

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Hipertensão e perda auditiva

Filipa Cavaco de Oliveira Macau

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Hipertensão e perda auditiva

Filipa Cavaco de Oliveira Macau

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva,
Professor Auxiliar.

2023

Resumo

A hipertensão arterial aumenta o risco de diversas patologias devido ao dano que provoca nos órgãos e vasos sanguíneos, nomeadamente acidente vascular cerebral, insuficiência renal crónica, doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica, retinopatia e, mais recentemente, colocou-se a hipótese desta patologia causar também lesões no ouvido interno, refletindo-se em perda auditiva neurosensorial.

A perda auditiva neurosensorial consiste na perda irreversível de acuidade auditiva com origem na lesão da componente coclear do ouvido interno. Pode diminuir consideravelmente a qualidade de vida dos doentes, levando a diversas complicações como o isolamento social, depressão e problemas cognitivos. A etiologia desta patologia está associada a processos degenerativos, tais como o envelhecimento, mutações genéticas, exposição a fármacos ototóxicos e exposição ao ruído. No entanto, nos últimos anos têm surgido diversos estudos que sugerem a existência de uma relação entre hipertensão arterial e perda auditiva neurosensorial.

Esses estudos sugerem que a *stria vascularis* da cóclea, a estrutura responsável pela manutenção da homeostase coclear e da barreira hemato-labiríntica, é o local do ouvido humano mais afetado pela hipertensão, causando um forte impacto no processo de transdução auditiva. Dentre os mecanismos descritos para as lesões cocleares causadas pela hipertensão arterial salientam-se o aumento dos níveis do péptido natriurético atrial na corrente sanguínea, que conduz à diminuição da expressão dos canais ENaC na *stria vascularis*, aumentando a concentração de sódio na endolinfa; a lesão direta dos capilares da *stria vascularis*, resultando no aumento da permeabilidade capilar e passagem de substâncias nocivas para o espaço extracelular das suas células; aumento da atividade da bomba de sódio/potássio nas células marginais que resulta no aumento de potássio na endolinfa; redução do fluxo sanguíneo coclear levando a uma diminuição do aporte de oxigénio e nutrientes para as células ciliares. Ainda que possam ter contribuições relativas diferentes, estes mecanismos conduzem à morte das células ciliares e/ou perda da homeostase iónica coclear, traduzindo-se no comprometimento da transdução sensorial e consequente perda auditiva.

Para melhor compreender a relação entre a hipertensão arterial e a perda auditiva será importante existir um maior conhecimento dos mecanismos responsáveis pela lesão coclear, eliminando fatores de confundimento como é o caso da idade avançada, e ainda, investigar a hipótese de existirem fármacos antihipertensores que poderão ter um papel de proteção coclear.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Perda auditiva; Cóclea; Células ciliares; *Stria vascularis*.

Abstract

Arterial hypertension increases the risk of several pathologies due to the damage it causes to organs and blood vessels, namely stroke, chronic renal failure, ischemic heart disease, peripheral arterial disease, retinopathy and, more recently, it was hypothesized that this pathology also causes lesions in the inner ear, resulting in sensorineural hearing loss.

Sensorineural hearing loss consists of irreversible loss of auditory acuity originating from damage to the cochlear component of the inner ear. It can considerably reduce the quality of life of patients, leading to various complications such as social isolation, depression and cognitive problems. The etiology of this pathology is associated with degenerative processes, such as aging, genetic mutations, exposure to ototoxic drugs and exposure to noise. However, in recent years, several studies have appeared that suggest the existence of a relationship between arterial hypertension and sensorineural hearing loss.

These studies suggest that the cochlear *stria vascularis*, the structure responsible for maintaining cochlear homeostasis and the blood-labyrinthine barrier, is the site of the human ear most affected by hypertension, causing a strong impact on the auditory transduction process. Among the mechanisms described for cochlear lesions caused by arterial hypertension, it's highlighted the increase in the levels of atrial natriuretic peptide in the bloodstream, which leads to a decrease in the expression of ENaC channels in the *stria vascularis*, increasing the concentration of sodium in the endolymph; direct injury to the capillaries of the *stria vascularis*, resulting in increased capillary permeability and passage of harmful substances into the extracellular space of the *stria vascularis* cells; increased sodium/potassium pump activity in marginal cells resulting in increased potassium in the endolymph; reduction in cochlear blood flow leading to a decrease in the supply of oxygen and nutrients to the ciliary cells. Although they may have different relative contributions, these mechanisms lead to the death of hair cells and/or loss of cochlear ionic homeostasis, translating into impairment of sensory transduction and consequent hearing loss.

To better understand the relation between arterial hypertension and hearing, it'll be important to have a greater knowledge of the mechanisms responsible for cochlear damage, eliminating confounding factors such as advanced age, and to investigate the hypothesis that there are antihypertensive drugs that may play a role in cochlear protection.

Key words: Hypertension; Hearing loss; Cochlea; Hair cells; *Stria vascularis*.

Abreviaturas

ANP – Péptido natriurético atrial

ARAs – Antagonistas dos recetores da angiotensina

BB – Bloqueadores-beta

BCCs – Bloqueadores dos canais de cálcio

BHL – Barreira hemato-labiríntica

DASH – Dietary approaches to stop hypertension

ECA – Enzima conversora da angiotensina

FSC – Fluxo sanguíneo coclear

ENaC – Canal de sódio epitelial

HTA – Hipertensão arterial

IECAs – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Perda auditiva

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

SCORE – Systematic coronary risk evaluation

SHR – Ratos espontaneamente hipertensos

SNC – Sistema nervoso central

SRT – Limiar de reconhecimento vocal

TMPA – Trimetilfenilamónio

WKY – Ratos Wistar Kyoto

WRS – Pontuação de reconhecimento de palavras

Índice:

1.	Introdução e objetivos	10
2.	O ouvido humano	12
2.1	Ouvido externo	12
2.2	Ouvido médio	13
2.3	Ouvido interno.....	14
2.3.1	Vascularização do ouvido interno	15
2.3.2	Controlo local da perfusão coclear	17
2.4	Transdução sensorial	18
3.	Perda auditiva	21
3.1	Perda auditiva condutiva	21
3.2	Perda auditiva neurosensorial	22
3.3	Diagnóstico.....	22
3.3.1	Exame físico	22
3.3.2	Exames de imagem.....	23
3.3.3	Audiograma tonal	23
3.3.4	Audiograma vocal	24
3.4	Consequências da perda auditiva.....	25
3.4.1	Estado confusional agudo - delirium.....	26
4.	Hipertensão.....	27
4.1	Mecanismos de regulação da pressão arterial.....	27
4.2	Fisiopatologia	28
4.3	Diagnóstico.....	29
4.4	Prevenção	30
4.4.1	Dieta	30
4.4.2	Atividade Física.....	31
4.5	Opções Terapêuticas.....	31
4.5.1	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	31
4.5.2	Antagonistas dos recetores de angiotensina	32
4.5.3	Bloqueadores-beta	32
4.5.4	Bloqueadores dos canais de cálcio	33
4.5.5	Diuréticos tiazídicos e semelhantes às tiazidas	33
5.	O impacto da hipertensão arterial na audição.....	34
5.1	Estudos em humanos	34
5.1.1	Exposição ao ruído	35
5.2	Estudos em animais	36

5.2.1	Péptido Natriurético	36
5.2.2	Aumento da permeabilidade capilar	38
5.2.3	Alterações iónicas.....	39
5.2.4	Autorregulação do fluxo sanguíneo coclear	39
5.2.5	Resumo dos mecanismos.....	40
5.3	Impacto no labirinto	41
5.4	Prevenção da perda auditiva associada à hipertensão	42
6.	Conclusão	43
7.	Referências bibliográficas	44

Índice de Figuras:

Figura 1: Representação do corte transversal do ouvido humano, mostrando as três secções, ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno	12
Figura 2: Representação da vascularização do ouvido externo.....	13
Figura 3: Esquematização da estrutura do ouvido médio	14
Figura 4: Representação esquemática do ouvido interno.....	15
Figura 5: Vascularização arterial do ouvido interno	16
Figura 6: Representação da cóclea com destaque para as camadas celulares da stria vascularis	17
Figura 7: Representação da transdução sensorial, começando na propagação da onda sonora ao ouvido externo por condução aérea, passando pelos ouvidos médio e interno.....	18
Figura 8: Representação da transdução sensorial mediada pelas células ciliares	20
Figura 9: Representação esquemática das estruturas envolvidas nos diferentes tipos de perda auditiva.....	21
Figura 10: Audiogramas tonais de indivíduos com dois tipos de perda auditiva.....	24
Figura 11: Representação do audiograma vocal	25
Figura 12: Resumo dos mecanismos pelos quais a hipertensão causa perda auditiva neurosensorial.....	41

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Representação das diferentes categorias da pressão arterial	30
-----------------------------------------------------------------------------	----

1. Introdução e objetivos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 1,28 mil milhões de indivíduos com idades entre os 30 e os 79 anos apresentam hipertensão arterial (HTA), sendo que a doença está controlada em apenas 1 em 5 doentes (1). A HTA é definida como valores de pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou valores de pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg, medidos de forma consistente, e pode ser dividida em hipertensão arterial primária ou essencial, quando não se conhece a etiologia, e hipertensão arterial secundária, quando a etiologia é conhecida (2). A prevalência mundial de HTA duplicou entre 1990 e 2019, sendo que em 2019 havia mais de 500 milhões de indivíduos não diagnosticados e mais de 650 milhões de indivíduos com a doença não controlada. No entanto, houve um aumento significativo de indivíduos diagnosticados com a doença e controlados (3).

A HTA aumenta o risco de desenvolvimento de outras doenças, nomeadamente acidente vascular cerebral, insuficiência renal crónica, doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica, retinopatia, entre outras (1,2). Nos últimos anos tem surgido um número crescente de estudos que indicam que a hipertensão arterial também constitui um fator de risco individual para a perda auditiva.

Cerca de 1,5 mil milhões de indivíduos em todo o mundo vivem com algum grau de perda auditiva (4), podendo esta apresentar um grande impacto na qualidade de vida, levando a dificuldades na comunicação, dificuldades na aprendizagem e empregabilidade, isolamento social e problemas cognitivos (5). Desde há vários anos que é conhecido que o envelhecimento, mutações genéticas, exposição a fármacos ototóxicos e exposição ao ruído provocam processos degenerativos que são causadores de perda auditiva (6). No entanto, a possível relação entre a HTA e a perda auditiva é ainda uma proposta científica recente, pelo que se torna necessário aprofundar os possíveis mecanismos que as relacionam, sobretudo face ao aumento da sua prevalência nas sociedades desenvolvidas (3,7).

Sendo a hipertensão arterial uma doença crónica com elevada prevalência, o estudo das suas consequências fisiopatológicas é de elevada importância. Assim sendo, o objetivo desta monografia é descrever a relação entre a hipertensão arterial e a perda auditiva, através de uma revisão da literatura atual, assim como apresentar e discutir os diferentes mecanismos fisiopatológicos subjacentes propostos para essa relação, para que existam futuramente medidas

de prevenção de perda auditiva a serem adotadas na prática clínica, que passam sobretudo pela prevenção e controlo da patologia base.

2. O ouvido humano

O ouvido humano pode ser dividido em 3 componentes- o ouvido externo, o ouvido médio e o ouvido interno- cada um apresentando diferentes estruturas e funções (Figura 1).

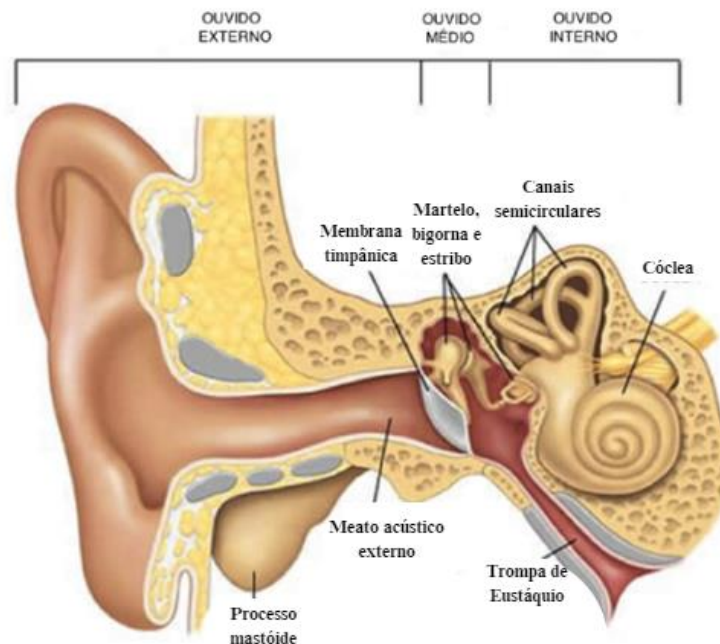


Figura 1: Representação do corte transversal do ouvido humano, mostrando as três secções, ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno. Adaptado de (89)

2.1 Ouvido externo

O ouvido externo é composto principalmente por duas estruturas - o pavilhão auricular, uma estrutura composta por tecido fibrocartilaginoso elástico e revestida por pele que conduz os sons do ambiente externo até ao segundo componente do ouvido externo, o meato acústico externo. O meato acústico externo é um canal composto por uma porção cartilaginosa e por uma porção óssea e estende-se até à membrana timpânica, que separa o ouvido externo do ouvido médio (8).

