

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**LIMIARES AUDITIVOS EM ALTAS FREQUÊNCIAS  
E EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM PACIENTES  
COM FIBROSE CÍSTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LÚCIA BENCKE GEYER

Porto Alegre, Brasil, 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**LIMIARES AUDITIVOS EM ALTAS FREQUÊNCIAS  
E EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM PACIENTES  
COM FIBROSE CÍSTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
LÚCIA BENCKE GEYER

**Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**

**Co-orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Adriane Ribeiro Teixeira**

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre”

Porto Alegre, Brasil, 2014.

CIP - Catalogação na Publicação

Geyer, Lucia Bencke

Límiars auditivos em altas frequências e emissões otoacústicas em pacientes com fibrose cística / Lucia Bencke Geyer. -- 2014.

93 f.

Orientador: Sergio Saldanha Menna Barreto.  
Coorientadora: Adriane Ribeiro Teixeira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. fibrose cística. 2. audiometria. 3. aminoglicosídeos. I. Menna Barreto, Sergio Saldanha, orient. II. Teixeira, Adriane Ribeiro, coorient. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI AVALIADA PELA BANCA  
EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profª Dra. Eliara Pinto Vieira Biaggio

Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

Dra. Anneliese Hoffmann

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Universidade Federal de Rio Grande do Sul - UFRGS

*Dedico este trabalho ao meu esposo João  
e aos meus pais, Ana Maria e Geraldo.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, pela orientação, confiança e oportunidade de realizar este estudo.

À Prof<sup>ª</sup>. Dra. Adriane Ribeiro Teixeira, pela co-orientação, disponibilidade e inigualável tranquilidade ao orientar.

À colega e amiga Fga. Liese Loureiro Weigert, sem a qual este trabalho não poderia ter sido realizado, pela amizade e companheirismo.

Ao meu esposo João, pelo inestimável incentivo e amor. Pelas demonstrações de orgulho, paciência nos momentos de ansiedade e compreensão pelos momentos de ausência.

Aos meus pais, Ana Maria e Geraldo, pelos exemplos de pais que são. Pelo apoio e amor sem precedentes.

Às minhas colegas da Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela amizade e apoio.

Aos pacientes do ambulatório de fibrose cística, pela disponibilidade e por permitirem o uso de suas informações neste estudo.

## RESUMO

**Introdução:** O tratamento dos pacientes com fibrose cística envolve o uso de medicamentos ototóxicos, sendo que os mais frequentemente utilizados são os antibióticos aminoglicosídeos. Devido ao uso frequente deste tipo de medicamento, os pacientes com fibrose cística apresentam risco de desenvolver perda auditiva. **Objetivo:** o objetivo deste estudo foi avaliar a audição dos pacientes com fibrose cística pela audiometria de altas frequências (AAF) e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). **Pacientes e métodos:** estudo transversal retrospectivo e prospectivo, incluindo 75 indivíduos, sendo 39 do grupo de estudo e 36 do grupo controle. Foram realizados os exames de AAF (de 250 a 16.000 Hz) e EOAPD. **Resultados:** o grupo de estudo apresentou limiares na AAF significativamente mais elevados em 250, 1.000, 8.000, 9.000, 10.000, 12.500 e 16.000 Hz. ( $p=0,004$ ) e maior prevalência de alterações nas EOAPD em 1.000 e 6.000 Hz ( $p=0,001$ ), com amplitudes significativamente mais baixas em 1.000, 1.400 e 6.000 Hz. Houve associação significativa entre as alterações dos limiares auditivos na AAF com o número de cursos de aminoglicosídeos realizados ( $p=0,005$ ). Oitenta e três por cento dos pacientes que realizaram mais de 10 cursos de aminoglicosídeos apresentaram perda auditiva na AAF. **Conclusão:** Um número expressivo de pacientes com fibrose cística que receberam repetidos cursos de aminoglicosídeos apresentou alterações na AAF e EOAPD. A realização de 10 ou mais cursos de aminoglicosídeos esteve associada às alterações na AAF. **Descritores:** fibrose cística – audiometria – aminoglicosídeos

## ABSTRACT

**Introduction:** the treatment of patients with cystic fibrosis involves the use of ototoxic drugs, and the most frequently used are the aminoglycoside antibiotics. Due to the frequent use of this drug, cystic fibrosis patients are at risk to develop hearing loss.

**Objective:** the aim of this study was to evaluate the hearing of patients with cystic fibrosis by high frequency audiometry (HFA) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE).

**Patients and methods:** retrospective and prospective cross-sectional study including 75 individuals, 39 of the study group and 36 in the control group. HFA (250 – 16,000 Hz) and DPOAE tests were conducted. **Results:** the study group had thresholds significantly higher in the HFA in 250, 1,000, 8,000, 9,000, 10,000, 12,500 and 16,000 Hz ( $p=0.004$ ) and higher prevalence of abnormal DPOAE at 1,000 and 6,000 Hz ( $p=0.001$ ), with significantly lower amplitudes of 1,000, 1,400 and 6,000 Hz. There was a significant association between changes in hearing thresholds in HFA with the number of courses of aminoglycosides performed ( $p=0.005$ ). Eighty-three percent of patients who completed more than 10 courses of aminoglycosides had hearing loss in HFA. **Conclusion:** a significant number of patients with cystic fibrosis who received repeated courses of aminoglycosides showed alterations in HFA and DPOAE. **Keywords:** cystic fibrosis – audiometry - aminoglycosides



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Órgão de Corti.....	14
<b>Figura 2.</b> Vias auditivas aferentes.....	18
<b>Figura 3.</b> Audiometria de altas frequências.....	24
<b>Figura 4.</b> Emissões otoacústicas por produto de distorção.....	29
<b>Figura 5.</b> Curvas timpanométricas.....	31
<b>Figuras do artigo</b>	
<b>Figura 1.</b> Alteração na audiometria de altas frequências nos GE e GC.....	82
<b>Figura 2.</b> Emissões otoacústicas por produto de distorção nos GE e GC.....	83
<b>Figura 3.</b> Associação entre a alteração na audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas por produto de distorção no GE.....	86
<b>Figura 4.</b> Associação do número de cursos de aminoglicosídeos e alteração na audiometria de altas frequências.....	87

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Caracterização da amostra .....	80
<b>Tabela 2.</b> Comparação dos limiares auditivos (dB NA) entre os grupos.....	81
<b>Tabela 3.</b> Comparação das alterações nas EOAPD por frequência e por orelha entre os grupos.....	84
<b>Tabela 4.</b> Comparação das amplitudes (dB NPS) das EOAPD entre os grupos.....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAF** – audiometria de altas frequências

**AG** – aminoglicosídeos

**ANOVA** – análise de variância

**ATL** – audiometria tonal liminar

**dB** – decibel

*dB HL* – *decibel hearing level*

**dB NA** – decibel nível de audição

**dB NPS** – decibel nível de pressão sonora

*dB SPL* – *decibel sound pressure level*

*DPOAE* – *distortion product otoacoustic emissions*

**EOA** – emissões otoacústicas

**EOAPD** – emissões otoacústicas por produto de distorção

**EOAT** – emissões otoacústicas transientes

**FC** – fibrose cística

**GC** – grupo controle

**GE** – grupo de estudo

**HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

*HFA* – *high frequency audiometry*

**Hz** – Hertz

**kHz** - quilohertz

*SPSS* – *Statistical Package for the Social Sciences*

*WHO* – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
2.1. Cóclea.....	13
2.1.1. Células ciliadas externas.....	14
2.1.2. Células ciliadas internas.....	15
2.2. Fisiologia da audição.....	16
2.3. Vias auditivas.....	17
2.4. Ototoxicidade.....	19
2.5. Avaliação auditiva na ototoxicidade.....	22
2.5.1. Audiometria tonal liminar.....	22
2.5.2. Audiometria de altas frequências.....	24
2.5.3. Emissões otoacústicas.....	28
2.5.4. Imitanciometria.....	30
2.6. Fibrose cística.....	32
2.6.1. Definição.....	32
2.6.2. Epidemiologia.....	33
2.6.3. Genética.....	33
2.6.4. Diagnóstico.....	33
2.6.5. Prognóstico.....	33
2.6.6. Manifestações respiratórias.....	34
2.6.7. Manifestações pancreáticas e digestivas.....	35
2.6.8. Manifestações hepáticas.....	35
2.6.9. Manifestações nutricionais.....	36
2.6.10. Tratamento.....	36

<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	37
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	38
4.1. Objetivo geral.....	38
4.2. Objetivos específicos.....	38
<b>5. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	39
5.1. Delineamento.....	39
5.2. Amostra.....	39
5.3. Cálculo do tamanho da amostra.....	40
5.4. Critérios de inclusão.....	40
5.5. Critérios de exclusão.....	40
5.6. Instrumentos e medidas.....	41
5.7. Considerações éticas.....	43
5.8. Análise estatística.....	43
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	44
<b>ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS</b> .....	59
<b>APÊNDICE I</b> - Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo de estudo.....	88
<b>APÊNDICE II</b> - Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.....	90
<b>APÊNDICE III</b> – Folha de dados.....	92

## 1 INTRODUÇÃO

A audição é a base sobre a qual o sistema de comunicação é construído e a perda auditiva pode causar prejuízos a essa habilidade. Estes prejuízos dependerão do grau, configuração, duração e estabilidade da perda auditiva, além da idade do indivíduo (NORTHERN E DOWNS, 2005).

