

# Efeitos da melatonina no sistema auditivo: revisão de literatura

## Effects of melatonin on the hearing system: literature review

**Daniela Ferro**

Universidade de Passo Fundo, Curso de Fonoaudiologia, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. \*Autor para correspondência. E-mail: daniferro.fono@gmail.com

**Resumo:** INTRODUÇÃO: A melatonina, reconhecida por sua influência na regulação do sono, desperta crescente interesse devido às suas propriedades antioxidantes. Embora ainda em estudo, sugere-se que essa substância possa desempenhar um papel benéfico na prevenção da perda auditiva. REVISÃO: Realizou-se uma busca nas bases de dados BIREME, PUBMED E SCIELO por meio da combinação dos termos: melatonina, audição, zumbido, presbiacusia, ototoxicidade, e seus respectivos termos em inglês. DISCUSSÃO: A partir das pesquisas nas bases de dados foram recuperados 272 artigos, dos quais foram selecionados, por meio dos critérios de exclusão, 17 artigos que abordavam o tema proposto. CONSIDERAÇÕES FINAIS: Verificou-se por meio dessa revisão que a melatonina pode auxiliar na prevenção das perdas auditivas causadas pelo estresse oxidativo, devido sua capacidade de eliminação de radicais livres gerados na cóclea.

**Palavras-chave:** Audição, Estresse Oxidativo, Melatonina, Ototoxicidade, Perda Auditiva Neurosensorial, Zumbido.

**Abstract:** INTRODUCTION: Melatonin, recognized for its influence on sleep regulation, is attracting increasing interest due to its antioxidant properties. Although still under study, it is suggested that this substance may play a beneficial role in preventing hearing loss. REVIEW: A search was carried out in the BIREME, PUBMED AND SCIELO databases by combining the terms: melatonin, hearing, tinnitus, presbycusis, ototoxicity, and their respective terms in English. DISCUSSION: From searches in the databases, 272 articles were retrieved, from which 17 articles that addressed the proposed topic were selected using the exclusion criteria. FINAL REMARKS: It was verified through this review that melatonin can help prevent hearing loss caused by oxidative stress, due to its ability to eliminate free radicals generated in the cochlea.

**Keywords:** Hearing, Oxidative Stress, Melatonin, Ototoxicity, Hearing Loss, Sensorineural, Tinnitus.

## Introdução

A melatonina é um hormônio natural, conhecida por ser reguladora dos ritmos circadianos e do sono. É produzida e secretada principalmente pela glândula pineal, localizada na parte central do cérebro, mas ocorre também em outras áreas do corpo em menor quantidade (Araujo et al., 2019; Takumida & Anniko, 2019). Após sua produção, não fica armazenada e é diretamente liberada na circulação sanguínea, distribuindo-se pelos tecidos do corpo (Araujo et al., 2019; Santos, 2019).

A regulação da síntese de melatonina está relacionada com a ausência de luz ambiental (Santos, 2019), sendo sua maior produção durante o período noturno (Neto, 2008; Araujo et al., 2019). Assim, a presença de luz é capaz de bloquear a secreção de melatonina, pois inibe a função da glândula pineal (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

Estudos mais recentes apontam que a melatonina apresenta outras funções no organismo, como a ação antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, antienvhecimento e na eliminação de radicais livres (Araujo et al., 2019; Santos, 2019). Isso ocorre devido às características da melatonina e sua capacidade de atravessar facilmente as membranas celulares e outras barreiras fisiológicas (Ye et al., 2009; Santos, 2019).

Existem evidências de que a melatonina desempenha um papel importante na fisiologia do ouvido interno, sendo responsável pela eliminação de radicais livres gerados pela cóclea. No entanto, os níveis de melatonina na cóclea seguem o ritmo circadiano, com níveis mais elevados durante a noite (Stefanescu et al., 2018; Takumida & Anniko, 2019).

Ao longo do processo de envelhecimento ocorre uma redução na produção desse hormônio (Araujo et al., 2019; Santos, 2019), e ao mesmo tempo aumentam as condições clínicas relacionadas ao estresse oxidativo celular, como alterações otológicas por ototoxicidade, presbiacusia, zumbido e perda auditiva induzida por ruído (Lasisi & Fehintola, 2011; Araujo et al., 2019).