A irrigação do ouvido externo é feita por duas ramificações da artéria carótida externa – a artéria auricular posterior, que assegura a maior parte da irrigação, e a artéria temporal superficial anterior, responsável por uma menor extensão da irrigação. (Figura 2) (9,10).

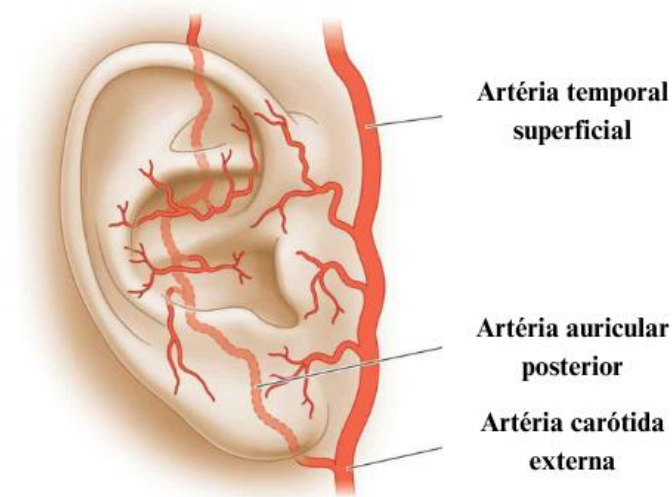


Figura 2: Representação da vascularização do ouvido externo. Adaptado de (90)

Em relação à inervação sensitiva do ouvido externo, esta é assegurada por nervos cranianos e por nervos espinhais. Os nervos cranianos são o nervo trigêmeo (V), o nervo facial (VII), que assegura também a inervação motora dos músculos do ouvido externo, e o nervo vago (X). Os nervos espinhais são o nervo occipital menor (C2) e o nervo auricular maior (C3) (9).

2.2 Ouvido médio

O ouvido médio é composto por uma cavidade localizada no osso temporal, designada cavidade timpânica ou caixa do tímpano e possui três ossículos - martelo, estribo e bigorna - cuja função é a condução das ondas sonoras desde a membrana timpânica até ao ouvido interno. A janela oval e a janela redonda são os dois locais da cavidade timpânica que permitem fazer a comunicação com o ouvido interno. A cavidade timpânica está também ligada à nasofaringe através da trompa de Eustáquio, um canal coberto de muco que promove o equilíbrio da pressão do ar dentro da cavidade timpânica e da pressão do exterior (Figura 3) (11,12).

A irrigação do ouvido médio é feita principalmente pela artéria auricular profunda e pela artéria timpânica anterior, que é responsável pela irrigação dos ossículos, ambos ramos da artéria maxilar, e pela artéria timpânica posterior (13).

Em relação à inervação sensitiva da mucosa do ouvido médio, esta é assegurada pelo nervo timpânico, um ramo do nervo glossofaríngeo (IX), dando origem ao plexo timpânico. A inervação motora simpática é assegurada pelos nervos caroticotimpânicos (13).

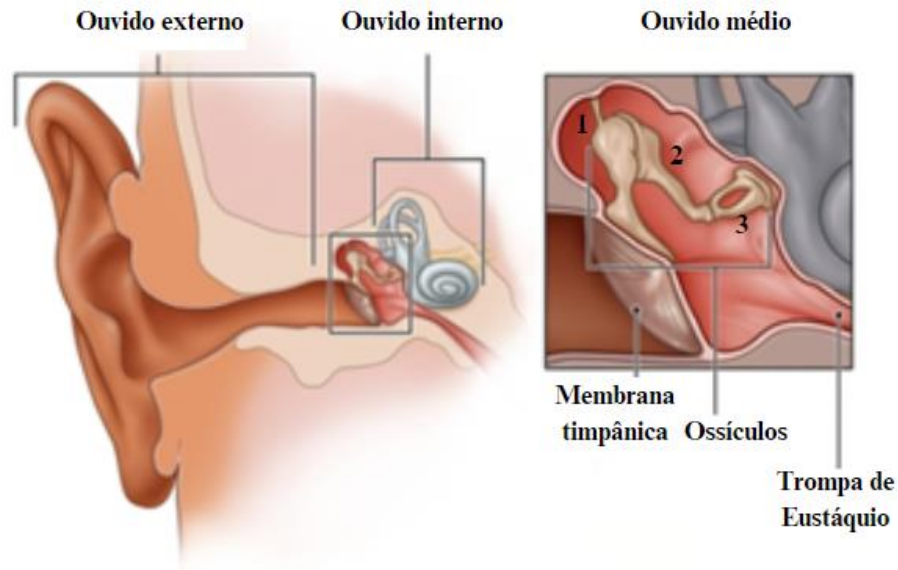


Figura 3: Esquemática da estrutura do ouvido médio. 1- Martelo; 2- Bigorna; 3- Estribo.

Adaptado de (91)

2.3 Ouvido interno

O ouvido interno é constituído pela cóclea, relacionada com a audição, e pelo labirinto, relacionado com o equilíbrio. O ouvido interno é composto por uma parte óssea, inserida no rochedo do osso temporal, formando o labirinto ósseo, que, por sua vez, envolve a parte membranosa, ou seja, o labirinto membranoso. O espaço entre os labirintos ósseo e membranoso contém um fluido denominado perilinfa e o lúmen do labirinto membranoso contém outro fluido denominado endolinfa (Figura 4) (11,14).

A cóclea é dividida em duas partes pelo ducto coclear, na rampa do vestíbulo e na rampa do tímpano. Estes dois canais apenas comunicam numa zona, no helicotrema, localizado no ápice da cóclea. O labirinto contém duas dilatações, o sáculo e o utrículo e é a cavidade que comunica com o ouvido médio através da janela oval e que vai dar origem aos três canais semicirculares, o superior, o posterior e o lateral (14). O órgão de Corti encontra-se no ducto coclear, apoiado na membrana basilar, e contém dois tipos de células ciliares, as exteriores e as interiores. São

estas células que vão ser responsáveis por traduzir as sensações auditivas em sinais elétricos (12). O ligamento espiral encontra-se na parede coclear e liga o ducto coclear ao canal espiral da cóclea. Esta estrutura participa, em conjunto com a *stria vascularis*, na manutenção da homeostase iónica coclear (15).

O nervo vestibulo-coclear (VIII) é o nervo responsável pela inervação sensorial do ouvido interno. Este nervo tem um ramo coclear que percorre a cóclea onde forma o gânglio espiral de Corti, e um ramo vestibular que se vai distribuir pelos canais semicirculares, pelo sáculo e utrículo (14).

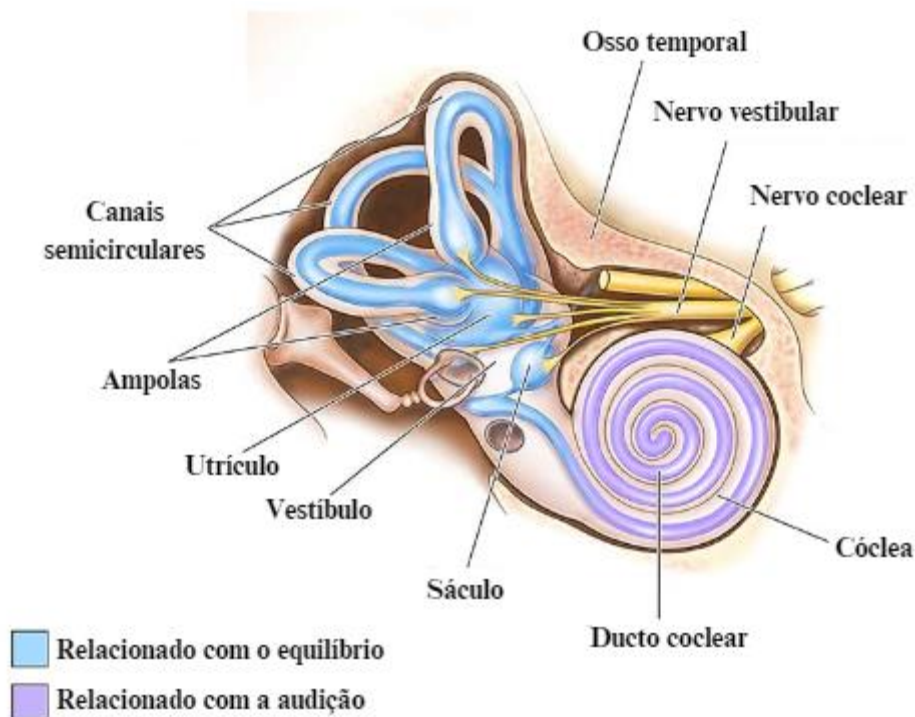


Figura 4: Representação esquemática do ouvido interno. Adaptado de (92)

2.3.1 Vascularização do ouvido interno

A vascularização do ouvido interno é assegurada principalmente pela artéria labiríntica. Esta artéria pode ter origem na artéria basilar ou em diversos dos seus ramos, como a artéria cerebelar superior, artéria cerebelar inferior posterior ou artéria cerebelar inferior anterior, sendo esta última a origem mais comum (14). A artéria labiríntica vai dividir-se em três ramos, a artéria vestibular anterior, a artéria coclear e a artéria vestibulo-coclear, sendo que esta última artéria vai posteriormente dar origem a dois ramos, o ramo vestibular e o ramo coclear. O ramo

vestibular é responsável pela irrigação do vestíbulo e canais semicirculares enquanto a artéria coclear é a principal estrutura responsável pela irrigação da cóclea (Figura 5) (16).

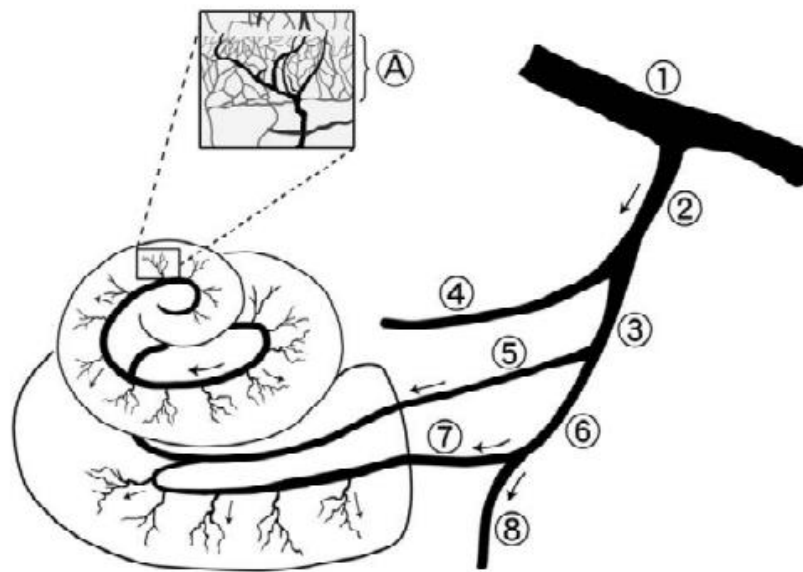


Figura 5: Vascularização arterial do ouvido interno. Adaptado de (20)

1- Artéria cerebelar inferior anterior; 2- artéria labiríntica; 3- artéria coclear comum; 4- artéria vestibular anterior; 5- artéria coclear; 6- artéria vestibulo-coclear; 7- ramo coclear; 8- ramo vestibular; A- capilares da stria vascularis

A *stria vascularis* é uma estrutura vascularizada, que se encontra localizada na parede lateral da cóclea e é responsável pela manutenção da homeostase coclear. A *stria vascularis* funciona também como uma barreira hemato-labiríntica (BHL), que tem função protetora através da regulação da entrada de moléculas na cóclea (17). A sua estrutura consiste em 3 camadas de células diferentes. A camada marginal está em contacto com a endolinfa e transporta iões potássio para o ducto coclear, a camada intermédia inclui a BHL e expressa canais transportadores de iões potássio e por fim, a camada basal controla o fluxo de iões que entra na *stria vascularis* e previne extravasamento de potássio através da cóclea (Figura 6) (17).