As perdas auditivas podem possuir fatores etiológicos, congênitos ou adquiridos e apresentar diferentes tipos e graus. Uma das causas de perda auditiva adquirida é a utilização de medicamentos ototóxicos, que podem danificar a orelha interna, afetando o sistema auditivo e/ou vestibular (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Um dos principais agentes de alterações cocleares por ototoxicidade são os antibióticos aminoglicosídeos, amplamente utilizados no tratamento da fibrose cística. Devido ao uso frequente deste tipo de medicamento, os pacientes com fibrose cística possuem alto risco de desenvolver perda auditiva (MULHERIN *et al.*, 1991; STAVROULAKI *et al.*, 2002; PILTCHER *et al.*, 2003; CHENG *et al.*, 2009).

Na maioria dos casos, a lesão causada pela ototoxicidade é irreversível, trazendo importantes consequências sociais e psicológicas para os pacientes acometidos (AQUINO *et al.*, 2008). Nas crianças, a perda auditiva, mesmo restrita às altas frequências, pode afetar o desenvolvimento da linguagem (KNIGHT *et al.*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al.*, 2005). Por estes motivos, pacientes que utilizam medicamentos ototóxicos devem realizar monitoramento auditivo, a fim de detectar alterações auditivas o mais precocemente possível, visando à adoção de tratamentos adequados antes que ocorram distúrbios de linguagem.

Dentre as avaliações que podem ser utilizadas para monitorar a audição de

pacientes expostos a agentes ototóxicos, a audiometria de altas frequências tem sido citada como um dos métodos mais eficazes na detecção precoce de perda auditiva (McRORIE *et al.*, 1989; FAUSTI *et al.*, 1992; FAUSTI *et al.*, 1994.; GARCIA *et al.*, 2003; REAVIS *et al.*, 2008; CHAUHAN *et al.*, 2011; ABUJAMRA *et al.*, 2013). Este exame, juntamente com a pesquisa de emissões otoacústicas, vem sendo utilizado no monitoramento auditivo em casos de ototoxicidade (MULHERAN *et al.*, 1997; STAVROULAKI *et al.*, 1999; VALLEJO *et al.*, 2001; STAVROULAKI *et al.*, 2002; TORAL-MARTIÑÓN *et al.*, 2003; ALMEIDA *et al.*, 2006; IBRAHIM *et al.*, 2011).

Diante do exposto, observa-se a importância de realizar um estudo sobre a audição em altas frequências e as emissões otoacústicas por produto de distorção nos pacientes portadores de fibrose cística.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Por se tratar de um estudo sobre audição e ototoxicidade, a revisão literária sobre a anatomofisiologia da orelha será focada nas estruturas da orelha interna.

### 2.1 Cóclea

A cóclea constitui a parte anterior do labirinto. Sua estrutura é formada por três tubos enrolados em espiral em torno de um osso chamado columela ou modíolo. Sua base é mais larga e possui as janelas oval e redonda. Os três tubos estão dispostos paralelamente e são de cima para baixo: a escala vestibular, que se limita com a orelha média pela janela oval; a escala média ou canal coclear, que possui o órgão de Corti; e a escala timpânica, que se limita com a orelha média pela janela redonda (OLIVEIRA, 2006).

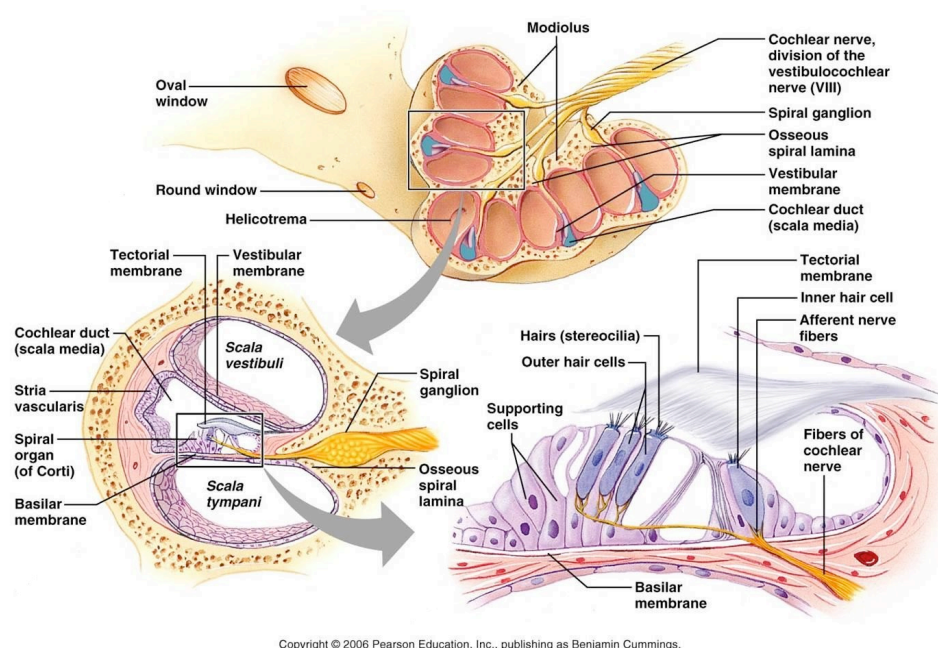
As escalas vestibular e timpânica comunicam-se pelo helicotrema no ápice da cóclea e contêm perilinfa, líquido rico em sódio e pobre em potássio. Já a escala vestibular é separada da escala média pela fina e flexível membrana vestibular de Reissner (OLIVEIRA E BERNAL, 2003; OLIVEIRA, 2006).

A escala média é separada da escala timpânica por uma divisória rígida que inclui uma parte mais flexível, chamada membrana basilar. A membrana basilar possui base mais larga e é constituída por fibras cujo comprimento aumenta à medida que o diâmetro diminui, diminuindo também a rigidez (BONALDI *et al.*, 2003).

A membrana basilar abriga o órgão de Corti, estrutura receptora auditiva, formada basicamente por células de sustentação e células ciliadas. Cobrindo o órgão de Corti está a membrana tectória, uma estrutura gelatinosa com minúsculas fibrilas, aonde se fixam os cílios das células ciliadas (MUNHOZ *et al.*, 2003; CALDAS NETO, 2005).



Entre as membranas basilar e vestibular de Reissner está a estria vascular, um conjunto de capilares responsável pelo fornecimento de energia para a cóclea, irrigação e drenagem da orelha interna, produção e absorção de endolinfa (CALDAS NETO, 2005; OLIVEIRA, 2006).



**Figura 1.** Órgão de Corti

Fonte: <http://healthfavo.com/cochlea-anatomy.html> (acessado em 10 de novembro de 2013).

### 2.1.1 Células ciliadas externas

Ao longo das espiras cocleares estão dispostas três fileiras de células ciliadas externas, firmemente ligadas à membrana basilar do canal coclear e banhadas por endolinfa e perilinfa. Seu potencial elétrico em repouso é de -70 mV. As células ciliadas externas são envolvidas parcialmente por células de sustentação, formando os chamados espaços de Nuel entre elas, o que permite o movimento destas células. Em sua base, estão ligadas às células de Deiters, permitindo que os movimentos das células possam

repercutir sobre a membrana basilar e a estrutura do canal coclear (OLIVEIRA, 2006).

As células ciliadas externas não têm capacidade de atuar como receptores cocleares, não codificam a mensagem sonora. Possuem contrações rápidas e lentas que exercem uma função de amplificação, permitindo o aumento de até 50 dB da intensidade de um estímulo sonoro ao provocar o aumento da vibração da membrana basilar e, conseqüentemente, o aumento da estimulação das células ciliadas internas (BONALDI *et al.*, 2003; MOMENSOHN-SANTOS *et al.*, 2011).

O sistema eferente medial das células ciliadas externas produz contrações lentas, que modulam as contrações rápidas. Este mecanismo implica em eventos importantes como a detecção de um sinal em meio a ruído, seletividade frequencial, proteção contra a superestimulação acústica, focalização de atenção para um fenômeno acústico e regulação da amplificação coclear (MUNHOZ *et al.*, 2003; MOMENSOHN-SANTOS *et al.*, 2011).