O sistema auditivo é constituído por uma parte periférica, composta pela orelha externa, orelha média, orelha interna e nervo vestibulococlear. E uma parte central, composta pelas vias auditivas do tronco encefálico e áreas corticais. Dessa forma, a via auditiva inicia no pavilhão auricular, estrutura que auxilia na captação dos sons, e percorre por outras estruturas como o meato acústico externo, membrana timpânica, cadeia ossicular, cóclea e nervo auditivo, até chegar ao córtex auditivo, onde ocorre o processamento do som. Assim, qualquer alteração anatômica ou funcional desse sistema afetará o adequado funcionamento auditivo (Boéchat et al., 2015).

A perda auditiva pode ocorrer em qualquer faixa etária, afetando a comunicação e apresentando um grande impacto na qualidade de vida do indivíduo. Existem muitas causas para a perda auditiva, incluindo a exposição à ruídos, drogas ototóxicas, otites, otosclerose, mutações genéticas, envelhecimento, infecções ou doenças pré, peri ou pós-natais, entre outras (Kurabi et al., 2017).

As perdas auditivas são classificadas quanto a seu tipo, condutiva, neurossensorial ou mista, e quanto ao seu grau, variando de leve a profundo (Santos & Russo, 2011). Alguns tipos de perda possuem reversão através de tratamentos medicamentosos ou cirúrgicos, enquanto que outras, como as neurossensoriais, são irreversíveis. Diversos estudos relacionam determinadas perdas auditivas com a presença de radicais livres. Por isso nos últimos anos têm-se buscado meios para prevenir as perdas auditivas neurossensoriais devido seu fator irreversível e de maior comprometimento da comunicação.

Os radicais livres são átomos ou moléculas instáveis e altamente reativas por possuir um número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. Assim, apresentam uma grande capacidade de se combinar à diversas moléculas. São produzidos pelas células devido ao processo de queima de oxigênio necessário para converter nutrientes em energia. Em proporções adequadas possibilitam a geração de energia, a fertilização de óvulos e a defesa de infecções. No entanto, os radicais livres geram danos dentro das células após reagirem com outros constituintes, como o DNA, proteínas, lipídeos de membrana, receptores de superfície celular, afetando diversos processos intracelulares. Dessa forma, quando ocorre um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os antioxidantes, desencadeia-se o estresse oxidativo que leva à morte celular (Barbosa et al., 2010; Kurabi et al., 2017).

A geração de radicais livres foi observada na cóclea após exposição a altos níveis de ruído e na exposição das células ciliadas às drogas ototóxicas. Além disso, os radicais livres foram detectados dentro das células ciliadas muito antes de quaisquer sinais morfológicos, persistindo na cóclea até 10 dias após a exposição do ruído, espalhando-se a partir da base até o ápice, com lesão coclear progressiva (Kurabi et al., 2017).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura acerca dos possíveis efeitos antioxidantes da melatonina no sistema auditivo.

## Revisão

A pesquisa foi realizada através da seleção de artigos das bases de dados BIREME, PUBMED E SCIELO por meio da combinação dos termos: melatonina, audição, zumbido, presbiacusia, ototoxicidade, e seus respectivos termos em inglês. Foram considerados todos os estudos em português e em inglês relacionados ao tema, independente da data de publicação.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos correlacionando a melatonina com o sistema auditivo, estudos originais envolvendo seres humanos, estudos originais com cobaias e relatos de casos. E os critérios de exclusão foram artigos que não tratavam da relação entre melatonina e sistema auditivo, revisões de literatura e trabalhos duplicados.

A partir das pesquisas nas bases de dados foram obtidos 272 artigos, sendo 71 artigos sobre melatonina e audição, 47 artigos sobre melatonina e zumbido, 11 artigos sobre melatonina e presbiacusia e 18 artigos sobre melatonina e ototoxicidade da base de dados BIREME. Enquanto que na base de dados PUBMED foram 67 artigos sobre melatonina e audição, 29 artigos sobre melatonina e zumbido, 10 artigos sobre melatonina e presbiacusia e 18 artigos sobre melatonina e ototoxicidade. Na base de dados SCIELO somente um artigo sobre melatonina e audição. Após a remoção de 173 artigos duplicados e seis revisões de literatura, iniciou-se o processo de leitura de títulos e resumos, sendo que destes foram excluídos 76 artigos que não se enquadraram no tema do presente estudo.