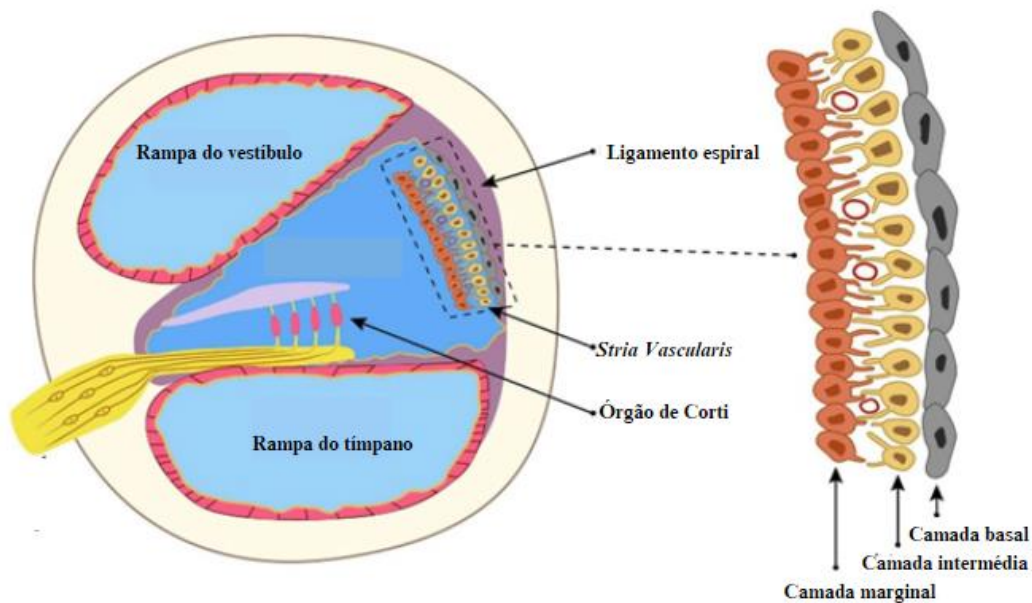


Figura 6: Representação da cóclea com destaque para as camadas celulares da *stria vascularis*. Adaptado de (93)

2.3.2 Controlo local da perfusão coclear

A diminuição do aporte de oxigénio e nutrientes para a cóclea e a diminuição da remoção de metabolitos podem criar condições para o desenvolvimento de lesão celular das células ciliares, resultando numa inadequada transdução sensorial das ondas sonoras. Assim sendo, é importante a existência de um mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo coclear (18).

A capacidade de recuperação do fluxo sanguíneo que é observada após oclusão da artéria cerebelar inferior anterior e a ligeira alteração verificada no fluxo sanguíneo após uma diminuição acentuada na pressão arterial são demonstrações da existência de um mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo coclear (19,20).

Existem patologias associadas a um fluxo sanguíneo coclear comprometido, nomeadamente a perda auditiva induzida por ruído, em que os capilares da membrana basilar, ligamento espiral e *stria vascularis*, sofrem vasoconstrição em resposta ao ruído, reduzindo o fluxo sanguíneo na cóclea após exposição (20). Outro exemplo é a presbiacusia, ou seja, a perda auditiva relacionada com a idade, em que há perda de reatividade vascular a vasodilatadores e perda da capacidade de autorregulação (20).

2.4 Transdução sensorial

A condução da onda sonora pode ocorrer através dos ossos ou através do ar. Na condução óssea as vibrações são transmitidas através dos ossos do crânio até à cóclea, por outro lado, na condução aérea, o som é transmitido pelo ar até ao ouvido externo, fazendo o seu percurso até à cóclea (Figura 7) (21).

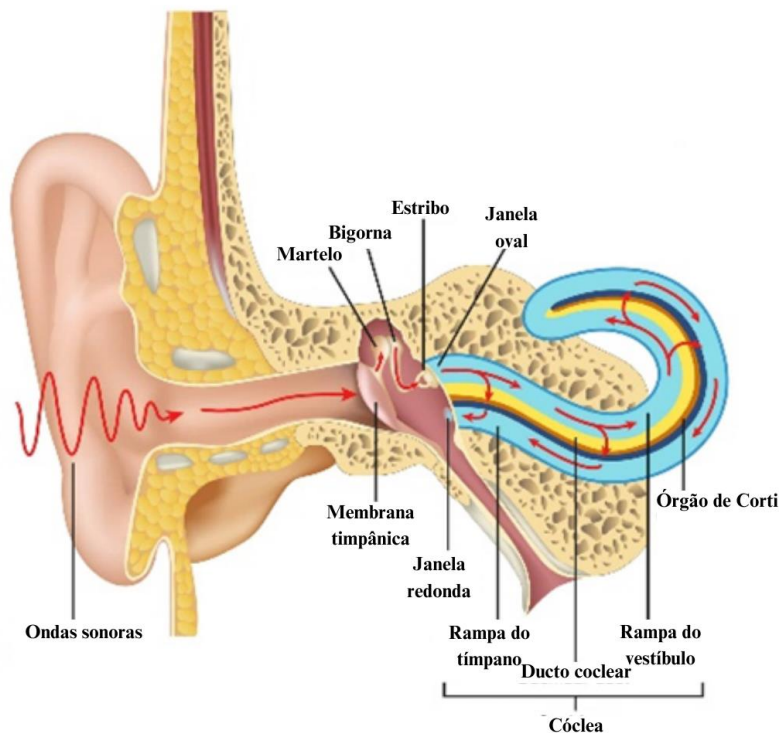


Figura 7: Representação da transdução sensorial, começando na propagação da onda sonora ao ouvido externo por condução aérea, passando pelos ouvidos médio e interno. Adaptado de (23)

Partindo então de uma condução aérea, as ondas sonoras chegam ao ouvido externo, atravessam o meato acústico externo, chegando depois à membrana timpânica, provocando a sua vibração. Esta vibração vai propagar-se até aos ossículos do ouvido médio que vão por sua vez amplificar e transmitir essa vibração à cóclea através da janela oval. Uma vez na cóclea, a vibração da onda sonora vai provocar a oscilação da membrana basilar, onde se encontra o órgão de Corti. Esta oscilação vai excitar eletricamente células sensoriais específicas, as células ciliares, que criam um impulso elétrico que é propagado ao longo do nervo vestibulococlear (22,23).

Como foi descrito, as células ciliares são os mecanorreceptores responsáveis por converter os estímulos mecânicos relacionados com a audição e o equilíbrio em estímulos elétricos. Existem dois tipos de células ciliares, as interiores e as exteriores, sendo que as células ciliares interiores

são as principais células recetoras auditivas. Estas células receberam o seu nome devido ao conjunto de estereocílios que apresentam na sua superfície apical, constituídos por um citoesqueleto de actina (24).

As células ciliares formam sinapses com os neurónios do nervo vestibulococlear a partir da sua membrana basolateral. A transmissão que lá ocorre pode ser do tipo aferente ou eferente. A transmissão aferente caracteriza-se pela condução de impulsos elétricos até ao sistema nervoso central (SNC), enquanto que a transmissão eferente ocorre quando o SNC envia impulsos elétricos à cóclea, libertando um neurotransmissor que modula o potencial de membrana da célula ciliar (24).

Estas células têm a sua superfície apical exposta à endolinfa, um fluido rico em potássio e a superfície basolateral exposta à perilinfa, um fluido rico em sódio e pobre em potássio. A diferença entre os potenciais da endolinfa e da perilinfa é designada potencial endococlear. O compartimento da endolinfa tem cerca de 80mV a mais que o compartimento da perilinfa (25).

As células ciliares têm um potencial de repouso entre -45 e -60mV, sendo que nesta fase apenas uma pequena parte dos canais de potássio se encontram abertos. Quando o conjunto de estereocílios é deslocado na direção do maior estereocílio, dá-se a abertura dos canais de potássio mecano-dependentes, aumentando o influxo deste ião a partir da endolinfa devido ao gradiente eletroquímico, provocando a despolarização da célula. Esta despolarização vai levar à abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando num aumento do influxo deste ião que por sua vez, leva à libertação do neurotransmissor glutamato (26) da base da célula até à terminação das fibras nervosas da divisão coclear do VIII par. Quando se dá a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem dá-se também a abertura de outros canais de potássio que permitem o efluxo deste ião para a perilinfa, repolarizando a célula (Figura 8) (25).

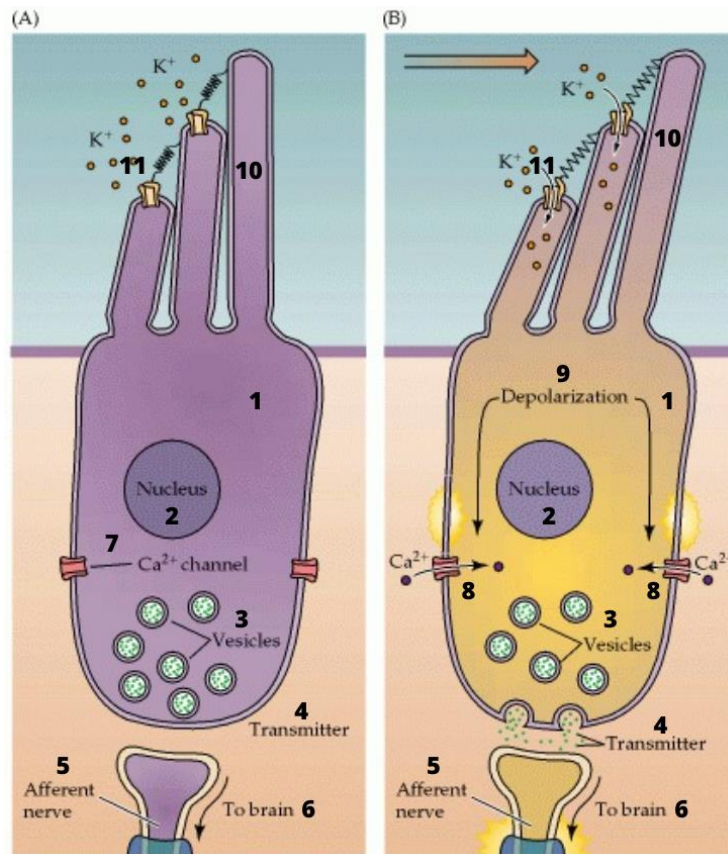


Figura 8: Representação da transdução sensorial mediada pelas células ciliares. A- célula em repouso; B- célula em despolarização; 1- Célula ciliar; 2- núcleo; 3- vesículas contendo neurotransmissores; 4- Neurotransmissor; 5- Nervo aferente; 6- para o cérebro; 7- canal de cálcio dependente de voltagem fechado; 8- canal de cálcio dependente de voltagem aberto; 9 – despolarização; 10 – estereocílio mais alto; 11- canais de potássio mecanodependentes.

Adaptado de (25)

3. Perda auditiva

Segundo a Organização Mundial de Saúde, indivíduos com o limiar auditivo a partir de 20 dB apresentam perda auditiva. A perda auditiva torna-se mais evidente à medida que o limiar auditivo aumenta, podendo chegar a uma perda auditiva profunda quando o indivíduo apresenta o limiar de audição a partir dos 81 dB (27).

A perda auditiva pode afetar todas as faixas etárias, desde recém-nascidos a idosos (28). Pode variar em intensidade, desde uma pequena diminuição da capacidade auditiva, pouco perceptível, até à perda completa da audição, podendo ser considerada como um sintoma de várias patologias do sistema auditivo (29). A perda auditiva pode ser dividida em periférica, que inclui a perda auditiva condutiva e a perda auditiva neurossensorial, e em central, que é referente a uma disfunção na via auditiva (Figura 9) (6,29).