### **2.1.2 Células ciliadas internas**

As células ciliadas internas estão ligadas entre si, sem espaços livres ao seu redor e dispostas em uma única fileira sobre a membrana basilar, banhadas somente por endolinfa. Seu potencial elétrico em repouso é de -40 mV. Essas células são consideradas transdutores sensoriais que recebem e transformam a mensagem sonora em elétrica para ser enviada pelas vias nervosas aos centros auditivos do lobo temporal. No ápice de sua superfície estão os canais catiônicos, que se abrem com a vibração da membrana basilar quando os cílios são inclinados e tocam a membrana tectória. Com a abertura desses canais catiônicos, ocorre a despolarização da célula, que ocasiona a formação de potenciais elétricos e a ativação da região sináptica (MUNHOZ *et al.*, 2003; OLIVEIRA E BERNAL, 2003; OLIVEIRA, 2006).

## 2.2 Fisiologia da audição

A onda sonora captada pelo pavilhão auditivo atinge a membrana timpânica, fazendo-a vibrar na frequência em que foi estimulada. A vibração da membrana timpânica provoca movimentação da cadeia ossicular, que está ligada a ela pelo cabo do martelo. A vibração incidida sobre o martelo faz vibrar também a bigorna, que impulsiona a platina do estribo para dentro e para fora da janela oval. A movimentação do estribo transmite a vibração pela perilinfa, que se move em direção às escalas timpânica e média e provoca movimentação do ducto coclear e das membranas vestibular e basilar. (CALDAS NETO, 2005; MOMENSOHN-SANTOS *et al.*, 2011).

O movimento em forma de ondas causado pelo deslocamento da perilinfa atinge sua amplitude máxima no local da membrana basilar correspondente à frequência do estímulo sonoro recebido. A base da membrana basilar é mais estreita e rígida e por isso vibra mais intensamente quando estimulada por sons de frequência mais alta. E seu ápice, por ser mais largo e flácido, apresenta maior vibração mediante sons de frequência mais baixa. Estas diferenças de pontos de ressonância ao longo da membrana basilar são responsáveis pela discriminação de frequências, de forma pouco acurada (MUNHOZ *et al.*, 2003; OGHALAI, 2004).

A vibração da membrana basilar e do órgão de Corti provoca o deslocamento dos estereocílios das células ciliadas externas e, conseqüentemente, a abertura dos canais de potássio, que promovem o aparecimento dos potenciais microfônicos cocleares, provocando contrações rápidas das células ciliadas externas. Este tipo de contração ocasiona a amplificação da vibração de uma área delimitada da membrana basilar e faz com que os cílios mais longos das células ciliadas internas entrem em contato com a membrana tectória e inclinem-se, sendo então estimulados. A

estimulação dos cílios despolariza as células ciliadas internas e forma potenciais receptores em função da entrada de potássio pelos canais iônicos dos cílios. Neste momento são liberados neurotransmissores e a mensagem sonora é codificada em impulsos elétricos, sendo então enviada ao sistema nervoso central pelo nervo acústico. A estimulação seletiva de células ciliadas internas, que por suas inervações próprias enviam informações detalhadas ao sistema nervoso central é a base do sistema de discriminação frequencial mais acurado (OLIVEIRA E BERNAL, 2003; OLIVEIRA, 2006; BONALDI, 2013).

### **2.3 Vias auditivas**

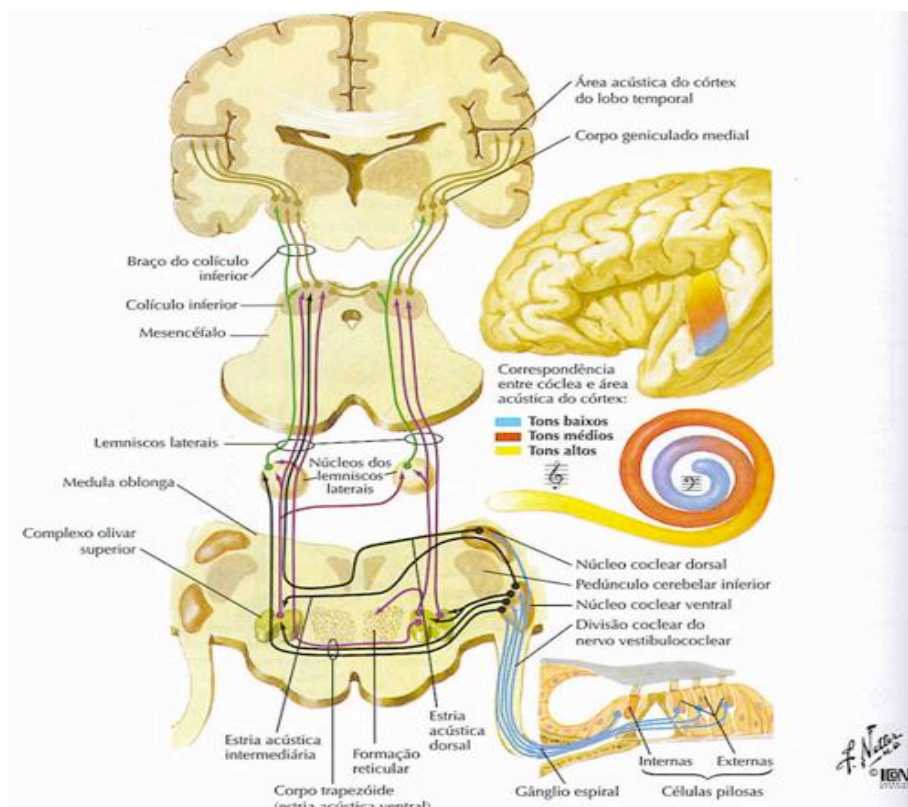
O nervo auditivo possui dois tipos de fibras nervosas, aferentes e eferentes. As fibras aferentes levam as informações originadas nos órgãos periféricos, no caso o órgão de Corti, até o tronco cerebral e cérebro. As fibras eferentes trazem informações originadas nos centros neurais até os órgãos periféricos (GRIZ *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2006).

A maior parte das fibras do nervo auditivo associa-se às células ciliadas internas, sendo que cerca de 90% das fibras aferentes realizam sinapses com estas células. Os neurônios do sistema aferente são ganglionares do tipo I, sendo o glutamato o transmissor sináptico que transmite a mensagem sonora para o córtex auditivo. O sistema eferente lateral é constituído pelas fibras eferentes que se relacionam com as células ciliadas internas. Este sistema ipsilateral é supostamente relacionado à função de inibição diante de sons intensos (BONALDI *et al.*, 2003).

As células ciliadas externas recebem poucas fibras do nervo coclear. Os neurônios são do tipo II e realizam sinapses que não respondem a estímulos sonoros. Supõe-se que este sistema capta informações sobre a contração das células ciliadas

externas, a fim de regular as contrações rápidas destas células e como alerta diante sons intensos. Existe também um sistema de fibras eferentes para as células ciliadas externas, que supostamente regula a contração lenta destas células (BONALDI *et al.*, 2003).

As fibras aferentes advindas do órgão de Corti chegam ao núcleo coclear ventral e dorsal, onde realizam sinapses. Do núcleo coclear ventral, partem fibras para o complexo olivar dos dois lados, onde outra sinapse ocorre. As fibras que partem do complexo olivar ascendem, algumas no mesmo lado e outras cruzam, ligando-se aos núcleos do lemnisco lateral. Do núcleo coclear dorsal as fibras dirigem-se para o lado oposto e realizam sinapse no núcleo do lemnisco lateral. Do lemnisco lateral partem fibras em direção ao colículo inferior. Deste, as fibras se dirigem ao corpo geniculado medial e então ao córtex auditivo (MUNHOZ *et al.*, 2003).



**Figura 2.** Vias auditivas aferentes

Fonte: Netter, 1997.

## 2.4 Ototoxicidade

A ototoxicidade é definida como uma lesão da orelha interna causada por agentes químicos, que podem danificar o sistema auditivo e/ou vestibular (MITRE, 2003; RYBAK E RAMKUMAR, 2007).

Estudos têm demonstrado que o principal mecanismo envolvido no prejuízo às células ciliadas na ototoxicidade está relacionado aos radicais livres de oxigênio. Acredita-se que estes causam estresse oxidativo e iniciam o processo de apoptose celular (ROLAND, 2004; KINIS *et al.*, 2013).

