialmente ototóxicos, os danos que podem causar à audição e a importância do monitoramento aos pacientes; identificar os medicamentos otoprotetores e a importância do profissional farmacêutico na orientação ao uso desses medicamentos.

132

3 METODOLOGIA

A pesquisa a ser realizada se baseia em uma revisão bibliográfica sobre ototoxicidade medicamentosa.

Para realização da revisão do presente projeto serão utilizados materiais obtidos através de pesquisa em dados eletrônicos, textos e artigos especializados na área, no período de 2001 a 2019.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O sistema auditivo é um órgão sensível, responsável pela audição e pela manutenção do equilíbrio, capacitando a percepção de variadas frequências de ondas sonoras, indo de 20 à 20.000 Hz. Ocorre uma sequência de transformações de energias até que a captação do som seja percebida e interpretada, passando por energia mecânica, energia hidráulica e por último transformando-se em energia elétrica através dos impulsos nervosos recebidos pelo cérebro (ASSUNÇÃO;

ATHERINO, 2015).

A membrana timpânica transforma vibrações sonoras em mecânicas, onde a mesma se comunicará com martelo, bigorna e estribo, conhecidos como ossículos, funcionando como alavancas, com o aumento das forças das vibrações mecânicas. As energias se transformam de mecânica a hidráulica por meio do estribo, o último ossículo, através da pressão que este exerce sobre a janela oval da cóclea, por conta da propagação do fluido (figura 1). A cóclea que se encontra localizada na porção interna capta as ondas que se dão por meio deste fluido e o envia ao cérebro sinais nervosos na forma de energia elétrica passando a interpreta-la como som. A membrana basilar da cóclea possui milhares de células ciliadas, encaminha os sinais nervosos com frequências que fazem parte do som que será recebido (SERVILIERI, *et al.*, 2005).

Figura 1 - Ouvido Humano

Pavilhão auditivo



Fonte: www.proaudi.com.br/107_perdas_auditivas.fire

4.1 Fármacos Ototóxicos

São drogas capazes de provocar efeitos maléficos reversíveis ou irreversíveis aos pacientes, através de sua ação terapêutica, porém em casos acompanhados os efeitos podem ser benéficos (SERVILIERI *et al.*, 2005).

Pacientes que fazem uso de medicamentos ototóxicos, apresentam como

sintomas comuns de otalgia, zumbidos, ocorrendo de 2% a 36% dos pacientes, podendo ser transitórios ou não. Esses fármacos produzem efeitos prejudiciais ao sistema coclear e/ou vestibular, podendo levar à lesão permanente das células ciliadas da cóclea em 9 a 91% dos pacientes, tendo como resultado a perda neurossensorial irreversível (SERVILIERI *et al.*, 2005; JORNADA, 2009).

Administrar a droga de forma correta é uma forma de diminuir os riscos de ototoxicidade, diante disso cada paciente reage de diferentes formas, além de possuir determinantes para que danos auditivos ocorram com maior facilidade, como idade, susceptibilidade individual, interações com outras drogas ototóxicas, função renal do paciente e a quantidade de doses acumulativas, podendo ocorrer uma perda auditiva rápida ou lenta mediante as drogas medicamentosas (SERVILIERI *et al.*, 2005; REGAZZI *et al.*, 2004).

São consideradas drogas ototóxicas os aminoglicosídeos, sendo uma das classes mais estudadas, por possuir uma ação ligada aos receptores polifosfoinosítídeos, onde se localiza nas membranas das células ciliadas da Corti, da mácula sacular e utricular e das cristas do sistema vestibular. A ototoxicidade pode surgir durante a exposição ou após meses da interrupção do tratamento, podendo progredir, havendo a reversão, em casos de lesão coclear, onde as células ciliadas do órgão de Corti são destruídas, ocorre a perda auditiva irreversível (REGAZZI *et al.*, 2004).