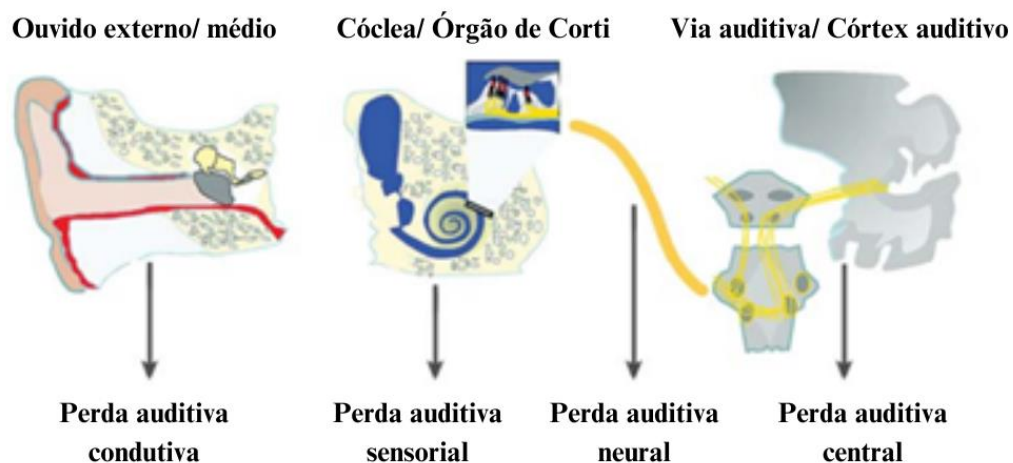


Figura 9: Representação esquemática das estruturas envolvidas nos diferentes tipos de perda auditiva. Adaptado de (29)

3.1 Perda auditiva condutiva

A perda auditiva condutiva é o tipo de perda auditiva mais comum na infância e ocorre quando a condução da onda sonora é bloqueada, podendo ter origem numa obstrução do ouvido externo e/ou médio. Algumas causas frequentes de obstrução são a acumulação de cerúmen no canal auditivo externo, otites e otosclerose. Tendo em conta que a origem da perda auditiva condutiva está relacionada com o impedimento da condução do sinal sonoro através do ar, a condução do

mesmo através dos ossos mantém-se inalterada, permitindo auxiliar no diagnóstico diferencial (29,30).

3.2 Perda auditiva neurossensorial

A perda auditiva neurossensorial é o tipo de perda auditiva mais comum nos adultos, tendo maior incidência entre os 50 e 60 anos e afetando mais de 40% dos indivíduos com mais de 65 anos (31).

Este tipo de perda auditiva tem origem no ouvido interno e pode ser dividida em neural e sensorial. A perda auditiva neural ocorre devido a uma perda de função do nervo coclear enquanto que a perda auditiva sensorial é causada por uma disfunção da cóclea (29,30). A perda auditiva neurossensorial encontra-se normalmente ligada a processos degenerativos, tais como o envelhecimento, mutações genéticas, exposição a fármacos ototóxicos e exposição ao ruído (6).

3.3 Diagnóstico

Aquando do diagnóstico é importante perceber a severidade da perda auditiva, avaliar outros sintomas como a presença de acufenos e vertigens, assim como entender a origem dos mesmos. A avaliação da história clínica do doente é um passo importante para obter um diagnóstico, através da avaliação de comorbilidades, da função cognitiva, exposição ao ruído e uso de fármacos ototóxicos (28,32).

3.3.1 Exame físico

A realização de otoscopia é um passo importante no diagnóstico de perda auditiva uma vez que permite a observação do canal auditivo externo, membrana timpânica e ouvido médio (33).

Os testes de Weber e Rinne são duas ferramentas que podem ser utilizadas na diferenciação do tipo de perda auditiva, condutiva ou neurossensorial. O teste de Weber é realizado colocando um diapasão em vibração na frente, nos ossos nasais ou nos dentes do doente. Se o doente apresentar perda auditiva condutiva o som é mais alto no ouvido afetado, no entanto se o doente apresentar perda auditiva neurossensorial o som é mais alto no ouvido saudável. O teste de

Rinne é realizado colocando um diapasão em vibração no processo mastóide do osso temporal. Quando o doente deixar de ouvir som, o diapasão é deslocado para uma posição adjacente ao meato acústico externo ipsilateral. Numa situação normal, a condução do som pelo ar é melhor que a condução pelo osso enquanto que numa situação de perda auditiva condutiva a condução do sinal sonoro pelo osso é melhor que pelo ar e o doente deixa de ouvir o diapasão quando este é movido para perto do meato (28,30).

3.3.2 Exames de imagem

Podem ser usados exames de imagem para confirmar a etiologia da perda auditiva através da observação de anomalias estruturais recorrendo por exemplo a tomografias computadorizadas (28).

3.3.3 Audiograma tonal

O audiograma tonal consiste num exame que avalia a capacidade auditiva medida no intervalo de frequências entre 125 e 8000Hz, avaliando a condução aérea e óssea, apresentando depois os resultados dos limiares auditivos num gráfico de intensidade sonora em decibel (dB) versus frequência. O audiograma tonal permite identificar a intensidade mais baixa na qual o som consegue ser ouvido pelo indivíduo a cada frequência, ou seja, o limiar auditivo (34).

Este exame é útil para fazer a distinção entre perda auditiva condutiva e perda auditiva neurossensorial. Nesta última situação, as curvas da condução sonora pelo ar e pelo osso são sobreponíveis uma vez que a origem do problema se encontra na cóclea. Por outro lado, numa situação de perda auditiva condutiva uma vez que a origem está no ouvido externo ou médio, a curva da condução sonora aérea fica abaixo da curva da condução sonora óssea, indicando uma melhor audição resultante da condução óssea (Figura 10) (29,30).

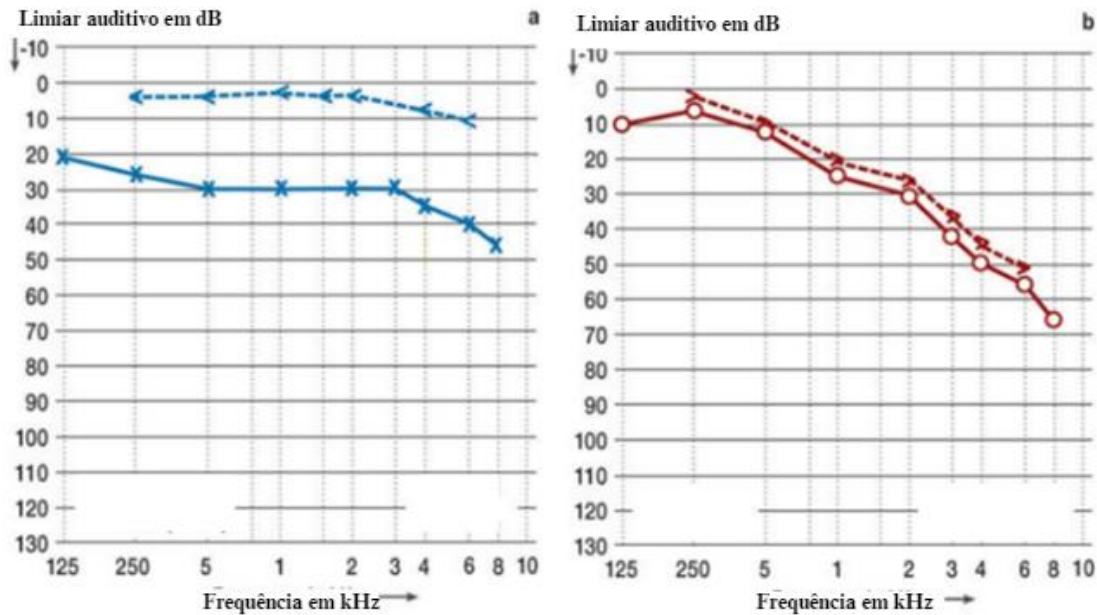


Figura 10: Audiogramas tonais de indivíduos com dois tipos de perda auditiva. A- Perda auditiva condutiva. (<-<-<) condução óssea; (x-x-x) condução aérea. A curva da condução aérea fica abaixo da curva da condução óssea. B- Perda auditiva neurossensorial. (>->->) condução óssea; (o-o-o) condução aérea. As curvas são praticamente sobreponíveis. Adaptado de (29)

3.3.4 Audiograma vocal

O audiograma vocal é um teste de diagnóstico complementar ao audiograma tonal que avalia a compreensão do discurso e a distinção entre fonemas – unidade mínima na linguagem que distingue uma palavra de outra (35) - sendo igualmente útil na avaliação da eficácia dos aparelhos auditivos. Este exame requer que o indivíduo repita as palavras que vai ouvindo através de auscultadores, variando a intensidade do som. A partir dos resultados obtidos pode também ser feita a distinção entre perda auditiva condutiva e neurossensorial, uma vez que, no caso do indivíduo apresentar perda auditiva neurossensorial, à medida que a intensidade do som aumenta diminui a percentagem de palavras bem identificadas e a curva apresenta deformação na zona das intensidades mais altas, indicando distorção dos sons. Por outro lado, a perda auditiva condutiva tem uma curva mais à direita que o audiograma normal e com a forma de um “S” (34,36).

O limiar de reconhecimento vocal (SRT – *speech recognition threshold*) é um parâmetro que mede a intensidade mais baixa em que um indivíduo consegue identificar um som de uma lista de palavras dissilábicas, permitindo avaliar a capacidade para distinguir fonemas. A pontuação de reconhecimento de palavras (WRS – *word recognition score*) é determinada através da detecção de palavras monossilábicas que constam numa lista. Uma pontuação entre 85% e 100% é considerada normal se o audiograma tonal se apresentar também normal. (Figura 11) (36).

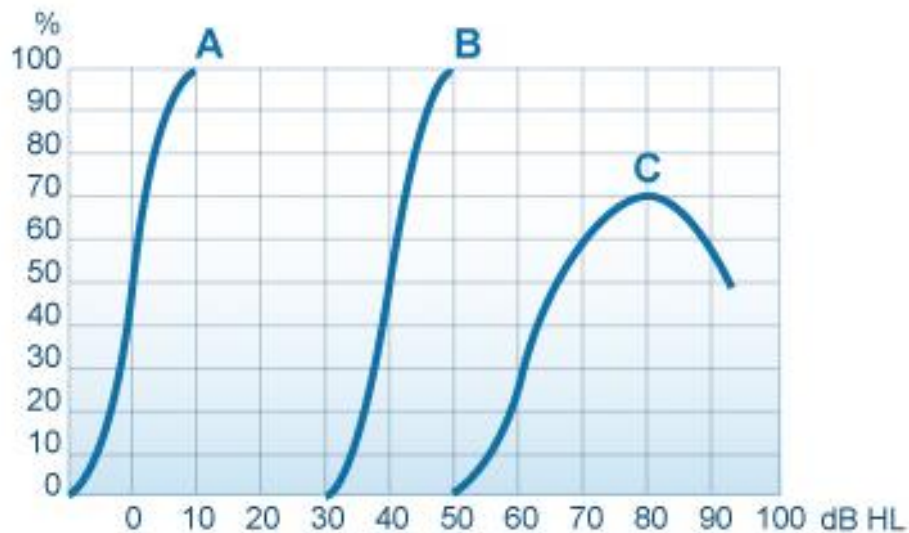


Figura 11: Representação do audiograma vocal. A- Audiograma normal, 85% a 100% de palavras reconhecidas; B- perda auditiva ligeira; C- elevada perda de compreensão do discurso, com distorção das palavras a partir dos 80 dB. Adaptado de (36)

3.4 Consequências da perda auditiva

De acordo com a OMS, a perda auditiva quando negligenciada pode ter consequências com grande impacto na vida dos indivíduos. Alguns exemplos incluem dificuldade na comunicação, impacto na aprendizagem e empregabilidade, isolamento social e problemas cognitivos (5).

A qualidade de vida é um parâmetro subjetivo que pretende medir o bem-estar a nível individual, sendo utilizado em diversos estudos, nomeadamente em estudos que pretendem entender e descrever o impacto da perda auditiva no bem-estar dos doentes (37). Atualmente sabe-se que a perda auditiva tem um impacto considerável na qualidade de vida dos doentes, especialmente em populações mais idosas, uma vez que vai impactar várias áreas do quotidiano, nomeadamente o bem-estar psicológico levando, por exemplo, a isolamento, depressão e ansiedade, e ainda o estado cognitivo, levando a confusão (38). O isolamento e o deterioramento

do estado cognitivo desenvolvidos como consequência da perda auditiva foram associados ao aumento das hospitalizações de indivíduos com mais de 70 anos (39).

Estudos indicam que indivíduos com perda auditiva participam em menos atividades sociais, apresentam maiores dificuldades nas relações com familiares e amigos e ainda maiores dificuldades emocionais no emprego. No que diz respeito ao impacto psicológico, os indivíduos com perda auditiva apresentam níveis mais elevados de ansiedade e depressão (40).