Na alteração auditiva decorrente da ototoxicidade, as células ciliadas externas são as primeiras a serem atingidas, seguidas das células ciliadas internas. A estria vascular também pode ser atingida após um longo período de exposição a agentes ototóxicos (FORGE E SCHACHT, 2000). A degeneração das células ciliadas externas tem início na base da cóclea, acometendo primariamente as altas frequências, podendo posteriormente comprometer as médias e baixas frequências (FAUSTI *et al.*, 1992; FAUSTI *et al.*, 1994; FORGE E SCHACHT, 2000; ZHENG *et al.*, 2001; OLIVEIRA E BERNAL, 2003; MITRE, 2003; JACOB *et al.*, 2006). A perda auditiva pode manifestar-se como uni ou bilateral, de grau leve a severo e ser temporária ou permanente (AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 1994).

As drogas ototóxicas mais comumente utilizadas são os antibióticos aminoglicosídeos (AG), quimioterápicos com complexos de platina (cisplatina e carboplatina), diuréticos de alça, antibióticos macrolídeos e antimalariais (RYBAK E RAMKUMAR, 2007).

Os AG surgiram na década de 40 para o tratamento da tuberculose e foram o

primeiro tipo de medicamento que chamou a atenção para o problema da ototoxicidade. Em países desenvolvidos houve grande redução do uso de AG, porém essas drogas ainda são muito utilizadas em países menos desenvolvidos em função de seu baixo custo e amplo espectro antimicrobiano (GUTHRIE, 2008; AUDO E WARCHOL, 2012; HARRIS *et al.*, 2012).

A incidência de perda auditiva após o uso de AG varia de 0 a 63%. Esta ampla variação pode ser atribuída a diversos fatores como: idade, exposição prévia ou concomitante a outros medicamentos, diferenças no regime de administração da droga e predisposição genética, além das diferentes formas de avaliação e critérios de ototoxicidade (FRYMARK *et al.*, 2010).

Os fatores de risco para ototoxicidade mais comumente citados são idade, níveis séricos da droga, perda auditiva neurossensorial prévia, insuficiência renal, uso concomitante de outro agente ototóxico, exposição a ruído e tempo de uso do medicamento maior do que dez dias (BLACK E PESZNECKER, 1993; *et al.*; JACOB *et al.*, 2006).

Em uma recente revisão sistemática que analisou 48 estudos, não houve correlação entre a perda auditiva e doses mais altas de AG (FRYMARK *et al.*, 2010). Acredita-se que os fatores de risco individuais, a própria doença e a genética podem mascarar a relação dose-resposta (XIE *et al.*, 2011).

A predisposição genética é um fator de risco bem documentado. Já foram relatadas duas mutações que predis põem seus portadores à ototoxicidade por AG. Uma destas mutações, A1555G, está associada à perda auditiva não síndrômica e perda auditiva induzida por AG (GUAN *et al.*, 2000; GURTLER *et al.*, 2005).

Dentre os AG, a neomicina é considerada a substância mais tóxica, seguida da gentamicina, kanamicina e tobramicina. A amicacina e netilmicina são consideradas menos tóxicas (FORGE E SCHACHT, 2000; XIE *et al.*, 2011). A amicacina, neomicina e dihidroestreptomicina tendem a ser mais cocleotóxicas, enquanto a estreptomicina atinge mais o epitélio sensorial vestibular (MATZ *et al.*, 1993; SELIMOGLU *et al.*, 2003; RYBAK E RAMKUMAR, 2007).

A nefrotoxicidade também é comumente causada pelos AG. Ao contrário da ototoxicidade, a nefrotoxicidade geralmente é reversível, sendo a função renal recuperada após o término do uso do medicamento. Apesar de a nefrotoxicidade e a ototoxicidade serem bastante comuns no tratamento com AG, muitos estudos revelaram não haver relação estatisticamente significativa entre estas duas afecções (GUTHRIE, 2008).

Os sintomas da cocleotoxicidade podem estar presentes tão logo o medicamento seja utilizado ou após dias ou meses de tratamento (KONRAD-MARTIN, 2005), assim como podem surgir após a interrupção do uso do agente ototóxico (FORGE E SCHACHT, 2000). Estudos farmacocinéticos indicam que os AG são facilmente absorvidos pela orelha interna e podem permanecer nesta estrutura por bastante tempo após sua eliminação da circulação (ROLAND, 2004; FRYMARK *et al.*, 2010). Os indivíduos que recebem múltiplos cursos de AG, principalmente em um curto período de tempo, como os portadores de fibrose cística, possuem alto risco de desenvolver perda auditiva neurossensorial (CHENG *et al.*, 2009; AL-MALKY *et al.*, 2011).

A azitromicina, um antibiótico macrolídeo, também é muito utilizado na fibrose cística para combater infecções. A maioria dos estudos encontrados na literatura relata perda auditiva temporária causada pela azitromicina (GRIFFITH *et al.*, 1996; TSENG *et*



*al.*, 1997; UZUN *et al.*, 2001; EQUI *et al.*, 2002). Apesar da aparente reversibilidade da perda auditiva, é prudente monitorar a audição de pacientes que recebem azitromicina a longo prazo e em alta dosagem (LO *et al.*, 1999).

## **2.5 Avaliação Auditiva na Ototoxicidade**

O monitoramento auditivo permite a detecção precoce da perda auditiva causada por agentes ototóxicos. Os objetivos deste tipo de avaliação são detectar a lesão antes que ocorra comprometimento da faixa de frequências correspondente à fala, com consequente prejuízo à comunicação, e possibilitar intervenção audiológica precoce por meio de aparelhos de amplificação sonora individual e fonoterapia quando a perda auditiva já estiver instalada (JACOB *et al.*, 2006; KONRAD-MARTIN, 2005; AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2009). O monitoramento auditivo é especialmente importante na população pediátrica, pois mesmo perdas auditivas limitadas às altas frequências podem prejudicar o desenvolvimento da linguagem (DAVIS *et al.*, 1986).

Atualmente, os procedimentos mais utilizados para monitorar a função auditiva em casos de ototoxicidade são a audiometria tonal liminar, a audiometria de altas frequências e as emissões otoacústicas. Estes exames possuem variações em termos de utilidade, confiabilidade e aplicabilidade para populações específicas (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2009).

### **2.5.1 Audiometria tonal liminar (ATL)**

O exame tem por objetivo determinar o limiar auditivo (intensidade mínima audível) para tons puros nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz por via aérea e nas frequências de 500, 1.000, 2.000, 3.000 e 4.000 Hz por

via ósea. É considerado um exame subjetivo, pois depende da resposta do paciente. O teste é realizado com fones, em uma cabine acústica (FRAZZA *et al.*, 2003a).

No estudo retrospectivo de Piltcher *et al.* (2003) foi identificada a prevalência de 28% de perda auditiva por meio da ATL dentre 41 crianças com FC, pacientes do HCPA. Cheng *et al.* (2009) realizaram um estudo de coorte com pacientes fibrocísticos separando a amostra em dois grupos, um com pacientes que receberam 10 ou menos cursos de AG e outro com os que receberam 10 ou mais cursos. Além de identificar perda auditiva por meio da ATL em 14% dos 50 pacientes com FC, os autores identificaram como fator de risco a realização de 10 ou mais cursos de AG.

Payne *et al.* (2008) realizaram ATL em 51 pacientes com FC em uso de AG e tobramicina inalatória e 17 (33,3%) apresentaram perda auditiva. Os limiares dos pacientes com FC foram comparados com os de indivíduos audiologicamente normais e houve relação positiva estatisticamente significativa entre o uso de AG e perda auditiva nas frequências de 2.000, 4.000 e 8.000 Hz.

Mulherin *et al.* (1991) detectaram perda auditiva bilateral, nas frequências de 4.000 a 8.000 Hz, em 7 de 43 pacientes com FC de 14 a 42 anos previamente tratados com AG.

Forouzes *et al.* (2009) avaliaram 89 pacientes adultos tratados com vancomicina por uma média de 27 dias. Deste total, 11% dos pacientes apresentaram piora dos limiares auditivos. Porém, o fator idade foi identificado como forte preditivo da mudança na audição. Neste e nos demais estudos citados, foi utilizada apenas a ATL, determinando os limiares auditivos nas frequências de 250 a 8000 Hz.