Alguns desinfetantes possuem graus de ototoxicidade, como clorhexidine, benzetônio, benzalcônio, iodo, iodine, iodofórmio e álcoois, sendo eles etanol e propilenoglicol; por serem substâncias que são utilizadas em cirurgias para assepsia, podem então provocar ototoxicidade por ação local. Os medicamentos Practolol e propranolol, são pertencentes ao grupo de betabloqueadores, com referência de alterações cocleares com perda auditiva. Diuréticos de alça, como furosemida, são drogas cocleotóxicas, porém possuem alterações auditivas reversíveis, podendo também potencializar a ação dos aminoglicosídeos. Anti-inflamatórios como salicilatos, podem provocar alterações auditivas, sendo a cocleotoxicidade dos salicilatos reversíveis; antineoplásicos como a cisplatina podem ser ototóxicos, sendo sua lesão reversível ou irreversível; até mesmo os contraceptivos orais podem provocar em alguns casos, perda auditiva uni ou bilateral progressiva e irreversível

(JORNADA 2009; REGAZZI *et al.*, 2004).

Estudos sobre ototoxicidade mostram as alterações que são causadas por fármacos, levando a redução da atividade enzimática superóxido dismutase, catalase, GSH peroxidase, GSH redutase e glutathion peroxidase, que possuem função de proteção celular da oxidação, com a redução dessas enzimas ocorrer a peroxidação lipídica, levando a toxicidade e a destruição das células ciliadas (HIPOLITO; OLIVEIRA, 2005).

4.2 Diuréticos

Diuréticos, podem vir a causar zumbidos e até mesmo perda de audição, como no caso da furosemida e o ácido etacrínico, que provocam ototoxicidade reversível, mas também em alguns casos se encontraram de forma irreversível/permanente. Cerca de 6,4% de pessoas são acometidos pela ototoxicidade, sendo pacientes renais crônicos os mais afetados. Quando infundidos em doses baixas, mostra-se que não há um pico sérico da droga, diminuindo assim o risco de ototoxicidade (SERVILIERI *et al.*, 2005; DIAS, 2015).

135

4.3 Antineoplásicos

Alguns antineoplásicos apresentam ações ototóxicas similares a dos aminoglicosídeos, podendo levar a lesões cocleares reversíveis ou não, como no caso da cisplatina, mostarda nitrogenada e da vincristina, 6-amino nicotinamida misonidazole DL-difluorometilortinina (SERVILIERI *et al.*, 2005).

A ototoxicidade se inicia nas células ciliadas externas da aspira basal da cóclea, logo após afetando a aspira apical. Em casos de uso da cisplatina, foi evidenciado que o efeito ototóxico da mesma é determinado pela quantidade de fármaco que é administrado, tornando assim, doses acumulativas durante o tratamento. Portanto, é essencial monitorá-los realizando ajustes de doses, sem que a efetividade do medicamento seja comprometida, para que danos ao sistema auditivo sejam evitados (EKEBORN *et al.*, 2004; SERVILIERI *et al.*, 2005).

4.4 Agentes Tópicos

São agentes utilizados em cirurgias de orelha média em pacientes com otite média com perfuração da membrana timpânica. A ototoxicidade é gerada pela penetração desses agentes tópicos no canal auditivo externo através de uma perfuração na membrana timpânica, ou após se difundirem da orelha média para a interna. São exemplos de agentes tópicos: propilenoglicol, clorexidina, etanol, povidine iodine, antibacterianos e agentes anti-inflamatórios (ROSALINO 2005).

4.5 Anti-inflamatório não esteroideal (AINE)

A ototoxicidade causada pelos AINE'S são consideradas reversíveis, com perdas auditivas temporárias bilaterais, simétricas, horizontais ou descendentes com incidência de 1 a 3%. Ocorrem distúrbios do tipo vestibulares com mais frequência, tendo como sintomas o zumbido e a perda auditiva temporária, apresentando efeitos metabólicos que se sobressaem ao efeito destrutivo e sendo proporcional a concentração plasmática. Medicamentos anti-inflamatórios envolvidos em casos de ototoxicidade são a indometacina, etodolaco, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ácido mefenâmico e piroxicam (ROSALINO, 2005).

Os salicilatos (aspirina) provocam cocleotoxicidade do tipo reversível, atingindo altas frequências, sendo observado que células ciliadas externa e o suprimento sanguíneo coclear são áreas onde o mesmo afeta (SERVILIERI *et al.*, 2005).