Os indivíduos com perda auditiva relatam menos controle no local de trabalho e apresentam mais ausências devido a cansaço e desgaste emocional, possivelmente devido à constante necessidade de compensar a perda auditiva. Assim sendo, a perda auditiva constitui um fator para a existência de dificuldades profissionais (41).

3.4.1 Estado confusional agudo - delirium

O termo delirium refere-se a um síndrome neuropsiquiátrico em que os doentes se apresentam com déficit de atenção, podendo também ocorrer alucinações, agitação e vigília aumentada, ou pelo contrário, reduzida capacidade de resposta. Este síndrome pode durar dias ou até meses. Fatores de risco para a ocorrência do estado confusional agudo incluem a idade avançada, problemas cognitivos, comorbilidades incluindo doenças cardiovasculares, perda auditiva, entre outros (42). Assim sendo, indivíduos idosos com perda auditiva estão em risco de desenvolver um estado confusional agudo.

4. Hipertensão

A hipertensão arterial pode ser dividida em hipertensão primária ou essencial e hipertensão secundária. Na hipertensão primária as causas permanecem desconhecidas, no entanto, pensa-se que a expressão génica, o ambiente e a interação entre ambos tenham grande influência na etiologia da doença. No que diz respeito aos fatores ambientais que constituem risco de hipertensão, alguns dos mais importantes são o consumo de sódio, a reduzida atividade física, o consumo de álcool em excesso e o consumo de tabaco. Por outro lado, na hipertensão secundária a elevação da pressão arterial é devido a uma causa identificável, por exemplo, doença do parênquima renal, estenose da artéria renal, hiperaldosteronismo primário e síndrome de Cushing, entre outros (43,44).

4.1 Mecanismos de regulação da pressão arterial

O organismo apresenta diversos mecanismos para regular a pressão arterial, nomeadamente um mecanismo de controlo rápido, o barorreflexo, e um mecanismo de controlo lento, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (45).

Os barorreceptores são um tipo de mecanorreceptores capazes de provocar uma resposta rápida a alterações na pressão arterial, sendo estimulados por alterações da distensão das artérias onde se encontram. Os barorreceptores localizam-se na região proximal das artérias carótidas internas e no arco da artéria aorta. Quando a pressão arterial diminui o barorreflexo vai levar ao aumento da atividade simpática e à diminuição da atividade parassimpática, resultando numa vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca, e portanto, no aumento da pressão arterial (46,47).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem como objetivo aumentar ou diminuir a pressão arterial, regulando a taxa de produção de renina. A renina é libertada pelo aparelho justaglomerular dos rins em resposta à diminuição da pressão das artérias renais, à estimulação simpática, ou à diminuição da concentração de sódio no túbulo contornado distal. No sangue, a renina promove a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I que por sua vez é depois convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) que é produzida pelo endotélio dos vasos pulmonares e renais. A angiotensina II vai estimular a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal, levando conseqüentemente ao aumento da secreção renal de potássio e ao aumento da reabsorção de sódio e água para o sangue, aumentando a volémia e,

consequentemente, a pressão arterial. Outras funções da angiotensina II incluem a criação da sensação de sede, a vasoconstrição incluindo na arteríola eferente do glomérulo renal, aumentando a taxa de filtração glomerular, e a estimulação da secreção de ADH pela neuro-hipófise (45,48).

Existe ainda um mecanismo de regulação do fluxo sanguíneo designado autorregulação, que consiste na capacidade dos vasos de alguns órgãos, nomeadamente os rins, coração e cérebro, sofrerem constrição ou dilatação em resposta a alterações da pressão da perfusão sanguínea com o objetivo de manterem o fluxo sanguíneo constante. Um dos mecanismos de autorregulação é a resposta miogénica em que as pequenas artérias e arteríolas vão sofrer constrição em resposta a aumentos na sua pressão interna. A resposta miogénica é uma propriedade das células do músculo liso vascular, provocada por interações da matriz extracelular e integrinas com elementos do citoesqueleto e por ativação de canais iónicos mecanossensíveis por libertação de mediadores intracelulares. A perda da resposta miogénica, nomeadamente pela hipertensão, diabetes mellitus ou envelhecimento, promove o desenvolvimento de lesão vascular dos órgãos devido à diminuição da capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo (49,50).

4.2 Fisiopatologia

A pressão arterial é determinada pelo produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. O débito cardíaco é dependente da frequência cardíaca e do volume de ejeção ventricular, que dependem ambos, direta ou indiretamente, do grau de estimulação simpática e parassimpática cardíaca, e ainda do volume diastólico final (pré-carga) e da força de contração ventricular (44).

A resistência vascular periférica depende da intensidade de fenómenos vasoativos constritores ou dilatadores, tais como a produção de prostaglandinas e óxido nítrico, o tónus muscular exercido pelo músculo liso dos vasos sanguíneos e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. As prostaglandinas e o óxido nítrico são substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio dos vasos sanguíneos. Assim sendo, caso haja lesão dos vasos pode haver diminuição da produção destas substâncias, resultando em vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica. Na população mais idosa, a resistência vascular periférica está aumentada,

possivelmente devido ao aumento da libertação de angiotensina II e endotelinas, ambas substâncias vasoconstritoras (48,51).

Em doentes com hipertensão arterial primária é possível encontrar anomalias nos mecanismos de regulação da pressão arterial, como por exemplo, uma maior libertação e sensibilidade periférica à noradrenalina, menor sensibilidade dos barorreceptores a alterações da pressão arterial e função renal alterada, na qual há a manutenção do sal e da água a valores mais elevados de pressão arterial (48,52).

A hipertensão pode causar lesão nas artérias, sendo que na túnica média a alteração mais notória é o aumento da espessura da parede. Poderá ainda ser verificada uma hiperplasia das células do músculo liso, a libertação alterada de fatores de crescimento endógenos por mecanismos autócrinos ou parácrinos, alterando o crescimento vascular e o aumento da produção de colagénio, elastina e fibronectina. Na túnica íntima, a hipertensão está relacionada com alterações endoteliais, nomeadamente, o aumento e alteração do formato das células endoteliais, aumento da permeabilidade a macromoléculas e a migração de células do músculo liso da túnica média para a túnica íntima ficando aí acumuladas (53).

Em relação à microvasculatura, a hipertensão arterial provoca espessamento da parede arteriolar através do aumento do número de células do músculo liso e aumento da produção do tecido conjuntivo. Este espessamento leva ao aumento da resistência vascular e aumento da reatividade vascular a estímulos vasoconstritores (53).

4.3 Diagnóstico

Para proceder ao diagnóstico de hipertensão arterial é necessário realizar múltiplas medições da pressão arterial. Assim sendo, em consultório, é recomendado fazer 3 medições, podendo ser necessário fazer medições em ambulatório para avaliar a presença de hipertensão de “bata branca”(2).

Valores de pressão arterial sistólica a partir de 140 mmHg e/ou 90 mmHg de pressão arterial diastólica são indicativos de hipertensão arterial. A HTA pode ser dividida em 3 graus, dependendo dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica (Tabela 1) (2).

Tabela 1: Representação das diferentes categorias da pressão arterial. Adaptado de (54).

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

4.4 Prevenção

De forma a diminuir o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares na população podem ser adotadas várias medidas de forma a modificar alguns fatores ambientais que possam promover o aumento da pressão arterial, uma vez que a hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Alguns exemplos de medidas passíveis de serem adotadas a nível individual incluem, a adoção de uma dieta mais saudável com diminuição de consumo de sódio e aumento do consumo de potássio, diminuição do consumo de álcool, aumento da atividade física e a manutenção de um IMC saudável. (2,55).

Um estudo sugeriu que uma redução de 2 mmHg na pressão arterial diastólica na população levaria a uma diminuição de 17% na prevalência de hipertensão arterial assim como uma diminuição de 6% no risco de doença coronária e uma diminuição de 15% no risco de acidente vascular cerebral (56).

4.4.1 Dieta

Para a diminuição dos valores de pressão arterial e consequentemente do risco cardiovascular é recomendada uma dieta designada DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertention*) que é rica em frutas, legumes, vegetais, peixe e potássio, não sendo necessário o consumo de suplementos alimentares, e pobre em açúcar, gorduras saturadas e colesterol. Em conjunto com a dieta DASH é aconselhada a diminuição do consumo de sódio para obter uma diminuição mais acentuada dos valores da pressão arterial (55,57).

4.4.2 Atividade Física

Estudos mostram que a atividade física moderada pode diminuir a pressão arterial. A pressão arterial sistólica pode baixar até cerca de 10 mmHg e a pressão arterial diastólica pode baixar cerca de 7,5 mmHg, podendo ter um papel de proteção cardiovascular (58).

Estudos indicam que a atividade física moderada poderá ser capaz de baixar a pressão arterial através de vários mecanismos que não se encontram totalmente esclarecidos, nomeadamente através da diminuição do débito cardíaco, diminuição da ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, diminuição da resistência vascular periférica, diminuição da resistência à insulina e melhoria da função endotelial (59).

4.5 Opções Terapêuticas

Quando a alteração do estilo de vida através da adoção de medidas não farmacológicas não é suficiente para controlar e baixar os valores de pressão arterial, recorre-se à terapêutica farmacológica. As principais classes farmacológicas recomendadas nas *guidelines 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension* incluem inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs); antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs); bloqueadores-beta (BBs); bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs); diuréticos tiazídicos e semelhantes às tiazidas (2).

O algoritmo principal para a escolha da terapêutica anti-hipertensora para indivíduos sem comorbilidades indica que a terapêutica inicial habitual consiste numa combinação de dois fármacos, passando depois para a etapa seguinte em que se adiciona um fármaco e terminando com a etapa que inclui os três fármacos anteriores e um diurético. Os bloqueadores-beta são utilizados em situações específicas nomeadamente insuficiência cardíaca, angina de peito, fibrilhação auricular, entre outros (2).

4.5.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina são inibidores competitivos da enzima conversora da angiotensina (ECA) e assim diminuem a formação de angiotensina II e a

degradação de bradicinina, uma substância vasodilatadora, resultando no aumento da natriurese, vasodilatação e diminuição da pressão arterial (60,61).

Alguns exemplos de fármacos presentes nesta classe incluem o captopril, enalapril e lisinopril. Estes fármacos apresentam diferenças farmacocinéticas entre si relacionadas com diferenças na sua estrutura, com o sítio de ligação à enzima conversora de angiotensina e se o fármaco é um composto ativo ou um pró-fármaco. O enalapril é um exemplo de pró-fármaco sendo desterificado no fígado a enalaprilato após a absorção oral e excretado através da urina (62).

4.5.2 Antagonistas dos recetores de angiotensina

Os antagonistas dos recetores de angiotensina, como por exemplo, candesartan, losartan e valsartan, são indicados para 1ª linha de tratamento da hipertensão arterial tal como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e apresentam efeitos idênticos na pressão arterial, tendo, no entanto, menos probabilidade de provocar tosse e angioedema como efeitos secundários (63,64).

Esta classe de fármacos liga-se e bloqueia o recetor da angiotensina II do tipo 1, impedindo assim os seus efeitos de vasoconstrição, aumento da atividade simpática e de reabsorção de sódio e água, permitindo a diminuição da pressão arterial (65).

4.5.3 Bloqueadores-beta

Os fármacos carvedilol, propranolol, atenolol e bisoprolol são exemplos de bloqueadores-beta, sendo estes antagonistas competitivos dos recetores beta-adrenérgicos. Os efeitos anti-hipertensores assim como a duração de ação podem diferir entre os fármacos desta classe devido à heterogeneidade apresentada. Esta classe não é considerada primeira linha no tratamento da hipertensão arterial exceto em situações específicas indicadas nas *guidelines* europeias, como é o exemplo de angina sintomática, após enfarte do miocárdio e em mulheres que planeiam engravidar ou que estão grávidas (2,66).

A incidência de efeitos adversos relacionados com o mecanismo de ação dos bloqueadores-beta vai depender do fármaco escolhido. Esses efeitos incluem bradicardia, hipotensão, broncospasmo, entre outros (67).

4.5.4 Bloqueadores dos canais de cálcio

A classe dos fármacos bloqueadores dos canais de cálcio é heterogénea, podendo ser dividida em fármacos dihidropiridínicos, como é o exemplo da amlodipina e lercanidipina, e em fármacos não-dihidropiridínicos, como é o exemplo do verapamilo e diltiazem. Os fármacos dihidropiridínicos diminuem a pressão arterial através da vasodilatação e provocam efeitos adversos como edema periférico, tonturas e palpitações. Por outro lado, os fármacos não-dihidropiridínicos atuam através da diminuição da frequência cardíaca, diminuição da contratilidade cardíaca e promovendo ligeiramente a vasodilatação, podendo provocar obstipação, náuseas e bradicardia (68–70).