A partir da aplicação dos critérios de busca foram selecionados 17 artigos, sendo que destes apenas dois tratavam da relação da melatonina com a presbiacusia. Enquanto que cinco estudos relacionaram a melatonina com a redução da percepção do zumbido. Dois estudos relacionaram o uso da melatonina de forma preventiva à PAINPSE (Perda Auditiva Induzida por Níveis de Pressão Sonora Elevados). Seis estudos relacionaram a melatonina como o agente otoprotetor para medicamentos ototóxicos. E dois estudos relacionaram o uso de melatonina para proteger das agressões ocasionadas pela radiação.

### Melatonina e audição

A melatonina é um antioxidante eliminador de radicais livres que apresenta efeitos protetores à danos no ouvido interno. Alguns estudos realizados com cobaias evidenciaram que a melatonina está presente em todo o ouvido interno, principalmente em períodos de escuridão, onde os níveis de melatonina são mais elevados. Além disso, foram detectados receptores de melatonina na estria vascular, no órgão de Corti, nas células ciliadas externas e internas. O funcionamento da melatonina no ouvido interno necessita de mais estudos, porém existe a possibilidade de que a melatonina tenha um papel importante na modulação das sinapses aferentes das células ciliadas cocleares (Biesalski, 1988; Lopez-Gonzalez et al., 1997; Takumida & Anniko, 2019).

De acordo com um estudo realizado para investigar os pacientes que tiveram perda auditiva neurossensorial súbita idiopática, observou-se que os níveis de melatonina no sangue eram significativamente menores que os do grupo de pacientes saudáveis assintomáticos. Além disso, quanto maior a perda auditiva, menores foram os níveis de melatonina detectados no sangue. Sendo assim, a perda neurossensorial súbita idiopática poderia ser o resultado de um estresse oxidativo dentro da cóclea e estar relacionada ao baixo nível de melatonina (Baki et al., 2020).

#### Melatonina e presbiacusia

A presbiacusia é caracterizada por alteração na acuidade auditiva devido ao processo de envelhecimento. Dessa forma, é caracterizada por perda auditiva neurossensorial bilateral, simétrica e com configuração descendente, comprometendo inicialmente as frequências altas e a discriminação da fala (Costa-Guarisco et al., 2017; Labanca et al., 2017; Serra et al., 2020). Apresenta uma evolução lenta, progressiva e silenciosa, afetando diretamente a qualidade de vida da pessoa idosa. Assim, ocorre um comprometimento na comunicação, gerando isolamento social, sintomas depressivos e um risco maior para o declínio cognitivo (Costa-Guarisco et al., 2017)

Muitos problemas clínicos dos idosos estão relacionados ao envelhecimento do sistema nervoso, como o declínio cognitivo, da memória, problemas relacionados ao trato gastrointestinal, déficits motores, perda da acuidade visual e auditiva. Ainda que existam diversas teorias para o envelhecimento, a mais convincente é de que o mesmo ocorre pela presença de radicais livres e estresse oxidativo das células do organismo (Sarлак et al., 2013).

A produção de melatonina diminui com o avançar da idade, causando distúrbios do sono e mudanças hormonais em idosos (Sarлак et al., 2013). Além disso, as alterações auditivas como a presbiacusia vem sendo relacionadas ao estresse oxidativo celular, onde ocorre a morte das células ciliadas cocleares (Lasisi & Fehintola, 2011; Serra et al., 2020). Dessa forma, a melatonina com seu alto potencial antioxidante ajudaria a prevenir ou retardar essas disfunções (Serra et al., 2020).

### Melatonina e zumbido

O zumbido é a percepção de qualquer som na ausência de um estímulo acústico externo (Lopez-Gonzales et al., 2007; Ferrari et al., 2014; Abtahi et al., 2017). É um sintoma decorrente de um distúrbio no organismo, e não uma doença (Lopez-Gonzales et al., 2007). Na maioria das vezes está associado à perda auditiva, porém pode ocorrer em indivíduos com audição normal, como resultado de alterações metabólicas, somáticas, musculares, entre outras (Ferrari et al., 2014; Abtahi et al., 2017).

Nos últimos anos, diversos tratamentos foram propostos para a diminuição do zumbido, de acordo com o possível fator causador. Os tratamentos incluem medicamentos, cirurgias, aconselhamentos, terapias cognitivo-comportamentais, terapias sonoras, entre outros. Muitos pacientes com queixa de zumbido apresentam mais de um fator causador, necessitando de diferentes exames e avaliações para a definição do tratamento (Ferrari et al., 2014).