4.6 Antibiótico Aminoglicosídeo

Antibióticos aminoglicosídeos de uma forma geral são considerados ototóxicos, mudando apenas o local que se inicia a lesão uma vez que se acumulam nos fluidos (perilinfã e endolinfã) do ouvido interno, ocorrendo tanto no sistema coclear quanto no sistema vestibular. Além de bloqueio neuromuscular, há relatos também de nefrotoxicidade, por causar lesões nos túbulos contornados proximais renais. Lesões causadas pela toxicidade coclear destes antibióticos ocorrem

inicialmente na espira basal chegando ao ápice, sendo assegurado por apresentar sintoma característico e sugestivo de lesão coclear, conhecido como zumbido (COSTA, 2007; RIBEIRO, 2017).

Existem relações entre antibióticos, como no caso dos fármacos que afetam o sistema coclear, como a neomicina, gentamicina, amicacina e canamicina e aqueles que tem maior propensão a lesionar o sistema vestibular, como é o caso da estreptomicina e diestreptomicina (JACOB *et al.*, 2006).

Quadro 1 – Síntese da classificação de fármacos segundo o tipo de droga e efeito (JACOB *et al.*, 2006).

		EFEITOS TÓXICOS	
Classes	Fármacos	Cócleo tóxico	Vestibulo tóxico
Antibióticos Aminoglicosídeos	Estreptomicina	+	+
	Diestreptomicina	+	+
	Neomicina	+	-
	Gentamicina	+	-
	Amicacina	+	-
	Canamicina	+	-
Outros Antibióticos	Eritromicina	+	-
	Vancomicina	+	+
	Polimixina B	+	-
	Clorafenico	+	-
	Ampicilina	-	+
	Minocilina	-	+
	Capreomicina	+	+
	Colistina	+	-

137

A administração em doses elevadas, o tratamento com mais de duas semanas de duração e concentrações séricas elevadas aumentam o índice de ototoxicidade, assim como insuficiência renal, idade, terapias associadas a outros fármacos ototóxicos, exposição a ruídos, audiograma anormal, febre, desidratação e sepses são riscos em terapias com aminoglicosídeos (ROSALINO, 2005).

Esses efeitos ototóxicos são observados entre 2 a 10% dos pacientes em fase de tratamento, havendo evidências de que o estresse oxidativo tem como consequência a apoptose e necrose das células ciliadas da cóclea e das marginais de estria vasculares do ducto coclear. Havendo exposições contínuas, o dano progredirá para as estruturas adjacentes e para as células ciliadas internas, provocando deficiência auditiva nas frequências utilizadas na fala ou mesmo surdez (RIBEIRO, 2017).

4.7 Outros antibióticos

Antibióticos pertencentes a outras classes também se relacionam com efeitos ototóxicos, dentre eles, apresenta-se a vancomicina, sendo utilizada no tratamento de bactérias Gram-positivas, como estafilococos e enterococos resistentes e também por via oral, no tratamento de colite pseudomembranosa (JORNADA, 2009).

4.8 Fármacos otoprotetores

A produção de radicais livres continuamente no organismo tanto em situações de saúde como de doença, são mecanismos reguladores celulares. Para que não ocorra a produção desses radicais livres, o organismo deve encontrar-se no estado de equilíbrio entre a produção e a eliminação de espécies reativas de oxigênio. O desbalanço redox provocado pelos fármacos ototóxicos, podem ocasionar estresse oxidativo, através de sua interação com outras drogas que apresentam radicais intracelulares, comprometendo as defesas antioxidantes das células, ou reagindo diretamente com biomoléculas, levando ao comprometimento dos mecanismos de reparo do DNA, produção de proteínas e dos fosfolipídios de membrana, produzindo ainda efeitos tóxicos ao sistema auditivo (AQUINO *et al.*, 2008; HIPPOLITO; OLIVEIRA, 2005).