4.5.5 Diuréticos tiazídicos e semelhantes às tiazidas

Os diuréticos tiazídicos atuam inibindo a reabsorção de sódio no túbulo distal do nefrónio, aumentando a natriurese e a diurese, levando à diminuição da pressão arterial. Exemplos de fármacos pertencentes a esta classe são a hidroclorotiazida e a indapamida. O desequilíbrio iónico resultante da perda de sódio pode levar a diversos efeitos adversos, nomeadamente, hiponatremia, hipocaliemia, alcalose metabólica, hiperuricemia, entre outros (2,71).

Um estudo realizado em 2018 avaliou a possibilidade do fármaco hidroclorotiazida causar perda auditiva utilizando os critérios de Bradford-Hill tendo obtido como resultado uma associação causal. No entanto, existem diversos fatores de confundimento como a idade, a existência de hipertensão arterial e a toma de outros fármacos pelos doentes (72).

5. O impacto da hipertensão arterial na audição

Existem diversos estudos que demonstram uma correlação positiva entre a hipertensão e a perda auditiva, quer seja através de modelos animais ou de modelos humanos.

A hipertensão arterial está relacionada com a perda auditiva neurosensorial, manifestação esta normalmente associada a processos degenerativos, tais como o envelhecimento, mutações genéticas, exposição a fármacos ototóxicos e exposição ao ruído (6,73). Especula-se, portanto, que a hipertensão arterial possa causar processos degenerativos no ouvido interno.

5.1 Estudos em humanos

Com o objetivo de determinar se existe uma relação entre a hipertensão arterial e a perda auditiva, foi realizado um estudo do tipo caso-controlo que selecionou 150 casos e 124 controlos, incluindo indivíduos de ambos os sexos e com idades situadas entre 45 e 64 anos (74). A audição dos participantes foi avaliada por audiometria tonal no intervalo de frequências de 250 a 8000 Hz. Tanto a idade avançada como o sexo masculino foram identificados neste estudo como fatores de risco independentes para a perda auditiva. Os resultados permitiram apoiar a hipótese de que a hipertensão arterial está associada ao aumento do limiar auditivo, ou seja, ao aumento da perda auditiva, especialmente em indivíduos com hipertensão grau 3 e nas frequências mais elevadas (74).

Uma vez que tanto a idade avançada como o sexo masculino foram identificados como fatores de risco independentes para a perda auditiva, é importante entender as possíveis razões para tal acontecer. No que diz respeito ao fator de risco idade avançada, o número de células ciliares exteriores vai diminuindo ao longo da vida, levando à diminuição da função auditiva (75).

Em relação ao segundo fator de risco, o sexo masculino, estudos indicam diferenças na prevalência, severidade e idade em que se inicia a perda auditiva quando comparado com o sexo feminino (75). Poderão existir diferenças na eletrofisiologia das células-ciliares exteriores de ambos os sexos desde o nascimento, sendo que as células-ciliares dos indivíduos do sexo masculino parecem menos ativas fisiologicamente e mais vulneráveis ao envelhecimento (75). Uma possível hipótese para tal encontra-se na produção de estrogénios, sendo este produzido em maiores quantidades no sexo feminino. Os estrogénios poderão ajudar a manter a função auditiva através da sua função neuroprotetora. Para além da eletrofisiologia, existem diferenças

no transcriptoma coclear entre o sexo feminino e masculino, ou seja, no conjunto de todos os RNAs transcritos, que podem também ser causadas pela diferente produção de estrogénios (75). Assim, o nível de expressão de genes necessários para o normal funcionamento do aparelho auditivo pode diferir entre ambos os sexos e ao longo da vida (75).

Num estudo do tipo transversal em que participaram 21 indivíduos com hipertensão e 21 indivíduos sem hipertensão, foram estudados os sintomas auditivos e vestibulares dos participantes através de um questionário e foi avaliada a função coclear e vestibular (76). O estudo conseguiu demonstrar que há evidência de que a hipertensão arterial está associada a um deterioramento da função coclear, apoiando assim a conclusão obtida nos estudos realizados em animais, que referem a cóclea como o local mais afetado pela HTA, mais especificamente a *stria vascularis*. Não houve evidência de que a função vestibular sofra danos pela presença de HTA (76).

Outro estudo do tipo transversal estudou os limiares auditivos dos participantes de forma a determinar a associação entre a hipertensão e a perda auditiva. No estudo participaram 250 pessoas com diagnóstico de hipertensão e idades compreendidas entre 18 e 59 anos e 250 pessoas sem hipertensão, como grupo controlo (77). Os resultados mostraram uma prevalência de perda auditiva de 30% nos indivíduos hipertensos. Um em cada quatro indivíduos com HTA grau 1 tinha perda auditiva e cerca de metade dos indivíduos com HTA grau 2 tinha perda auditiva. Os resultados mostram não só uma correlação positiva entre a HTA e a PA, mas também um aumento da prevalência de PA com o aumento da severidade da HTA (77).

5.1.1 Exposição ao ruído

Com o objetivo de avaliar o efeito combinado da hipertensão arterial e da exposição ao ruído foi realizado um estudo transversal em que o grupo controlo era composto por indivíduos sem exposição ocupacional ao ruído e sem hipertensão e o grupo em estudo era constituído por indivíduos com exposição ocupacional ao ruído podendo ou não ter diagnóstico de hipertensão (78). Os participantes selecionados eram de ambos os sexos e com uma mediana de idades de 39 anos. A pressão arterial foi medida apenas quando os participantes completaram 12 horas sem exposição ao ruído. Após recolher informação sobre a exposição ao ruído e a função auditiva dos participantes, concluiu-se que a pressão arterial e a exposição ocupacional ao ruído, em combinação ou independentemente, aumentam o risco de perda auditiva bilateral em frequências elevadas (78). A exposição a longo prazo a níveis elevados de ruído ocupacional

está associada a lesão nas células ciliares e na condução de sinal do nervo auditivo, sendo que a perda auditiva bilateral em frequências elevadas é considerada um biomarcador desta exposição a longo prazo. O estudo permitiu concluir que a hipertensão é um fator de risco independente para a perda auditiva e ainda, que pode ter um efeito sinérgico na perda auditiva quando combinada com a exposição ocupacional ao ruído, especialmente em indivíduos do sexo masculino e com idades mais avançadas (78).

Um outro estudo foi realizado com o objetivo de estudar as características da perda auditiva de indivíduos hipertensos e com exposição ocupacional ao ruído (79). A população em estudo era então composta por 29 868 indivíduos com diagnóstico de hipertensão expostas a ruído ocupacional e o grupo controle era composto por 240 165 indivíduos sem diagnóstico de hipertensão, mas com exposição ocupacional ao ruído (79). A função auditiva foi avaliada por audiometria tonal e a pressão arterial foi medida tendo passado mais de 12h sem exposição ao ruído. Os resultados obtidos no estudo permitiram não só reforçar a ligação da perda auditiva à hipertensão arterial como também demonstrar que a hipertensão é um fator de risco para a perda auditiva em indivíduos com exposição ocupacional ao ruído, tal como indica o estudo anterior (79).

5.2 Estudos em animais

Os estudos descritos realizados em humanos permitiram obter uma correlação positiva entre a hipertensão arterial e a perda auditiva enquanto que os estudos realizados em animais apresentam diversos mecanismos possíveis pelos quais a hipertensão poderá levar à perda auditiva.

5.2.1 Péptido Natriurético

Um estudo realizado com o objetivo de avaliar a existência de uma correlação entre a hipertensão e a perda auditiva utilizou 10 ratos fêmea hipertensos (SHR- *spontaneously hypertensive rat*) e 10 ratos fêmea normotensos como grupo controle (WKY- *Wistar-Kyoto strain*) (80). Ambos os grupos continham apenas ratos de 12 meses de idade e peso corporal entre os 170 g e os 250 g. A pressão arterial foi obtida através do cálculo da média de várias medições feitas ao longo de 2 semanas e a medição do potencial endococlear foi feita através

da medição dos valores obtidos recorrendo a um eléctrodo de prata colocado na membrana da janela redonda de ambos os ouvidos dos ratos, tendo sido depois averiguado qual o melhor ouvido de cada animal, através do qual se obteve os restantes dados para o estudo (80). O estudo verificou que existia uma maior prevalência de perda aditiva nos ratos hipertensos. Este grupo de ratos demonstrou ter uma diminuição na função das células ciliares e uma diminuição dos máximos de intensidade, permitindo assim concluir que a hipertensão é um fator de risco para a ocorrência de perda auditiva (80). Como possível mecanismo, o estudo refere que o péptido natriurético pode ser uma das causas de perda auditiva neurosensorial em pessoas ou animais hipertensos (80).

O péptido natriurético é na verdade uma família de péptidos, sendo que o péptido natriurético atrial (ANP) e o péptido natriurético do tipo B são libertados pelo coração em resposta a um aumento do volume ou pressão e vão induzir vasodilatação, natriurese e diurese (80,81). O péptido natriurético atrial, assim como os seus recetores, é extensivamente expresso na cóclea e *stria vascularis* (82).

Foi realizado um estudo para avaliar o efeito do ANP na expressão do mRNA do canal de sódio epitelial (ENaC) na *stria vascularis* de rato, sendo que para tal foi usado o método de RT-qPCR (82). O ENaC é um canal responsável por regular o transporte de sódio através do epitélio, podendo ser encontrado em vários órgãos, nomeadamente, nos rins, cólon, pulmões, glândulas sudoríparas e glândulas salivares. Este canal tem três subunidades, α , β e γ , sendo a subunidade α a mais importante para o funcionamento do canal de sódio epitelial. Para a realização do estudo foram usados os ossos temporais de ratos, tendo-se removido, dissecado e preparado o tecido da *stria vascularis* (82). Após realização do RT-qPCR, ficou demonstrada a expressão do mRNA do α -ENaC na *stria vascularis*. Os tecidos tratados com ANP demonstraram uma diminuição da expressão do mRNA do α -ENaC, tendo-se verificado um efeito máximo de inibição às 2h. Assim sendo, o ANP poderá inibir a reabsorção de sódio através da supressão da expressão do ENaC (82).

A diminuição da expressão do ENaC vai levar a um aumento da concentração de sódio na endolinfa, podendo ter consequências ao nível da homeostase iónica da endolinfa (82). Tal como descrito anteriormente é a homeostase coclear, controlada pela *stria vascularis* que permite a criação do potencial endococlear. Assim sendo, no caso de alteração da homeostase coclear, será de esperar que ocorram também alterações ao nível do potencial endococlear e, portanto, perda de despolarização das células (82).

5.2.2 Aumento da permeabilidade capilar

Um estudo realizado com o objetivo de estudar a função e morfologia da cóclea em ratos hipertensos (SHR) utilizou como grupo de controlo ratos normotensos (WKY) (83). Os grupos eram compostos por ratos de ambos os sexos e de várias idades. Foi medida a pressão arterial sistólica na cauda e a função auditiva através da medição do potencial endococlear (83). Foram feitos estudos morfológicos da cóclea aos 3, 6 e 12 meses aos dois grupos e aos 20 meses apenas no grupo de controlo. Os resultados obtidos mostraram diferenças significativas na pressão arterial entre os dois grupos. Em relação ao limiar auditivo, o grupo hipertenso mostrou um aumento mais pronunciado com o aumento da idade que no grupo controlo (83). O estudo morfológico demonstrou que a *stria vascularis* é a estrutura mais afetada pela hipertensão, tendo demonstrado lesões a partir dos 3 meses de idade (83). Aos 12 meses de idade, as lesões no aparelho auditivo eram vastos e notáveis, nomeadamente na desintegração do órgão de Corti e nas células ciliares que apresentaram grânulos de lisossomas ou lipofuscina e apresentavam-se atróficas. O estudo apresenta como possível mecanismo a entrada de substâncias nocivas para o espaço extracelular da *stria vascularis* causando lesões celulares (83).

Outro estudo utilizou porquinhos-da-índia com o objetivo de estudar alterações na permeabilidade da barreira hemato-labiríntica. Para tal foi utilizado como marcador um composto catiónico exógeno, o trimetilfenilamónio (TMPA), sendo possível detetar este ião em concentrações bastante baixas por microelétrodos e foi administrada epinefrina por via intravenosa com o objetivo de induzir hipertensão. O TMPA foi administrado por perfusão intravenosa de forma a manter a sua concentração estável no sangue ao longo do estudo (84).