Alguns estudos buscaram verificar os possíveis efeitos da melatonina para a diminuição do zumbido, e conseguiram obter resultados positivos em diversos casos a partir desse método de tratamento (Rosenberg et

al. 1998; Lopez-Gonzales et al., 2007; Hurtuk et al. 2011; Abtahi et al., 2017; Stefanescu et al., 2018). Assim, as propriedades antioxidantes e eliminadoras de radicais livres da melatonina contribuíram na supressão do zumbido nestes pacientes.

### **Melatonina e Perda Auditiva Induzida por Níveis de Pressão Sonora Elevados (PAINPSE)**

A PAINPSE é um problema que acomete principalmente trabalhadores expostos a níveis elevados de pressão sonora. Além disso, é a segunda doença ocupacional mais prevalente no mundo (Samelli et al., 2021). É caracterizada por perda auditiva neurosensorial bilateral, geralmente simétrica, acometendo inicialmente as frequências de 3.000, 4.000 e 6.000Hz, progredindo para outras frequências pela continuidade de exposição ao ruído. No entanto, quando o indivíduo é retirado dessa exposição ocorre a estabilização da perda auditiva instalada (Santos & Russo, 2011).

A exposição a ruídos ou sons intensos pode resultar em mudança de limiar temporária ou permanente. Sendo que a principal causa da PAINPSE é o dano às células ciliadas da cóclea e nas sinapses das mesmas. Embora os danos às células ciliadas sejam complexos, eles incluem o acúmulo de radicais livres que levam à morte celular (Kurabi et al., 2017).

Segundo estudos realizados com cobaias, durante a exposição a ruídos de alta intensidade ocorre a vasoconstrição no sistema vascular da cóclea, gerando uma diminuição da microcirculação sanguínea, podendo levar à perda auditiva temporária ou permanente (Hawkins & Joseph, 1971; Nakai & Masutani, 1998;). No entanto, em estudos mais recentes os radicais livres também foram aceitos como uma das causas para a perda auditiva induzida por ruído (Karlidag et al., 2002). Há evidências de que o ruído causa desequilíbrio bioquímico, gerando acúmulo de radicais livres que induzem danos e morte das células no órgão de Corti, na estria vascular e no gânglio espiral (Alvarado et al., 2020). Dessa forma, a melatonina com sua característica antioxidante poderia auxiliar também na prevenção da PAINPSE.

### **Melatonina e medicamentos ototóxicos**

A ototoxicidade é uma afecção provocada por substâncias nocivas à orelha interna e pode afetar tanto o sistema coclear quanto o sistema vestibular. Existe uma grande variedade de medicamentos ototóxicos, sendo que os mais utilizados são os antibióticos aminoglicosídeos, salicilatos, quinino, agentes antineoplásicos e diuréticos de alça (Santos & Russo, 2011).

O padrão audiológico é caracterizado por perda auditiva neurosensorial bilateral temporária ou permanente, atingindo principalmente as frequências altas. Além disso, alguns fatores podem influenciar na gravidade da perda auditiva, como o nível de concentração da substância na corrente sanguínea, a função renal, a idade do indivíduo, a existência de perda auditiva prévia e o uso de agentes ototóxicos anteriormente (Santos & Russo, 2011).

Alguns estudos realizados com cobaias buscaram verificar se o uso de melatonina juntamente com a administração de agentes ototóxicos poderia contribuir para a proteção do sistema auditivo e encontraram resultados positivos para alguns agentes e negativos para outros. Dessa forma, a melatonina possivelmente poderá ser utilizada como um agente otoprotetor, porém ainda necessita de mais estudos para verificar seus efeitos juntamente com esses medicamentos, bem como a dose adequada.

### **Melatonina e radiação**

A radioterapia é o tratamento comumente utilizado nos casos de câncer de cabeça e pescoço, e tumores cerebrais. Devido à complexidade anatômica da região de cabeça e pescoço, outras estruturas que não deveriam receber o tratamento são atingidas pela radiação. Dessa forma, algumas dessas estruturas podem receber doses até maiores que o próprio tumor, implicando danos conforme o grau de sensibilidade (Magalhães et al., 2012).

A perda auditiva adquirida através do tratamento de radioterapia pode ser entendida como uma lesão oxidativa na cóclea, e é caracterizada por alteração neurosensorial, bilateral, irreversível que atinge as altas frequências (Karaer et al., 2015). Esses radicais livres produzidos pela irradiação são um importante fator causador de danos ao ouvido interno, assim uma forma de proteger a cóclea dos efeitos da radiação é reduzindo o excesso de radicais livres (Chen et al., 2021).