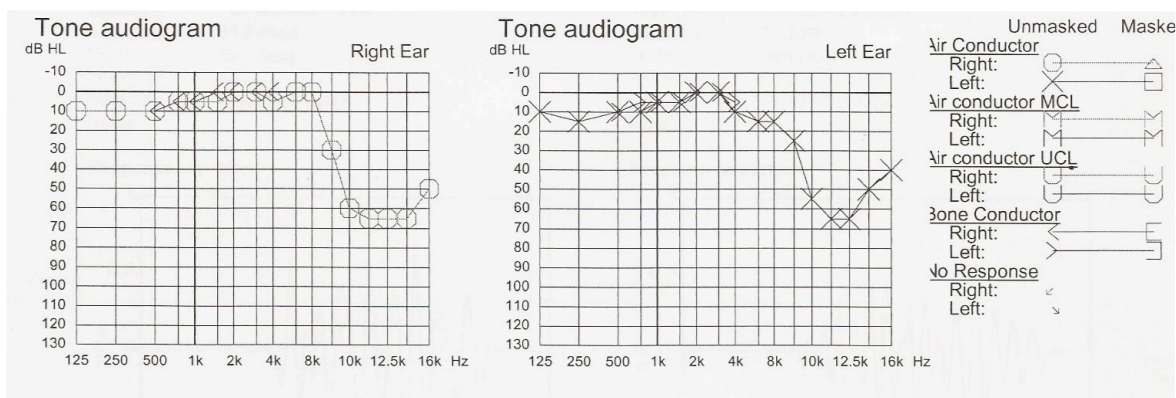
A ATL é um elemento importante no monitoramento auditivo. Porém, por avaliar somente até a frequência de 8.000 Hz, sua sensibilidade para a detecção precoce de alterações auditivas é pequena. Por este motivo, a audiometria de altas frequências

vem sendo cada vez mais utilizada para monitorar a audição de pacientes expostos a medicamentos potencialmente ototóxicos (FORGE E SCHACHT, 2000; AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2009; JACOB *et al.*, 2006).

### 2.5.2 Audiometria de altas frequências (AAF)

A AAF avalia os limiares tonais aéreos na faixa de 9.000 até 20.000 Hz, dependendo do equipamento. É um importante exame para a detecção precoce de perdas auditivas causadas por lesões na base da cóclea, pois permite a detecção da perda auditiva antes que a mesma atinja a faixa de frequência convencionalmente avaliada - de 250 a 8.000 Hz (FAUSTI *et al.*, 1984; KLAGENBERG *et al.*, 2011).

Nas últimas décadas a AAF passou a ser instrumento de muitas pesquisas na área audiológica e vem sendo aplicada principalmente na monitoração de pacientes expostos a agentes ototóxicos, ruído e em casos de insuficiência renal crônica (REIS *et al.*, 2002; KLAGENBERG *et al.*, 2011).



**Figura 3.** Audiometria de altas frequências de paciente do grupo de estudo apresentando perda auditiva nas altas frequências.

Apesar de ainda não haver normatização para os limiares de frequências acima de 8.000 Hz, já foram realizados muitos estudos em populações audiológicamente normais a fim de obter o padrão de normalidade para esta faixa de frequências

(STELMACHOWICZ *et al.*, 1989; BURÉN *et al.*, 1992; REUTER *et al.*, 1998; PEDALINI *et al.*, 2000; CORREA POMBO E MARTÍN MARTÍN, 2001; SAHYEB *et al.*, 2003; ZEIGELBOIM *et al.*, 2004; SILVA E FEITOSA *et al.*, 2006; CARVALLO *et al.*, 2007; ANASTASIO *et al.*, 2012). As principais dificuldades para a normatização dos limiares em frequências altas é a diversidade dos métodos utilizados, as diferentes formas de calibração dos equipamentos (em dBNA e dBNPS) e alta variabilidade intersujeitos (SILVA E FEITOSA *et al.*, 2006).

A maioria dos estudos realizados com populações audiológicamente normais observou aumento dos limiares em frequências altas em função da idade e da frequência (STELMACHOWICZ *et al.*, 1989; BURÉN *et al.*, 1992; CORREA POMBO E MARTÍN MARTÍN, 2001; ZEIGELBOIM *et al.*, 2004; GROH *et al.*, 2006; SILVA E FEITOSA *et al.*, 2006). Em estudo com 158 indivíduos normais de 4 a 60 anos, Pedalini *et al.* (2000) observaram limiares menores ou iguais a 25dBNA no grupo de 4 a 30 anos de idade. Na quarta década houve alteração na frequência de 16.000 Hz, na quinta década em 12.500, 14.000 e 16.000 Hz e na sexta em todas as frequências. Stelmachowicz *et al.* (1989) avaliaram 240 sujeitos de 10 a 59 anos, e observaram que as maiores alterações de limiar ocorreram entre 40 e 59 anos e que os limiares auditivos mais elevados estavam na faixa de frequência entre 13.000 e 17.000 Hz. Em estudo que avaliou 50 indivíduos audiológicamente normais entre 18 e 30 anos, Sahyeb *et al.* (2003) observaram que as médias dos limiares na AAF não ultrapassaram +5 e -5 dBNA em toda a faixa de frequência.

O histórico de otite média também parece influenciar os limiares auditivos em alta frequência. Em estudo com 31 crianças com histórico de otite média, Ferreira *et al.* (2007) concluíram que quatro episódios de otite média secretora bilateral já são suficientes para determinar diferenças estatisticamente significativas na AAF.

Quanto às diferenças de limiares relativas ao gênero, alguns estudos observaram melhores limiares em altas frequências no sexo feminino (MATTHEWS *et al.*, 1997; PEDALINI *et al.*, 2000; SILVA E FEITOSA *et al.*, 2006).

Na população pediátrica, Reuter *et al.* (1998), que avaliaram 47 crianças entre 4 e 7 anos, concluíram que os limiares na AAF são mais confiáveis em crianças maiores de 5 anos de idade. Mais recentemente, Beahan *et al.* (2012), realizaram estudo com 125 crianças para avaliar a confiabilidade da AAF relacionada aos critérios de ototoxicidade e concluíram que os limiares são confiáveis em crianças a partir dos 7 anos de idade. Nos grupos com crianças de 7 a 13 anos, houve baixa taxa de falso-positivo em relação aos critérios de ototoxicidade da American Speech and Hearing Association (1994) e variabilidade normal dos limiares no reteste.

Pedersen *et al.* (1987) avaliaram pacientes de 8 a 35 anos com FC, cronicamente infectados por *Pseudomonas aeruginosa* e previamente tratados com tobramicina. Foi realizada AAF antes e após um curso de 14 dias de tobramicina intravenosa e antibióticos beta lactâmicos. Houve piora de 15 a 30 dB na AAF em 12 dos 38 pacientes avaliados.

McRorie *et al.* (1989) realizaram AAF em 22 pacientes fibrocísticos em tratamento com AG e compararam os resultados com os de pacientes fibrocísticos sem tratamento com AG e indivíduos normais. Os autores relatam uma significativa elevação dos limiares acima de 16.000 Hz nos pacientes fibrocísticos tratados com AG.

Fausti *et al.* (1992) realizaram ATL e AAF em 53 pacientes após tratamento com AG. Foi detectada perda auditiva em 47% das orelhas avaliadas, sendo a alteração em AAF detectada primariamente em 71% das orelhas. Os resultados do estudo demonstraram uma faixa de frequência mais suscetível à ototoxicidade. Diante disto, os

autores propuseram um protocolo de monitoramento com apenas essas cinco frequências para pacientes incapazes de realizar a audiometria completa.

Martins *et al* (2010) detectaram prevalência de perda auditiva de 11% em um grupo de 120 pacientes de 5 meses a 18 anos de idade com FC por meio da AAF e EOAPD. Ao analisar a audição entre os grupos que utilizaram e os que não utilizaram AG, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os achados deste estudo concordam com os de Mulheran *et al.* (2001), que ao realizarem AAF em pacientes fibrocísticos tratados com AG e grupo controle, observaram que o risco para cocleotoxicidade na FC é relativamente baixo, aproximadamente 2% por curso de antibioticoterapia intravenosa. Os autores sugeriram que a doença pode atenuar a progressão da cocleotoxicidade devido à rápida eliminação renal dos medicamentos. Mulheran *et al.* (2006) reforçaram essa suposição ao comprovar por meio da AAF ausência de cocleotoxicidade após tratamento com tobramicina em pacientes com FC. Os autores ressaltaram o fato de que não foi avaliado o efeito cumulativo dos AG, pois o objetivo do estudo foi avaliar a cocleotoxicidade da tobramicina sendo administrada uma e três vezes ao dia.

Em estudo prospectivo com 105 pacientes que estavam sendo tratados com gentamicina, amicacina ou cisplatina, Chauhan *et al.* (2011) realizaram AAF antes e após o tratamento com estes medicamentos. Foi detectada perda auditiva em 29 dos 70 pacientes tratados com gentamicina, em 6 dos 15 tratados com amicacina e em 10 dos 20 tratados com cisplatina. A perda auditiva na faixa de 10.000 a 20.000 Hz ocorreu em 70,1% dos casos.