Os resultados permitiram confirmar a presença da barreira hemato-labiríntica e demonstrar que a permeabilidade da mesma ao TMPA para a perilinfa aumenta após elevação da pressão arterial causada pela administração epinefrina, ou seja, quando há aumento da pressão arterial há também um aumento da permeabilidade da barreira hemato-labiríntica, possivelmente devido a lesões nos vasos. Este estudo apoia assim a hipótese de haver extravasamento dos capilares em indivíduos hipertensos podendo levar à lesão celular (84).

Ao haver aumento da permeabilidade capilar há a possibilidade de haver uma disrupção da homeostase iónica dos fluídos presentes na cóclea, provocando perda de despolarização das células e consequentemente perda auditiva (83–85).

5.2.3 Alterações iónicas

Outro estudo teve como objetivo estudar as alterações no potencial de ação composto, no potencial de equilíbrio do potássio e na concentração de potássio na endolinfa, perilinfa, células marginais e ligamento espiral em ratos hipertensos (SHR) comparando com ratos normotensos (WKY), de várias idades (86). O potencial de equilíbrio do potássio nas células marginais era significativamente mais elevado nos ratos hipertensos em comparação com o grupo controlo, permitindo reforçar a teoria de que o principal local na cóclea afetado pela hipertensão é a *stria vascularis*. A concentração de potássio na endolinfa e células marginais era significativamente mais elevada no grupo SHR do que no grupo WKY. A igual concentração de potássio na perilinfa e ligamento espiral dos dois grupos sugere que estas estruturas poderão não ser afetadas pela hipertensão, ao contrário da *stria vascularis* e endolinfa. Tendo em conta os resultados obtidos no estudo, verificou-se a possibilidade de alterações iónicas nos potenciais das células estarem envolvidas na perda auditiva associada à hipertensão, possivelmente devido a um aumento na atividade da bomba de sódio/potássio na *stria vascularis* (86).

A bomba de sódio/potássio é altamente expressa no ouvido interno e a sua diferente expressão nos vários tipos de células encontrados no ouvido interno vai se refletir em diferentes capacidades de transporte de sódio e potássio, contribuindo para o ambiente iónico e elétrico adequado (87). Estudos indicam que a atividade da bomba de sódio/potássio aumenta em resposta ao aumento da pressão arterial, resultando no aumento da concentração de potássio na endolinfa, o que irá provocar uma alteração na homeostase endococlear, repetindo o mecanismo já descrito para outros estudos em que há uma perda da despolarização celular, levando a uma perda auditiva (86).

5.2.4 Autorregulação do fluxo sanguíneo coclear

Um estudo utilizou também ratos hipertensos (SHR) e ratos normotensos como grupo controlo (WKY), tendo ambos os grupos apenas ratos macho, para estudar se a capacidade de resposta do fluxo sanguíneo coclear era idêntica no grupo SHR e no grupo WKY (18). Para tal administraram diferentes doses de angiotensina II aos animais de ambos os grupos de forma a provocar aumentos na pressão arterial. Os resultados mostraram que o grupo de ratos hipertensos, apesar de ter um nível basal de pressão arterial superior ao grupo de controlo, obteve um menor fluxo sanguíneo coclear em comparação com o outro grupo de ratos (18). Por

outro lado, os ratos normotensos, apresentaram um aumento do fluxo sanguíneo com o aumento da pressão arterial (18). Sabe-se que os ratos hipertensos têm vasos sanguíneos com menor diâmetro e paredes mais espessas que os ratos normotensos da mesma faixa etária. Assim sendo, os vasos sanguíneos dos ratos hipertensos, devido às diferenças anatômicas com os ratos normotensos, podem não permitir um aumento tão grande do fluxo sanguíneo coclear em situações de grande aumento da pressão arterial como os ratos normotensos (18). No entanto, o que era esperado obter nos resultados dos ratos hipertensos era um aumento inicial do fluxo sanguíneo seguido de um plateau durante a contínua elevação da pressão arterial em vez da diminuição do fluxo sanguíneo (18).

O estudo propõe então a existência de um mecanismo ineficaz de autorregulação nos SHR que perante momentos de grande elevação da pressão arterial promove a redução do fluxo sanguíneo coclear, provavelmente por vasoconstrição, de forma a proteger os capilares. No entanto, em momentos de elevada necessidade metabólica, poderá impedir a perfusão adequada da cóclea (18). A falta de perfusão da cóclea levará a uma conseqüente diminuição de oxigênio e nutrientes, que não estão a ser transportados eficientemente para o local, podendo resultar em lesão e morte das células ciliares e conseqüentemente, perda auditiva (18).

5.2.5 Resumo dos mecanismos

A figura 12 representa os vários mecanismos descritos pelos quais a hipertensão poderá levar a perda auditiva, sendo que poderá ocorrer mais que um mecanismo em simultâneo. Os mecanismos de perda auditiva iniciam-se com o aumento da pressão arterial que, por mecanismos mais ou menos diretos irá provocar lesão em alguma estrutura do ouvido interno, sendo a mais afetada a *stria vascularis*. O desfecho dos mecanismos é a morte ou a perda de função das células ciliares, sendo que, sem o bom funcionamento destas células perde-se a capacidade de transdução dos sinais sonoros em sinais elétricos, levando à perda auditiva (Figura 12).

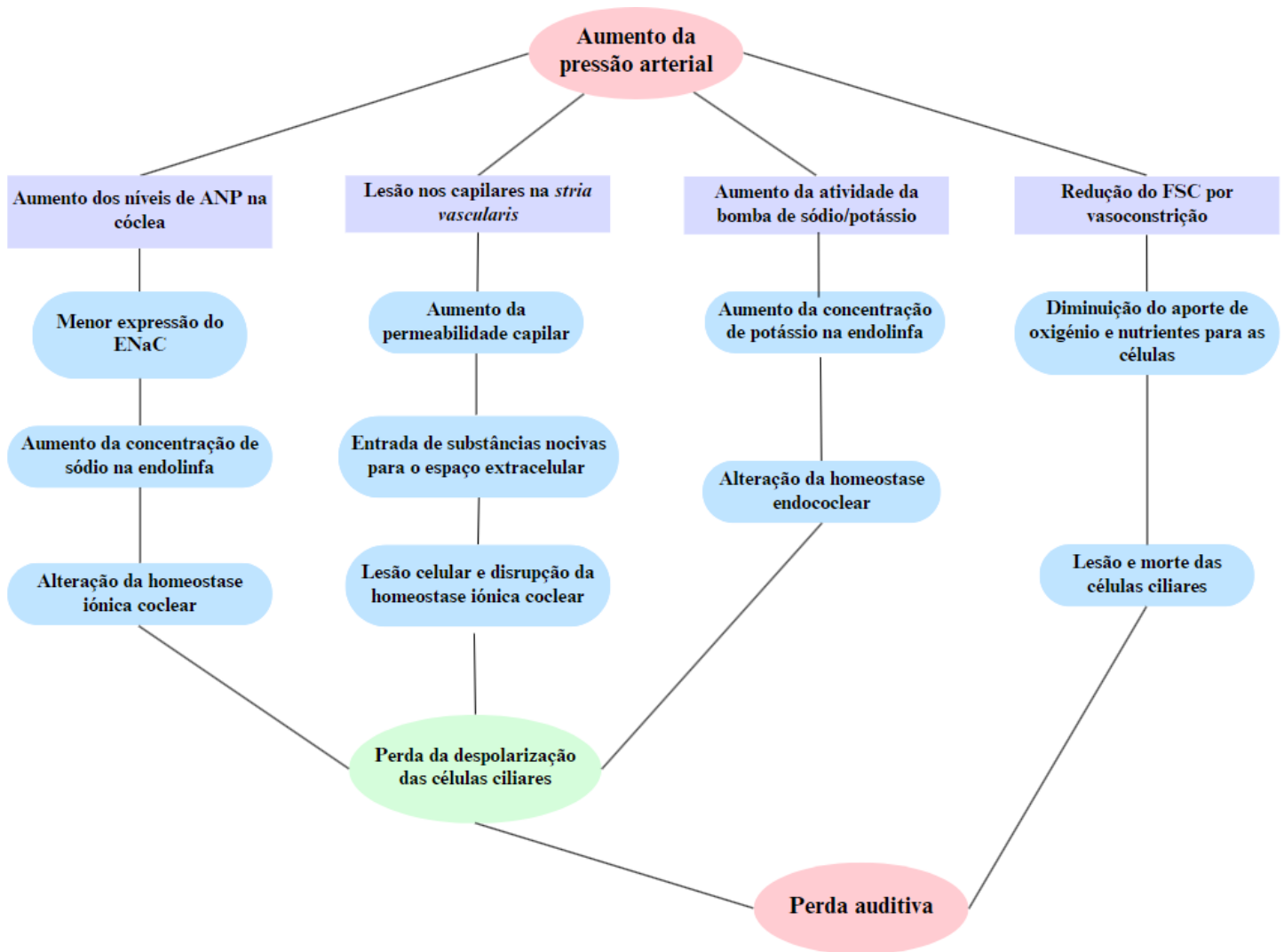


Figura 12: Resumo dos mecanismos pelos quais a hipertensão causa perda auditiva neurosensorial. ANP - Péptido Natriurético atrial; ENaC - canal de sódio epitelial; FSC - Fluxo sanguíneo coclear.

5.3 Impacto no labirinto

A hipertensão, para além de afetar a audição, pode ainda afetar o labirinto, responsável pelo equilíbrio, podendo vertigens. Os mecanismos pelos quais a hipertensão provoca vertigens é em grande parte semelhante aos mecanismos discutidos para a perda auditiva. A HTA pode causar hemorragia no ouvido interno levando a isquemia do vestíbulo ou cóclea, pode reduzir a permeabilidade capilar devido ao aumento da viscosidade sanguínea, diminuindo o aporte de oxigênio, levando a hipoxia e pode criar alterações iônicas que afetam os potenciais de ação das células, afetando assim a propagação de sinal (88).

5.4 Prevenção da perda auditiva associada à hipertensão

Tendo em conta todos os mecanismos descritos, a hipertensão provoca disfunção e morte das células ciliares. Assim sendo, a possível prevenção da perda auditiva associada à hipertensão será dependente das intervenções feitas ao nível da patologia base, uma vez que atualmente não existem opções terapêuticas no mercado capazes de reverter a perda de audição. Através da prevenção e tratamento da hipertensão arterial previne-se a consequente perda auditiva neurossensorial (85).

6. Conclusão

Os estudos descritos permitiram concluir que existe de facto uma relação de causa-efeito entre a hipertensão arterial e a perda auditiva neurossensorial em que a HTA causa degeneração da ouvido interno.

Devido às suas características fisiológicas, o ouvido humano é bastante suscetível a alterações de funcionamento causadas pela hipertensão arterial. Os estudos indicam que a *stria vascularis*, uma estrutura localizada na cóclea, é o local mais afetado pela hipertensão arterial. O ouvido interno depende do adequado funcionamento da *stria vascularis* para a criação da homeostase iónica coclear, necessária para a criação do potencial endococlear, através da realização do transporte de iões potássio para o ducto coclear e do impedimento da entrada de moléculas através da sua função de barreira hemato-labiríntica.

De uma forma geral, os mecanismos descritos indicam que a lesão auditiva pode começar no aumento dos níveis de péptido natriurético atrial, que acontece pelo estímulo do aumento de pressão, inibindo o canal de sódio epitelial e, por isso, aumentando as concentrações cocleares de sódio. A ocorrência de lesão nos capilares da *stria vascularis* é outro possível mecanismo, que vai resultar no aumento da permeabilidade da mesma a substâncias nocivas. Poderá ainda haver aumento da atividade da bomba de sódio e potássio, aumentando a concentração de potássio na endolinfa. O aumento da concentração destas substâncias na cóclea vai resultar na destruição da homeostase iónica necessária e na consequente perda de despolarização das células ciliares.

A prevenção e tratamento da hipertensão será a abordagem a adotar de forma a prevenir a perda auditiva neurossensorial e todas as consequências que advêm da mesma. A perda auditiva pode diminuir a qualidade de vida dos indivíduos, tendo por exemplo impacto na comunicação, na aprendizagem e na empregabilidade e promovendo o isolamento social e problemas cognitivos. Há por isso necessidade de haver um maior entendimento da relação causal entre a perda auditiva e a hipertensão arterial, de forma a prevenir tanto a patologia base que é a hipertensão arterial como também a consequente perda auditiva neurossensorial.