Dois estudos realizados com cobaias buscaram verificar se a melatonina poderia reduzir os danos causados pela exposição à radiação e apresentaram resultados positivos (Karaer et al., 2015; Chen et al., 2021). Esses

estudos demonstram a necessidade de mais pesquisas nessa área a fim de verificar a possibilidade do uso de suplementos de melatonina em pacientes com câncer tratados através da radioterapia.

## Discussão

No processo de envelhecimento ocorre a morte de células ciliadas cocleares em resposta ao estresse oxidativo (Serra et al., 2020). Dessa forma, um estudo realizado com 126 idosos saudáveis, buscou analisar os níveis de melatonina presentes em uma amostra de sangue e compará-los com os resultados audiométricos. Os resultados mostraram que o aumento da idade teve associação com a diminuição dos níveis de melatonina no sangue, e que baixos níveis plasmáticos de melatonina estão associados de forma significativa à perda auditiva nas frequências mais altas (3.000 a 8.000 Hz) nos idosos com presbiacusia (Lasisi & Fehintola; 2011). No entanto, neste estudo somente uma amostra de sangue foi coletada, sendo que mais amostras em diferentes horários permitiriam uma análise mais adequada, levando em consideração que o nível de melatonina varia durante o dia e é secretada durante o período noturno.

Em estudo realizado com cobaias, buscou-se verificar os resultados das EOAPD durante o processo de envelhecimento, com e sem o uso de melatonina. A avaliação com EOAPD foi realizada do 2º ao 10º mês de vida, levando em consideração que em torno do décimo mês de vida as cobaias encontram-se em processo de envelhecimento. Dessa forma, observou-se diminuição dos valores de amplitude e sinal-ruído em ambos os grupos ao longo do tempo, e uma diferenciação significativa pôde ser observada no 10º mês de vida, onde o grupo que recebia 10mg/Kg/dia de melatonina manteve-se com valores de EOAPD superiores ao grupo controle em todas as frequências testadas (6.000, 8.000, 10.000 e 12.000Hz) (Serra et al., 2020). Assim, a pesquisa sugere que o uso de melatonina poderia retardar o aparecimento da presbiacusia, porém ainda não é possível afirmar que o uso contínuo desse antioxidante seria capaz de prevenir essa perda auditiva.

Alguns estudos buscaram verificar os possíveis efeitos da melatonina para a diminuição do zumbido e conseguiram obter resultados positivos (Rosenberg et al., 1998; Lopez-Gonzales et al., 2007; Hurtuk et al., 2011; Ferrari et al., 2014; Abtahi et al., 2017). Em um estudo, realizado com 61 pacientes, 57% apresentaram melhora com o uso de melatonina. Além disso, os indivíduos com queixa de zumbido bilateral, com exposição ao ruído, sem tratamento prévio para zumbido, sem depressão ou ansiedade foram mais propensos a apresentar melhorias (Lopez-Gonzales et al., 2007). Em outros estudos buscaram verificar a eficiência da melatonina associada a diferentes compostos químicos, evidenciando que a melatonina juntamente com a sulodexina (Ferrari et al., 2014) ou com a sulpirida (Lopez-Gonzales et al., 2007) apresentaram melhores resultados. Já em um estudo comparando o uso de melatonina e sertralina, verificou-se que os dois foram eficazes na diminuição do zumbido, mas no uso da melatonina os resultados foram maiores (Abtahi et al., 2017). Em relação à dose, foram utilizados 3 mg/ dia de melatonina em todos os estudos, e o tempo de utilização do antioxidante variou de um mês a três meses conforme o estudo.

De acordo com um estudo realizado com cobaias, foram observados os efeitos da melatonina e da melatonina associada à metilprednisolona nos casos de PAINPSE. Neste estudo, a melatonina desempenhou um papel eficaz na prevenção de danos cocleares e seu uso associado à metilprednisolona não potencializou os efeitos (Karlidag et al., 2002). Enquanto que em outro estudo foram comparados três compostos isoladamente: a dexametasona, a melatonina e o tacrolimus como agentes otoprotetores à PAINPSE. Neste estudo a dexametasona não protegeu as células ciliadas dos danos induzidos pelo ruído, enquanto que a melatonina e o tacrolimus apresentaram um potencial otoprotetor (Bas et al., 2009).