São considerados drogas otoprotetoras aquelas compostas por tióis, compostos sulfarados e quelantes de metais que atuam como carreadores de radicais livres dentro da célula. Medicamentos como tiosulfato de sódio e a D-metionina, apresentam maiores ações protetoras, assim como a fosfomicina,

tiosulfato de sódio, dietilditiocarbamato, L-metionina, L-N-acetil cisteína, salicilato de sódio, que embora sejam conhecidos pela sua ototoxicidade, quando usado em doses de 100mg/kg de forma subcutânea, apresentam esse efeito diminuído, atenuou a ototoxicidade da gentamicina em 80% relacionada à perda de células ciliadas externas cocleares. E o extrato de ginkgo biloba, atuando na redução da peroxidação lipídica e na remoção de radicais livres e ânions superóxidos do meio intracelular (FUKAYA; KANNO,1999).

4.9 Papel do Farmacêutico em relação a Fármacos ototóxicos

Deve ser feito o monitoramento auditivo em pacientes que foram expostos a medicamentos com potenciais ototóxicos, para que a lesão não venha a acontecer, devido à implicações como a limitação do convívio em sociedade, adicionalmente, para que o mesmo possa ter a qualidade de vida preservada após o fim do tratamento.

Durante o processo do uso de medicamentos, o farmacêutico deverá realizar o acompanhamento em primeira instância, além de orientar o paciente sobre o uso desses medicamentos, administrando a melhor dose, sem que o medicamento perca seus efeitos efetivos, afim de minimizar ocorrência de danos auditivos. (PEREIRA; FREITAS, 2008).

Quando não há uma forma para evitar que ocorra danos ao paciente mesmo através do monitoramento, é possível que seja feito a identificação da lesão, para que o paciente possa ser reabilitado através do uso de aparelhos auditivos ou implantes. Mesmo com inúmeros equipamentos para que seja feito o monitoramento, nem sempre é possível a intervenção em caso de perda auditiva, sendo necessário um trabalho multidisciplinar de profissionais da área da saúde para que a problemática seja resolvida (JACOB *et al.*, 2006).

O farmacêutico é um profissional capacitado para avaliar os efeitos adversos das medicações, assim como, suas interações com drogas consideradas ototóxicas. Devem ser realizados exames de audiometria de alta frequência e a pesquisa das emissões otoacústicas para a detecção precoce das lesões auditivas (JACOB *et al.*, 2006; SERVILIERI *et al.*, 2005; HIPPOLITO; OLIVEIRA, 2005).

5 CONCLUSÃO

O estudo pesquisou fármacos que possuem potencial ototóxico, causando assim, problemas relacionados a audição que precisam de acompanhamento profissional, através de exames otológicos e monitoramento sérico da droga que está sendo administrada, sendo um desafio para a equipe multiprofissional. Profissionais especializados devem estar atentos e observar fatores que possam contribuir para o aumento do grau de ototoxicidade e assim tomar atitudes que permitam que os danos ao sistema auditivo sejam minimizados, e neste sentido o farmacêutico tem um papel fundamental no acompanhamento e orientação aos pacientes.

REFERÊNCIAS

AQUINO, Thomaz José Marra de; OLIVEIRA, José Antônio Aparecido de; ROSSATO, Maria. Ototoxicidade e otoproteção em orelhas internas de cobaias utilizando gentamicina e amicacina: aspectos ultra-estruturais e funcionais. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 74, n. 6, nov./dez. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-729920080006000006. Acesso em: 13 ago. 2020.

ASSUNÇÃO, Aída R.M. de; ATHERINO, Ciríaco Cristovão T. Conhecendo o funcionamento do labirinto. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v.14, n.1, out. 2014. Disponível em: http://revista.hupej.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=528. Acesso em: 12 ago. 2020.

BARBOSA, Karina dos Santos; GOMES, Aluiziane Rhaizia Borges; RODRIGUES, Janaína Cândida. Resposta à Triagem Auditiva em Neonatos do Projeto Canguru Usuários de Medicamentos Ototóxicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Pernambuco, v.19, n.1, 2015. Disponível em: <http://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/viewFile/20716/15040>. Acesso em: 07 ago. 2019.

COSTA, Juliana Cunha da. **Análise de prontuários de pacientes oncológicos do CTCRIAC quanto ao monitoramento auditivo**. 2007. 67 f. Monografia de Especialização – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, R.S., 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rcefac/v11n2/v11n2a18.pdf> . Acesso em: 14 jun. 2020

EKBORN A, Hansson J, Ehrsson H, *et al*. High-dose Cisplatin with amifostine: ototoxicity and pharmacokinetics. **Laryngoscope**. v. 114, n. 9, p. 1660-1667, 2004.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15475801/>. Acesso em: 30 maio 2020.