7. Referências bibliográficas

1. Hypertension.2023 [consultado a 4 de Junho de 2023]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104
3. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957–980
4. Deafness and hearing loss. [consultado a 4 de Junho de 2023]. https://www.who.int/health-topics/hearing-loss#tab=tab_1
5. Deafness and hearing loss. [consultado a 18 de Março de 2023]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
6. Cunningham LL, Tucci DL. Hearing Loss in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2465–2473
7. Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss: rising prevalence and impact. *Bull World Health Organ*. 2019;97(10):646-646A
8. Outer ear: Anatomy, blood supply, innervation | Kenhub.[consultado a 11 de fevereiro de 2023]. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/outer-ear>
9. Szymanski A, Geiger Z. Anatomy, Head and Neck, Ear. *StatPearls*. 2022 [consultado a 23 de Janeiro de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470359/>
10. Nguyen JD, Duong H. Anatomy, Head and Neck, Posterior Auricular Artery. *StatPearls*. 2022 [consultado a 11 de Fevereiro de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546687/>
11. Kacker A, Sather R, Novick T. Anatomy and Physiology of the Ear - Health Encyclopedia - University of Rochester Medical Center. [consultado a 11 de Fevereiro de 2023]. <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02025>
12. Ekdale EG. Form and function of the mammalian inner ear. *Journal of Anatomy*. 2016;228(2):324–337

13. Middle ear: Anatomy, relating structures and supply | Kenhub. [consultado a 11 de Fevereiro de 2023]. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/middle-ear>
14. Inner ear: Anatomy | Kenhub. [consultado a 11 de Fevereiro de 2023]. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/inner-ear>
15. Spiral Ligament of Cochlea | Harvard Catalyst. [consultado a 18 de Junho de 2023]. <https://connects.catalyst.harvard.edu/Profiles/display/Concept/Spiral%20Ligament%20of%20Cochlea>
16. Mei X, Atturo F, Wadin K, Larsson S, Agrawal S, Ladak HM, et al. Human inner ear blood supply revisited: the Uppsala collection of temporal bone—an international resource of education and collaboration. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2018;123(3):131–142
17. Thulasiram MR, Ogier JM, Dabdoub A. Hearing Function, Degeneration, and Disease: Spotlight on the Stria Vascularis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:841708
18. Quirk WS, Wright JW, Dengerink HA, Miller JM. Angiotensin II-induced changes in cochlear blood flow and blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hearing Research*. 1988;33:129-135
19. Brown JN, Nuttall AL. Autoregulation of cochlear blood flow in guinea pigs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1994;266(2 pt 2):H458-467
20. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Research Reviews*. 2003;43:17–28
21. Stenfelt S. Inner ear contribution to bone conduction hearing in the human. *Hearing Research*. 2015;329:41–51
22. Peterson DC, Reddy V, Hamel RN. Neuroanatomy, Auditory Pathway. *StatPearls*. 2022 [consultado a 11 de Fevereiro de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532311/>
23. Learn How Hearing Works in the Ear. 2020 [consultado a 18 de Junho de 2023]. <https://audiocardio.com/hearing-loss/learn-how-hearing-works-in-the-ear/>
24. Brownell WE, How The Ear Works-Nature’s Solutions For Listening. *Volta Review*. 1997;99(5):9-28
25. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. Hair Cells and the Mechanoelectrical Transduction of Sound Waves. *Neuroscience*. 2nd edition. 2001

26. Nordang L, Cestreicher E, Arnold W, Anniko M. Glutamate is the Afferent Neurotransmitter in the Human Cochlea. *Acta Oto-laryngologica*. 2000;120(3):359–362
27. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Potential health risks of exposure to noise from personal music players and mobile phones including a music playing function. 2008.
28. Lasak JM, Allen P, McVay T, Lewis D. Hearing loss: Diagnosis and management. *Primary Care*. 2014;41(1):19–31
29. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Deutsches Arzteblatt*. 2011;108(25):433-444
30. Isaacson J, Vora N. Differential Diagnosis and Treatment of Hearing Loss - *American Family Physician*. 2003;68(6):1125-1132
31. Byl FM. Sudden Hearing Loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984;94(5):647-661
32. Hearing loss in adults: assessment and management. NICE guideline. 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng98
33. Falkson SR, Tadi P. Otoscopy. *StatPearls*. 2022 [consultado a 26 de Fevereiro de 2023]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556090/>
34. Davies RA. Audiometry and other hearing tests. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;137:157–176
35. Encyclopaedia Britannica.phoneme. [consultado a 17 de Junho de 2023]. <https://www.britannica.com/topic/phoneme>
36. Speech audiometry | Cochlea. [consultado a 17 de Junho de 2023]. <http://www.cochlea.eu/en/audiometry/subjective-measure/speech-audiometry>
37. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. *StatPearls*. 2022. [consultado a 26 de Fevereiro de 2023]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725647/>
38. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clinical Interventions in Aging*. 2012;7:159–163
39. Genther DJ, Frick KD, Chen D, Betz J, Lin FR. Association of Hearing Loss With Hospitalization and Burden of Disease in Older Adults. *Journal of the American Medical Association*. 2013;309(22):10.001
40. Monzani D, Galeazzi G, Genovese E, Marrara A, Martini A. Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2008;28(2):61-66

41. Kramer SE, Kapteyn TS, Houtgast T. Occupational performance: Comparing normally-hearing and hearing-impaired employees using the Amsterdam Checklist for Hearing and Work. *International Journal of Audiology*. 2006;45(9):503–512
42. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):90
43. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *European Heart Journal*. 2014;35(19):1245-1254
44. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension. *Cardiology Clinics*. 2010;28(4):545–559
45. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, Arterial Pressure Regulation. *StatPearls*. 2022 [consultado a 27 de Março de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538509/>
46. Sanders JS, Mark AL, Ferguson DW. Importance of Aortic Baroreflex in Regulation of Sympathetic Responses During Hypotension. Evidence From Direct Sympathetic Nerve Recordings in Humans. *Circulation*. 1989;79(1):83-92
47. Al-Khazraji BK, Kevin Shoemaker J. The Human Cortical Autonomic Network and Volitional Exercise in Health and Disease. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 2018;43(11):1122-1130
48. Foëx P, Sear JW. Hypertension: Pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2004;4(3):71–75
49. Ruland S, Aiyagari V. Cerebral Autoregulation and Blood Pressure Lowering. *Hypertension*. 2007;49(5):977–978
50. Roman RJ, Van Dokkum RPE. Commentary on the Special Issue on the Impact of Myogenic Tone in Health and Disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2014;12(6):779
51. Trammel JE, Sapra A. Physiology, Systemic Vascular Resistance. *StatPearls*. 2022 [consultado a 27 de Março de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556075/>
52. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: Physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(4):2393–2442
53. Chobanian A V. Vascular Effects of Systemic Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 1992;69(13):3E-7E

54. Sociedade Portuguesa de Hipertensão [consultado a 21 de Junho de 2023]. https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89
55. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(11):1278–1293
56. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Archives of Internal Medicine*. 1995;155(7):701–709
57. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects On Blood Pressure Of Reduced Dietary Sodium And The Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH) Diet. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):3-10
58. Kokkinos PF, Papademetriou V. Exercise and hypertension. *Coronary Artery Disease*. 2000;11(2):99–102
59. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *Journal of Hypertension*. 1993;11:223–229
60. Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). 2023 [consultado a 30 de Abril de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
61. Yılmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turkish Thoracic Journal*. 2019;20(1):36-42
62. Thind GS. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Comparative Structure, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1990;4(1):199-206
63. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(1):16-29
64. Wadelius M, Marshall SE, Islander G, Nordang L, Karawajczyk M, Yue QY, et al. Phenotype standardization of angioedema in the head and neck region caused by agents acting on the angiotensin system. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014;96(4):477–481
65. Angiotensin II Receptor Antagonists. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012

66. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiologica*. 2010;65(5):565–570
67. Frishman WH. β -adrenergic receptor blockers: Adverse effects and drug interactions. *Hypertension*. 1988;11(3 Pt 2):II.21-II.29
68. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. *StatPearls*. 2022 [consultado a 30 de Abril de 2023]; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>
69. Russell RP. Side Effects of Calcium Channel Blockers. *Hypertension*. 1988;11(3 Pt2):II.42-II.44
70. Lin Y, Ma L. Blood pressure lowering effect of calcium channel blockers on perioperative hypertension. *Medicine*. 2018;97(48):e13152
71. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. *StatPearls*. 2023 [consultado a 13 de Maio de 2023]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918/>
72. Belai N, Gebrehiwet S, Fitsum Y, Russom M. Hydrochlorothiazide and risk of hearing disorder: A case series. *Journal of Medical Case Reports*. 2018;12(1):135
73. Nawaz MU, Vinayak S, Rivera E, Elahi K, Tahir H, Ahuja V, et al. Association Between Hypertension and Hearing Loss. *Cureus*. 2021;13(9):e18025
74. Agarwal S, Mishra A, Jagade M, Kasbekar V, Nagle SK. Effects of hypertension on hearing. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2013;65(3):S614–S618.
75. Nolan LS. Age-related hearing loss: Why we need to think about sex as a biological variable. *Journal of Neuroscience Research*. 2020; 98(9):1705–1720
76. Esparza CM, Morelos CMC, Muhl GEA, Mendez MN, Carillo NS, Bello NS, et al. Systemic high blood pressure and inner ear dysfunction: a preliminary study. *Clinical Otolaryngology*. 2007;32(3):173–178
77. Babarinde JA, Adeyemo AA, Adeoye AM. Hearing loss and hypertension: exploring the linkage. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2021;37(1):98
78. Zhang HD, Yuan F, Jin N, Deng HX. The Combined Effect of Elevated Blood Pressure and Occupational Noise Exposure on Bilateral High-Frequency Hearing Loss. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2023;65(4):e219–e226
79. Wang B, Han L, Dai S, Li X, Cai W, Yang D, et al. Hearing Loss Characteristics of Workers with Hypertension Exposed to Occupational Noise: A Cross-Sectional Study of 270,033 Participants. *Biomed Research International*. 2018;2018: 8541638
80. McCormick JG, Harris DT, Hartley CB, Lassiter RBH. Spontaneous genetic hypertension in the rat and its relationship to reduced ac cochlear potentials:

- Implications for preservation of human hearing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(8):2668-2672
81. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:2357–2368
 82. Luo Y, Xia Q, Xia Z, Tang Y. Atrial natriuretic peptide reduces the α -subunit of the epithelial sodium channel mRNA expression in the mouse stria vascularis. *Biomedical Reports*. 2015;3(2):159–162
 83. Tachibana M, Yamamichi I, Nakae S, Hirasugi Y, And MM, Mizukoshi O. The site of involvement of hypertension within the cochlea: A comparative study of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Oto-laryngologica*. 1984;97(3–4):257–265
 84. Inamura N, Salt AN. Permeability changes of the blood-labyrinth barrier measured in vivo during experimental treatments. *Hearing Research*. 1992;61(1-2):12-18
 85. Toyama K, Mogi M. Hypertension and the development of hearing loss. *Hypertension Research*. 2022;45:172–174
 86. Rarey KE, Ma YL, Gerhardt KJ, Fregly MJ, Garg LC, Rybak LP. Correlative evidence of hypertension and altered cochlear microhomeostasis: electrophysiological changes in the spontaneously hypertensive rat. *Hearing Research*. 1996;102(1-2):63-69
 87. Fu Y, Ding D, Wei L, Jiang H, Salvi R. Ouabain-induced apoptosis in cochlear hair cells and spiral ganglion neurons in vitro. *Biomed Research International*. 2013;2013:628064
 88. Osuji AE. The Interaction of Hypertension for Vertigo in Audiovestibular Medicine Clinic. *Research in Vestibular Science*. 2022;21(2):29–39
 89. Saúde Acústica - Centro de Reabilitação Auditiva. [consultado a 20 de Junho de 2023]. <https://saudeacustica.pt/o-ouvido/>
 90. Ferneini EM, Goupil MT, McNulty MA, Niekrash CE. Anatomy of the external ear. *Applied Head and Neck Anatomy for the Facial Cosmetic Surgeon*. 2021;85–89
 91. Ear anatomy | Cigna. [consultado a 20 de Junho de 2023]. <https://www.cigna.com/knowledge-center/hw/ear-anatomy-hw141827>
 92. Cleveland Clinic. Inner Ear. [consultado a 20 de Junho de 2023]. <https://my.clevelandclinic.org/health/body/24340-inner-ear>
 93. Yu W, Zong S, Du P, Zhou P, Li H, Wang E and Xiao H. Role of the Stria Vascularis in the Pathogenesis of Sensorineural Hearing Loss: A Narrative Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:774585