Nos estudos que buscavam analisar os efeitos da melatonina como agente otoprotetor para medicamentos ototóxicos em cobaias, verificou-se que a melatonina pode contribuir na prevenção de danos auditivos causados pela cisplatina, gentamicina e tobramicina, sem reduzir os efeitos dos agentes (Lopez-Gonzales et al., 2000; Ye et al., 2009; Bas et al., 2012; Demir et al., 2015; Araujo et al., 2019). No entanto, no estudo realizado com amicacina, observou-se que a dose baixa (0,4 mg/kg por dia) de melatonina apresentou um papel protetor, enquanto que altas doses (4mg/kg por dia) aumentam e aceleram a ototoxicidade (Erdem et al., 2005). Esse fato estaria associado aos efeitos vasculares da melatonina, onde a mesma apresenta vasoconstrição e vasodilatação dependendo da dose utilizada.

Em relação aos estudos com cobaias que buscaram verificar a exposição à radiação e o uso de melatonina, tanto o grupo que recebeu melatonina e depois radioterapia, quanto o grupo que fez radioterapia e depois recebeu melatonina obtiveram respostas maiores, das EOAPD em 4000 e 6000Hz, que as do grupo de radioterapia que não receberam melatonina. No entanto, os resultados foram significativamente melhores no grupo que recebeu melatonina após a radiação. O exame histológico no grupo que recebeu somente radiação

mostrou diversas alterações nas estruturas da cóclea e perda de células ciliadas internas e externas. E nos grupos que receberam a melatonina, as alterações foram acentuadamente reduzidas (Karaer et al., 2015).

Um estudo mais recente também buscou verificar os efeitos da radiação e do uso da melatonina, 5mg/kg e 50mg/kg, em cobaias, por meio das EOAPDs e PEATE (Chen et al., 2021). No terceiro e no sétimo dia após radiação, as cobaias foram decapitadas e os ossos temporais foram removidos para a avaliação histológica. No terceiro dia, os limiares eletrofisiológicos aumentaram significativamente após a radioterapia. No entanto, os grupos que receberam melatonina tiveram menos alterações. As latências das ondas não foram significativamente diferentes entre os grupos. No sétimo dia pós radiação, houve um aumento da latência da onda I em todos os grupos e os limiares eletrofisiológicos permaneceram altos, porém o grupo que recebeu 50mg/kg melatonina foi significativamente menor que os demais grupos. Em relação às EOAPDs foram observadas diminuições das amplitudes de 6 a 12kHz. No sétimo dia as amplitudes das frequências de 10,11 e 12 kHz foram significativamente maiores no grupo que recebeu radiação e melatonina 50mg/kg.

Na avaliação histológica observou-se que no terceiro dia de radiação as células do ouvido pareciam normais em todos os grupos, porém no grupo de radioterapia os citoplasmas das células ciliadas externas estavam com um leve edema. No sétimo dia a membrana basilar da cóclea estava distorcida e rompida neste grupo. Os danos às células do ouvido interno foram significativamente reduzidos no grupo que recebeu radiação e melatonina 50mg/kg (Chen et al., 2021). No tratamento radioterápico, o grau de perda auditiva está diretamente relacionado com a dosagem, o modo e a duração desse tratamento. Dessa forma, faz-se necessário mais estudos para que futuramente o suplemento de melatonina possa minimizar os prejuízos auditivos causados pela radiação.

## Considerações finais

O uso da melatonina para a prevenção das perdas auditivas, causadas por estresse oxidativo, mostrou resultados positivos em diferentes pesquisas. Além disso, a melatonina apresenta baixo custo e não reage com outras substâncias, tornando-a um antioxidante seguro para a utilização. No entanto, a maior parte dos estudos ainda foram experimentais, com cobaias, e necessitam de mais pesquisas para documentar as ações da melatonina no sistema auditivo e esclarecer esses mecanismos de proteção. Pesquisas a longo prazo também são relevantes para observar se os efeitos da melatonina podem prevenir ou retardar o aparecimento da presbiacusia.