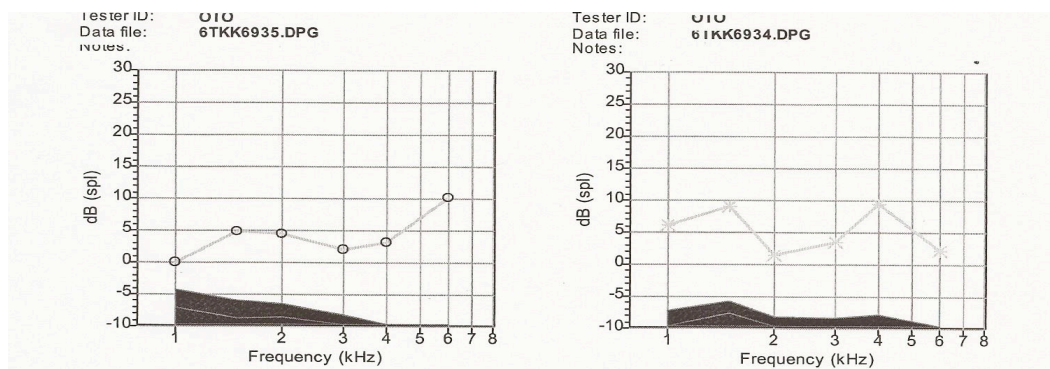
### 2.5.3 Emissões otoacústicas (EOA)

As EOA são sons gerados pela atividade eletrofisiológica da cóclea, mais especificamente pela atividade mecânica das células ciliadas externas do órgão de Corti, que são as primeiras estruturas na orelha interna a serem atingidas por agentes ototóxicos (KNIGHT *et al.*, 2007; SOUSA *et al.*, 2010). O exame é objetivo e fornece respostas de frequências específicas geradas em bandas de frequências nas quais as células ciliadas externas estão dentro ou próximas da normalidade, fornecendo informação sobre diferentes zonas da cóclea (TORAL-MARTIÑÓN *et al.*, 2003; SOUSA *et al.*, 2010). Como as EOA são transmitidas da cóclea para o canal auditivo por meio da orelha média, as propriedades desta influenciam diretamente nas características da EOA (MARGOLIS, 2002; KONRAD-MARTIN, 2005).

A cóclea pode produzir EOA espontaneamente, sem estímulo sonoro. Porém, sua utilidade clínica ainda é questionável, pois as EOA espontâneas estão presentes em 50 a 70% da população com audição periférica normal (AZEVEDO, 2003).

Na prática clínica são realizadas as emissões otoacústicas transientes (EOAT) e as emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). As EOAT geralmente são evocadas por um estímulo acústico do tipo clique, que abrange uma ampla faixa de frequências, permitindo a estimulação da cóclea como um todo. São muito utilizadas em programas de triagem, pois mesmo uma perda auditiva leve inibe a presença de EOAT (AZEVEDO, 2003). As EOAPD são evocadas por dois tons puros simultâneos (F1 e F2). Na cóclea humana, quando dois tons são percebidos simultaneamente, ocorre a produção de outro som com frequências diferentes do estímulo, sendo assim chamado de produto de distorção. As EOAPD são analisadas por frequência e podem estar presentes em perdas auditivas de grau leve a moderado (SOUSA *et al.*, 2010). Uma das maiores vantagens das EOAPD é a possibilidade de avaliar até 8.000 Hz, visto que as

EOAT avaliam somente até 4.000 ou 5.000 Hz (DURANTE, 2009). Aquino *et al.* (2008) detectaram forte correlação entre a diminuição da amplitude das EOAPD e o aumento de lesões nas células ciliadas externas. Estudos demonstraram que as EOAPD são mais sensíveis às alterações causadas por ototóxicos do que as EOAT (LONSBURY-MARTIN E MARTIN, 2001; STAVROULAKI *et al.*, 2002).



**Figura 4.** Exame de EOAPD de paciente do grupo de estudo apresentado emissões otoacústicas por produto de distorção presentes em todas as frequências avaliadas.

Alterações nas EOA podem refletir um dano coclear ainda imperceptível, que pode progredir para perda auditiva se o tratamento com ototóxicos for continuado. Decréscimos na amplitude e na área dinâmica das respostas e/ou a perda de resposta das EOAPD podem ser percebidas quando há mudança na função das células ciliadas externas (KNIGHT *et al.*, 2007).

Ao comparar as EOAPD e ATL de pacientes portadores de FC em tratamento com gentamicina com as de um grupo controle, Mulheran *et al.* (1997) detectaram limiares auditivos normais em ambos os grupos. Porém, houve significativa elevação do estímulo requerido para gerar EOAPD em 4.000 Hz no grupo com FC. Os autores sugeriram que esta elevação poderia representar uma das primeiras mudanças nas células ciliadas externas causadas pela gentamicina.

Stavroulaki *et al.* (2002) realizaram estudo com crianças portadoras de FC com e sem histórico de exposição à gentamicina. Foram realizados exames de ATL, EOAT e



EOAPD. Os autores concluíram que as EOA, especialmente as EOAPD, foram mais sensíveis do que a ATL às alterações cocleares após o tratamento com gentamicina. Outros autores (OZTURAN *et al.*, 1996; LITTMAN *et al.*, 1998) verificaram alterações cocleares por meio das EOAPD anteriormente às mudanças no limiar auditivo.

Knight *et al.* (2007) realizaram estudo prospectivo com 32 crianças em tratamento com cisplatina. Deste total, 17 realizaram AAF, além de ATL e EOAPD. O estudo mostrou que as mudanças na audição decorrentes da ototoxicidade foram evidenciadas primeiro nos limiares da AAF, após nas EOAPD, e só então na ATL.

Reavis *et al.* (2008) realizaram estudo com adultos que tiveram alterações nos limiares auditivos após receberem ototóxicos. Foi realizada AAF e EOAPD em 53 indivíduos. Os autores concluíram que as EOAPD são úteis como triagem para pacientes com exposição prévia a ototóxicos, mas são menos sensíveis quando comparadas à AAF. Assim como Knight *et al.* (2007), Reavis *et al.* (2008), Garcia *et al.* (2003) e Abujamra *et al.* (2013) em seus estudos com pacientes tratados com cisplatina, concluíram que a AAF é mais efetiva do que as EOA para detectar a perda auditiva.

#### **2.5.4 Imitanciometria**

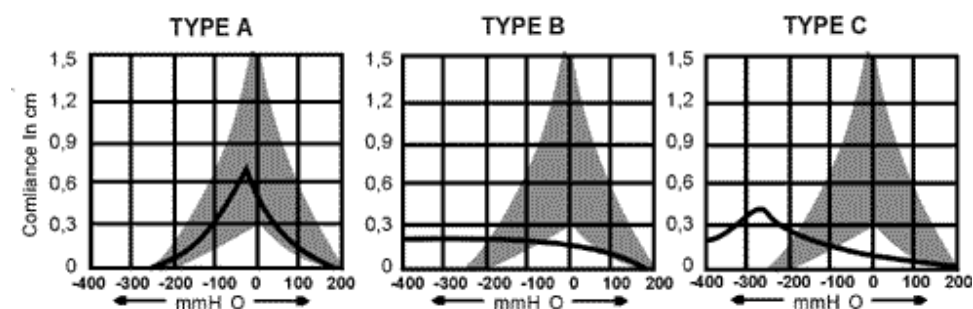
A medida de imitância acústica é um importante componente da avaliação auditiva básica. É um exame sensível e objetivo utilizado para avaliar a mobilidade da membrana timpânica, identificar a presença de líquido na orelha média, avaliar a função da tuba auditiva e do nervo auditivo e auxiliar a determinar a natureza da lesão auditiva (BESS E HUMES, 2008).

O exame pode ser dividido em três etapas: timpanometria, compliância e reflexo acústico. Na timpanometria é medida a compliância em diferentes níveis de pressão, ou seja, as diferentes posições que a membrana timpânica assume mediante a variação

pressórica. Em condições normais, geralmente obtém-se a curva tipo A, em que o pico de pressão ocorre entre -100 e +50 daPa. Se há líquido na orelha média, é obtida uma curva plana e sem pico, denominada curva tipo B. As disfunções de tuba auditiva causam o deslocamento do pico para as pressões negativas, caracterizando a curva tipo C (FRAZZA *et al.*, 2003b; CARVALLO E COUTO, 2009).

É denominada compliância estática a medida do volume da orelha média em centímetros cúbicos de ar (cm<sup>3</sup>). Esta medida é resultante da diferença do volume equivalente da orelha externa e a medida da orelha externa acrescida da medida da orelha média (FRAZZA *et al.*, 2003b).

O reflexo acústico é definido como a intensidade mais baixa capaz de provocar a contração do músculo estapediano em ambas as orelhas. Em condições normais, o reflexo acústico ocorre mediante estímulo de 70 a 90 dB acima do limiar tonal (ROSSI, 2003; BESS E HUMES, 2008).