FUKAYA H, Kanno H. Experimental studies of the protective effect of ginkgo biloba extract (GBE) on cisplatin-induced toxicity in rats. **Nippon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho**, v. 102, p. 907-17, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10459293>. Acesso em: 31 jun. 2020.

HYPOLITO, Miguel Angelo; OLIVEIRA, José Antonio de. Ototoxicidade, Otoproteção e Autodefesa das Células Ciliadas da Cóclea. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v.38, jul./dez. 2005. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2005/vol38n3e4/8_ototoxicidade.pdf. Acesso em: 10 ago. 2019.

JACOB, Lilian Cassia Bornia; AGUIAR, Fabrina Pavia; TOMIASI, Aline Aparecida; TSCBOEKE, Samira Natacha; BITENCOURT, Raquel Fava de. Monitoramento Auditivo na Ototoxicidade. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v.72, n.6, nov./dez.2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000600017. Acesso em: 25 ago. 2019.

JORNADA, Amalia Laci Moura. **Alterações auditivas em recém nascidos prematuros expostos a antibióticos ototóxicos**. 2009. 84 f. Dissertação de Mestrado – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, R.S., 2009. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/1315/1/409362.pdf> . Acesso em: 22 abr. 2020.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de ciência farmacêuticas**. São Paulo, v. 44, out./dez. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s151693322008000400006&script=sci_arttext&lng=pt . Acesso em: 25 jul. 2020.

REGAZZI, Rogério Dias; SERVILIERI, Kerly Maire; FREITAS, Everton Quintino; BASTOS, Diogo Kenupp; SARTORELLI, Elza Maria. Ruído Ambiental e Substâncias Ototóxicas Nexo Causal do PAIR. **Rede Paranaense de Metrologia e Ensaio**, Foz do Iguaçu, nov.2004. Disponível em: https://www.ipen.br/biblioteca/cd/metrosul/2004/anais/MetrosullV_4217.PDF. Acesso em: 22 abr. 2020.

RIBEIRO, Alexandra Manuela Ferreira. **Farmacologia dos Antibióticos Aminoglicosídeos**. 2017. Tese de Mestrado - Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Porto, 2017. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/6570/1/PPG_31032.pdf . Acesso em: 15 jun. 2020.

ROSALINO, Maria Cláudia Valente. **Perda auditiva e tonturas em idosos: Medicamentos e outros fatores associados**. 2005. 148 f. Tese de Doutorado – Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, R.J.,2005. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4432>. Acesso em:

05 jun. 2020.

SERVILIERI, Kerly Maire; REGAZZI, Rogério Dias; SARTIRELLI, Elza Maria; Minari, Aruane Bocolli; SARTIRELLI; Edenir; LIMA, Leonardo Bernardes; BASTOS, Sônia Regina Valentim Santos; COSTA, Valter; YONEZARI, Cristiane. **Relação de Medicamentos Ototóxicos e Atividades Laborais**. Faculdades Integradas São Camilo, São Paulo, v.11: p.80-89, 2005. Disponível em: <https://saocamilosp.br/cadernos/cadernodetalhes/36>. Acesso em: 15 jul. 2020

VALEJJO, Juan C; OLIVEIRA, Jose A.A de; Silva, Mercedes N.; CARNEIRO, João J.; ROCHA, Luiz S.O; FIGUEIREDO, Jose F C.; CHIOSHI, Maria F V. Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 67, n.6, nov. 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992001000600014. Acesso em: 25 ago. 2019.

VIEIRA, Gislene Inoue; MENDES, Beatriz de Castro Andrade; ZUPELARI, Marina Morettin; PEREIRA, Isabel Maria Teixeira Bicudo. Saúde Auditiva no Brasil: Análise Quantitativa do Período de Vigência da Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva. **Revista Distúrbios da Comunicação**, São Paulo, v.27, n.1, mar. 2015. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/23915>. Acesso em: 13 ago. 2019.