## Referências

- Abtahi, S.H., Hashemi, S. M., Mahmoodi, M. & Nilforoush, M. H. 2017. Comparison of melatonin and sertraline therapies on tinnitus: A randomized clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine*, 8.
- Alvarado, J. C., Fuentes-Santamaría, V. & Juiz, J. M. 2020. Antioxidants and vasodilators for the treatment of noise-induced hearing loss: are they really effective?. *Frontiers in cellular neuroscience*, 226.
- Alves, R. S. C., Cipolla-Neto, J., Navarro, J. M. & Okay, Y. 1998. A melatonina e o sono em crianças. *Pediatrics*, 20, 99-105.
- Amaral, F. G. D. & Cipolla-Neto, J. 2018. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62, 472-479.
- Araujo, J. G., Serra, L. S. M., Lauand, L., Kückelhaus, S. A. S. & Sampaio, A. L. L. 2019. Protective effect of melatonin on cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Anticancer Research*, 39(5), 2453-2458.
- Baki, A., Özer, Ö. F., Yildiz, M. & Köktaşoğlu, F. 2020. Serum Melatonin Levels in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Bezmialem Science*, 8.
- Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R.D.C.G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R. & Bressan, J. 2010. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de nutrição*, 23, 629-643.
- Bas, E., Martinez-Soriano, F., Láinez, J. M. & Marco, J. 2009. An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss. *Acta oto-laryngologica*, 129, 385-389.

- Bas, E., Van De Water, T. R., Gupta, C., Dinh, J., Vu, L., Martínez- Soriano, F. ... & Marco, J. 2012. Efficacy of three drugs for protecting against gentamicin- induced hair cell and hearing losses. *British journal of pharmacology*, 166, 1888-1904.
- Biesalski, H. K., Welker, H. A., Thalmann, R. & Vollrath, L. 1988. Melatonin and other serotonin derivatives in the guinea pig membranous cochlea. *Neuroscience letters*, 91, 41-46.
- Boéchat, E. M., de Lemos Menezes, P., & do Couto, C. M. 2015. *Tratado de audiologia* (2. ed.). Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.
- Chen, T., Luo, Y., Li, Q., Yang, C., Yuan, Y., Peng, J. ... & Zhang, W. 2021. Melatonin reduces radiation damage in inner ear. *Journal of Radiation Research*, 62, 217-225.
- Costa-Guarisco, L. P., Dalpubel, D., Labanca, L. & Chagas, M. H. N. 2017. Percepção da perda auditiva: utilização da escala subjetiva de faces para triagem auditiva em idosos. *Ciência & saúde coletiva*, 22, 3579-3588.
- Demir, M. G., Altıntoprak, N., Aydın, S., Kösemihal, E. & Başak, K. 2015. Effect of transtympanic injection of melatonin on cisplatin-induced ototoxicity. *Journal of International Advanced Otolaryngology*, 11(3).
- Erdem, T., Ozturan, O., Iraz, M., Miman, M. C. & Olmez, E. 2005. Dose-dependent dual effect of melatonin on ototoxicity induced by amikacin in adult rats. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 262, 314-321.
- Ferrari, G., Agnese, A., Cavallero, A., Delehay, E., Rocchetti, O., Rossi, W. & Tombolini, A. 2014. Medical and surgical treatments for tinnitus: the efficacy of combined treatment with sulodexide and melatonin. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 59,1, 1-9.
- Hawkins Jr, J. E. 1971. The role of vasoconstriction in noise-induced hearing loss. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 80(6), 903-913.
- Hurtuk, A., Dome, C., Holloman, C. H., Wolfe, K., Welling, D. B., Dodson, E. E. & Jacob, A. 2011. Melatonin: can it stop the ringing?. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 120(7), 433-440.
- Karaer, I., Simsek, G., Gul, M., Bahar, L., Gürocak, S., Parlakpınar, H. & Nuransoy, A. 2015. Melatonin protects inner ear against radiation damage in rats. *The Laryngoscope*, 125(10), E345-E349.
- Karlidağ, T., Yalçın, Ş., Öztürk, A., Üstündağ, B., Gök, Ü., Kaygusuz, I. & Susaman, N. 2002. The role of free oxygen radicals in noise induced hearing loss: effects of melatonin and methylprednisolone. *Auris Nasus Larynx*, 29(2), 147-152.
- Kurabi, A., Keithley, E. M., Housley, G. D., Ryan, A. F. & Wong, A. C. Y. 2017. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hearing research*, 349, 129-137.
- Labanca, L., Guimarães, F. S., Costa-Guarisco, L. P., Couto, E. D. A. B. & Gonçalves, D. U. 2017. Triagem auditiva em idosos: avaliação da acurácia e reprodutibilidade do teste do sussurro. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22, 3589-3598.
- Lasisi, A. O. & Fehintola, F. A. 2011. Correlation between plasma levels of radical scavengers and hearing threshold among elderly subjects with age-related hearing loss. *Acta oto-laryngologica*, 131, 1160-1164.
- Lopez-Gonzalez, M. A., Guerrero, J. M. & Delgado, F. 1997. Presence of the pineal hormone melatonin in rat cochlea: its variations with lighting conditions. *Neuroscience letters*, 238, 81-83.
- Lopez- Gonzalez, M. A., Guerrero, J. M., Rojas, F. & Delgado, F. 2000. Ototoxicity caused by cisplatin is ameliorated by melatonin and other antioxidants. *Journal of pineal research*, 28(2), 73-80.
- Lopez- Gonzalez, M. A., Guerrero, J. M., Torronteras, R., Osuna, C. & Delgado, F. 2000. Ototoxicity caused by aminoglycosides is ameliorated by melatonin without interfering with the antibiotic capacity of the drugs. *Journal of pineal research*, 28, 26-33.
- Lopez-Gonzalez, M. A., Santiago, A. M. & Esteban-Ortega, F. 2007. Sulpiride and melatonin decrease tinnitus perception modulating the auditolimbic dopaminergic pathway. *Journal of Otolaryngology*, 36(4).