**Figura 5.** Curvas timpanométricas tipo “A”, “B” e “C”.

Fonte: Silva *et al.*, 2002.

## **2.6 Fibrose Cística**

### **2.6.1 Definição**

A Fibrose Cística (FC), também chamada de Mucoviscidose, é a doença genética autossômica recessiva mais comum entre caucasianos. Afeta as glândulas exócrinas, que ao produzir secreções anormalmente viscosas, ocasionam uma série de manifestações, principalmente respiratórias e digestivas (RUBIO *et al.*, 1999; LUBAMBA *et al.*, 2012). É causada por mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31). Este gene realiza a codificação da proteína reguladora de condução transmembrana da fibrose cística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR), que funciona como um canal de cloro, realizando e regulando o transporte de íons através da membrana celular (DALCIN, 2009). O mau funcionamento ou a ausência de atividade da CFTR provoca redução na excreção de cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e, secundariamente, de água. Ocorre então a desidratação das secreções mucosas e aumento de sua viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos e consequente inflamação e fibrose (KNOWLES *et al.*, 1986; WILSCHANSKI *et al.*, 1995; PROESMANS *et al.*, 2008).

### **2.6.2 Epidemiologia**

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a incidência da FC é de 1 em cada 2600 nascimentos no Reino Unido, 1 em cada 2835 nos Estados Unidos e 1 em cada 6902 no Brasil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). O Rio Grande do Sul possui a maior incidência do Brasil: 1 caso para cada 1587 nascidos vivos (RASKIN, 2001).

### 2.6.3 Genética

Atualmente já foram identificadas mais de 1500 mutações, porém, as características de muitas destas mutações são pouco conhecidas e a maioria delas são raras (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2009). A mutação mais comum é a  $\Delta F508$ , causada por uma deleção de três pares de bases, provocando a perda de um aminoácido (fenilalanina) da proteína CFTR e impedindo seu funcionamento apropriado (RIBEIRO *et al.*, 2002; LUBAMBA *et al.*, 2012). Esta mutação possui fenótipo severo, pois apresenta déficit funcional importante (FIRMIDA e LOPES, 2011). No Brasil, a  $\Delta F508$  é responsável por aproximadamente 50% dos casos de FC (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

### 2.6.4 Diagnóstico

O diagnóstico da FC pode ser realizado pela combinação de um ou mais sintomas, histórico familiar de FC e triagem neonatal com resultado positivo, sendo confirmado por testes que evidenciem a disfunção da CFTR. A disfunção da CFTR pode ser evidenciada pelo teste do suor, considerado padrão ouro, ou pelo potencial diferencial nasal (PDN) aumentado ou pela identificação de duas mutações causadoras de FC (DALCIN, 2009; FIRMIDA e LOPES, 2012; HURT e BILTON, 2012). Sintomas clássicos de FC, exames laboratoriais indicativos de insuficiência pancreática ou cultura positiva de patógenos comumente encontrados na FC (especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*) devem ser considerados fortes indicativos da doença (FARRELL *et al.*, 2008).

### 2.6.5. Prognóstico

A expectativa de vida dos portadores de FC aumentou significativamente desde a descoberta da doença em 1938. Em 1986 a média da expectativa de vida dos

portadores de FC nos Estados Unidos era de 27 anos e aumentou para 36,8 anos idade em 2011 (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2011). No Reino Unido a expectativa de vida alcançou 41,5 anos de idade em 2010 (CYSTIC FIBROSIS TRUST, 2011). No Brasil, a sobrevivência de 80 a 90% dos pacientes ultrapassa os 20 anos de idade e aumenta à medida que o diagnóstico se torna mais precoce (CABELLO *et al.*, 2003).

Os sintomas podem ser muito variáveis, apresentando diferentes graus de gravidade entre os pacientes (O'SULLIVAN E FREEDMAN, 2009). O curso da doença é influenciado pelo ambiente em que o paciente vive (ex.: exposição ao tabaco, estresse e microorganismos), pelo acesso e aderência ao tratamento e pelos fatores genéticos (WOLFENDEN E SCHECHTER, 2009).

### **2.6.6 Manifestações respiratórias**

A doença pulmonar é a principal causa de morte na FC. O acometimento da função respiratória é caracterizado por um ciclo vicioso de obstrução, inflamação e infecção que progressivamente danifica o epitélio respiratório, levando à falência respiratória. A inflamação se perpetua devido às substâncias inflamatórias liberadas pelos neutrófilos, que estimulam a secreção de muco (STRAUSBAUGH E DAVIS, 2007; ROSA *et al.*, 2008; RATJEN, 2009; LUBAMBA *et al.*, 2012).

As vias aéreas tornam-se cronicamente colonizadas por bactérias, provocando bronquites, bronquiectasias, fibrose pulmonar e falência respiratória (DINWIDDIE, 2000). Os micro-organismos mais comumente encontrados na FC são: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacea* e membros do complexo *Burkholderia cepacia* (ROSA *et al.*, 2008; O'SULLIVAN E FREEDMAN, 2009; LUBAMBA *et al.*, 2012). *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* e outros organismos anaeróbicos estão frequentemente

presentes no escarro. Estes podem causar bronquiectasias e são altamente resistentes aos antibióticos convencionais (LEITCH E RODGERS, 2013).

O trato respiratório superior também é acometido na FC. A rinosinusite crônica e os pólipos nasais apresentam frequência significativa. Os pólipos nasais são mais comumente encontrados durante a infância na doença, mas também podem se desenvolver durante a vida adulta. Existe uma incidência significativamente maior de colonização de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes fibrocísticos com pólipos nasais em comparação aos pacientes sem pólipos (SHEAHAN *et al.*, 2010). Acredita-se que dependendo da extensão da doença nasossinusal, esta possa influenciar na severidade da doença pulmonar (FRIEDMAN E STEWART, 2006).

De acordo com a literatura, a incidência de doenças inflamatórias de orelha média em crianças com FC é a mesma de pacientes saudáveis da faixa etária correspondente (BAK-PEDERSEN E LARSEN, 1979; JORISSEN *et al.*, 1998).

### **2.6.7 Manifestações pancreáticas e digestivas**

A maioria dos sintomas digestivos são secundários à insuficiência pancreática, presente em cerca de 75% dos pacientes ao nascimento e em 80-85% até o final do primeiro ano de vida. A obstrução dos ductos pancreáticos por acúmulo de muco impede a liberação das enzimas para o duodeno, determinando má digestão e má absorção dos nutrientes. Causa diarreia crônica, com fezes volumosas e gordurosas, e desnutrição (SCHOELLER *et al.*, 2009; RIBEIRO *et al.*, 2002).

### **2.6.8 Manifestações hepáticas**

O aumento da expectativa de vida permitiu a melhora da caracterização das manifestações hepáticas na FC. Sua incidência (de 27% a 35%) e severidade são

variáveis, e os fatores que contribuem para esta diversidade ainda não são totalmente conhecidos (COLOMBO E BATTEZZATI, 2004). Os sintomas geralmente surgem na puberdade e a incidência aumenta significativamente após os 10 anos de idade (COLOMBO *et al.*, 2002). Após as manifestações respiratórias, as hepáticas são segunda maior causa de morte, sendo responsável por 2,5% da mortalidade na FC (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2004).

A cirrose biliar focal é a lesão mais característica e relevante da doença hepática na FC. Pode evoluir para a cirrose biliar multilobular, seguida pelo desenvolvimento da hipertensão portal (COLOMBO E BATTEZZATI, 2004; SOKOL E DURIE, 1999).

### **2.6.9 Manifestações nutricionais**

Entre as manifestações nutricionais podemos citar a má absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis. Em 85% dos portadores do FC o pâncreas apresenta uma produção deficiente de enzimas para a digestão completa dos alimentos, provocando má absorção dos nutrientes (FIATES *et al.*, 2001).

### **2.6.10 Tratamento**

O entendimento sobre a ligação entre a disfunção da CFTR e a FC está proporcionando o desenvolvimento de estratégias de modificação da doença que podem ser classificadas em agentes que atuam na mutação (terapia gênica) e em abordagens terapêuticas que tratam o defeito da proteína associada (moduladores da CFTR) (DERICHS, 2013). Enquanto a terapia gênica e os agentes farmacológicos que corrigem o defeito da CFTR não são disponibilizados para a população, o tratamento visa prevenir a progressão da doença (BILTON, 2008). O uso dos antibióticos é direcionado sob a forma de demanda (para tratar exacerbações agudas), profilática (para prevenir colonização e infecção) e manutenção (uso prolongado para tratar sintomas discretos).