- Magalhães, F., Ribeiro, D., Tomé, D., Quelhas, H., Lobão, M. & Pereira, H. 2012. Efeitos Auditivos em Doentes com Tumores de Cabeça e Pescoço e Tumores Cerebrais sujeitos a Radioterapia e Terapia Combinada. *Arquivos de Medicina*, 26, 141-144.
- Nakai, Y. & Masutani, H. 1988. Noise-induced vasoconstriction in the cochlea. *Acta Oto-Laryngologica*, 105(sup447), 23-27.
- Neto, J. A. S. & Castro, B. F. D. 2008. Melatonina, ritmos biológicos e sono-uma revisão da literatura. *Rev Bras Neurol*, 44, 5-11.
- Neto, J. A. S. & Scaldaferrri, P. M. 2005. Melatonina e câncer-revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51, 49-58.
- Pacheco, M. B., de Oliveira, M. S., Rodrigues, L. B. & Paixão, K. 2013. *Propriedades da melatonina como fator de neuroproteção em doenças neurodegenerativas*. In Safety, health and environment world congress.
- Rosenberg, S. I., Silverstein, H., Rowan, P. T. & Olds, M. J. 1998. Effect of melatonin on tinnitus. *The Laryngoscope*, 108(3), 305-310.
- Samelli, A. G., Matas, C. G., Gomes, R. F. & Morata, T. C. 2021. *Revisão sistemática de intervenções para prevenção da perda auditiva induzida por ruído ocupacional-uma atualização*. In CoDAS. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia.
- Santos, T.M.M. & Russo, I.C.P. 2011. *Prática da Audiologia Clínica* (8a ed.). São Paulo, SP: Cortez.
- Sarlak, G., Jenwitheesuk, A., Chetsawang, B. & Govitrapong, P. 2013. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *Journal of pharmacological sciences*, 123, 9-24.
- Serra, L. S. M., Araújo, J. G. D., Vieira, A. L. S., Silva, E. M. D., Andrade, R. R. D., Kückelhaus, S. A. S. & Sampaio, A. L. L. 2020. Role of melatonin in prevention of age-related hearing loss. *PLoS One*, 15(2), e0228943.
- Stefanescu, D. C., Hainarosie, R., Zainea, V. & Jecan, R. C. 2018. The Role of Melatonin in the Management of Patients with Tinnitus. *Revista de chimie*, 69(5), 1156-1159.
- Takumida, M. & Anniko, M. 2019. Localization of melatonin and its receptors (melatonin 1a and 1b receptors) in the mouse inner ear. *Acta Oto-Laryngologica*, 139(11), 948-952.
- Ye, L. F., Tao, Z. Z., Hua, Q. Q., Xiao, B. K., Zhou, X. H., Li, J. & Yuan, Y. L. 2009. Protective effect of melatonin against gentamicin ototoxicity. *The Journal of Laryngology & Otology*, 123(6), 598-602.

**Como citar:** Ferro, D. Efeitos da melatonina no sistema auditivo: revisão de literatura. *Pubsaúde*, 17, a505. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude17.a505>

**Recebido:** 16 dez. 2023

**Revisado e aceito:** 02 abri 2024

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).