Devido à frequente colonização por bactérias, os antibióticos aminoglicosídeos são amplamente utilizados (RIBEIRO *et al.*, 2002).

### **3 JUSTIFICATIVA**

Existem estudos que avaliam os limiares auditivos em altas frequências com o uso dos fármacos utilizados no tratamento da fibrose cística. Entretanto, ainda são poucos os que avaliam a audição em altas frequências e as emissões otoacústicas por produto de distorção, principalmente na população brasileira.

Sendo assim, acreditamos ser importante realizar um estudo sobre a audição em altas frequências e as emissões otoacústicas por produto de distorção com os pacientes portadores de fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar os limiares auditivos em altas frequências e as emissões otoacústicas por produto de distorção nos pacientes com fibrose cística.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Comparar os resultados da audiometria tonal liminar com os resultados da audiometria de altas frequências
- Relacionar os limiares auditivos obtidos na audiometria de altas frequências com os resultados das emissões otoacústicas por produto de distorção
- Analisar a associação entre o número de ciclos de tratamento com aminoglicosídeos e a audição em altas frequências.

## **5 PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento**

Estudo observacional transversal retrospectivo e prospectivo.

### **5.2 Amostra**

Foram utilizados dados pré-existent, contidos em um banco de dados criado anteriormente com pacientes do ambulatório de FC do HCPA. A este, foram acrescentados novos dados, por meio da realização de nova coleta de dados com mais pacientes do ambulatório de FC do HCPA e de grupo controle afim de atingir o tamanho de amostra necessário para que o estudo obtivesse nível de significância e poder adequados.

Os pacientes avaliados para formação do banco de dados de 2009 não foram avaliados novamente. Os critérios de inclusão e exclusão e o protocolo seguido nos exames foram exatamente iguais aos do projeto anterior. Além disso, foram coletados dados dos prontuários dos pacientes do ambulatório de FC participantes da pesquisa em 2009, assim como dos pacientes incluídos nesta segunda fase da coleta (anexo III).

A população pesquisada foi constituída, no grupo de estudo, por 39 crianças e adolescentes dos ambulatórios de fibrose cística (FC), adulto e pediátrico, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). No grupo controle, por 36 crianças e adolescentes provenientes do ambulatório de Otorrinolaringologia do HCPA, estagiários e filhos de funcionários do HCPA e alunos da Escola Estadual de Ensino Fundamental General Daltro Filho.

O recrutamento dos pacientes com FC era feito nos ambulatórios de FC, sendo que todos os pacientes que estavam em conformidade com os critérios de inclusão eram convidados a realizar a avaliação audiológica. Os pacientes com FC internados no

HCPA realizaram avaliação audiológica conforme solicitação médica, seguindo o protocolo existente do ambulatório de otorrinolaringologia. Antes dos exames, os pacientes ou responsáveis foram orientados sobre o estudo e receberam o termo de consentimento livre e esclarecido. A realização da avaliação só ocorreu mediante aceite e assinatura do referido termo.

Os pacientes do grupo controle foram todos voluntários. Seus horários de atendimento eram marcados previamente, conforme convite feito na escola e no HCPA, por meio de cartazes.

### **5.3 Cálculo do tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado nos estudos de Arnold et al (1999) e Carvalho (2004). Para um nível de significância de 5%, um poder de 80% e um coeficiente de correlação de no mínimo 0,45 entre os limiares auditivos em altas frequências e emissões otoacústicas por produto de distorção, obteve-se um total mínimo de 36 indivíduos em cada grupo.

### **5.4 Critérios de inclusão**

Grupo de estudo: indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, idade entre sete e 20 anos, atendidos no ambulatório de FC, com curva timpanométrica tipo A (JERGER, 1970), compatível com orelha média sem alterações otológicas.

Grupo controle: indivíduos com idade entre sete e 20 anos, sem queixas otológicas e audiológicas e com curva timpanométrica tipo A (JERGER, 1970).

### **5.5 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão para os grupos de estudo e controle foram os seguintes:

indivíduos com doenças associadas com repercussão otológica (por exemplo: trauma acústico, zumbido, otorrêia, história de otite média de repetição na primeira infância), curvas timpanométricas tipo B ou C (Jerger, 1970), e/ou a recusa a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O histórico de doenças associadas com repercussão otológica foi pesquisado por meio da revisão dos prontuários.

A presença de cerume não foi um critério de exclusão, pois foi removida antes do exame pelo médico otorrinolaringologista.

### **5.6 Instrumentos e medidas**

O protocolo seguido para realizar os exames foi o mesmo utilizado pelo ambulatório de otorrinolaringologia e fonoaudiologia do HCPA. Os exames foram realizados por dois fonoaudiólogos devidamente treinados.

Inicialmente, o indivíduo era submetido à avaliação otológica com médico otorrinolaringologista para inspeção do meato acústico externo com a finalidade de identificar presença de cerume e outras alterações que pudessem impossibilitar a realização dos exames. O paciente era então encaminhado ao setor de fonoaudiologia, onde eram realizados os exames de medidas de imitância acústica, audiometria tonal liminar e de altas frequências, e emissões otoacústicas por produto de distorção. Após a realização dos exames, o prontuário do paciente era analisado a fim de coletar os dados pertinentes ao estudo (anexo III).

Os exames de imitanciometria foram realizados com o imitanciometro AZ26 da marca Interacoustics (Dinamarca), sendo realizada timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos contralaterais nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz. As medidas de imitância acústica foram realizadas com a colocação da sonda revestida por uma oliva de látex no meato acústico externo. Se o paciente não apresentasse curva

timpanométrica tipo A (JERGER, 1970), o mesmo era automaticamente excluído do estudo.

As audiometrias tonal liminar e de altas frequências foram realizadas com o audiômetro Siemens Unity PC (Alemanha), calibrado em dB NA de acordo com a norma ANSI s 3.6-1989, com fones aéreo HDA 2000 e ósseo B-71. A audiometria tonal por via aérea foi realizada em 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, 8.000, 9.000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 e 16.000 Hz e por via óssea em 500, 1.000, 2.000, 3.000 e 4.000Hz. Foi utilizada a técnica descendente, em que inicialmente é apresentado um tom audível e, após a primeira resposta do paciente, são realizadas diminuições de 10 dB NA até que o indivíduo não responda mais ao som. A seguir são realizados aumentos de 5 dB NA até que o indivíduo responda novamente, estabelecendo assim o limiar auditivo para cada frequência. Iniciava-se a audiometria pela frequência de 1.000 Hz na orelha direita. Os limiares na audiometria tonal por via aérea eram pesquisados de 1.000 a 16.000 Hz, depois retestado o limiar em 1.000 Hz e testado 500 e 250 Hz. A audiometria por via aérea foi realizada inicialmente com tom puro. Após a obtenção dos limiares em todas as frequências, os fones eram retirados e recolocados com a ajuda do paciente. A audiometria era então confirmada com tom modulado (*warble tone*). A audiometria tonal por via óssea era iniciada pela frequência de 500 Hz até 4.000 Hz, utilizando o tom modulado.

O critério de normalidade utilizado para a audiometria tonal liminar foi a classificação da BIAP (*International Bureau for Audiophonology*), na qual a média das frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz menor de 20 dBNA é considerada audição normal. Para as altas frequências (9.000 Hz a 16.000 Hz) foi utilizado como critério de normalidade limiares até 25 dBNA, conforme estudos prévios em indivíduos audiologicamente normais (PEDALINI *et al.*, 2000; SAHYEB *et al.*, 2003; SÁ *et al.*,

2007; CARVALLO *et al.*, 2007).

O exame de emissões otoacústicas por produto de distorção foi realizado em sala acusticamente tratada com o equipamento ILO 292 da marca Otodynamics (Inglaterra). Para realizar o exame era colocada uma sonda revestida por uma oliva de látex no meato acústico externo do paciente. O exame foi realizado nas frequências de 1.000, 1.400, 2.000, 2.800, 4.000 e 6.000 Hz em ambas as orelhas, separadamente. A sonda inserida na orelha do paciente apresentava um estímulo sonoro gerado por dois tons puros de frequências diferentes (F1 e F2) simultaneamente, sendo F1=65 dB e F2=55 dB e  $F2/F1=1,22$ . O exame foi analisado pelo gráfico PD-grama e considerou-se presença de resposta amplitudes iguais ou maiores do que 3 dBNPS acima do nível de ruído (AZEVEDO, 2003).

### **5.7 Considerações éticas**

Este projeto foi aprovado sob o número 120096 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

### **5.8 Análise Estatística**

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias entre os grupos, foi aplicado o teste *t-student* para amostras independentes. Nos casos de assimetria, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Na comparação de proporções, o teste exato de Fisher foi utilizado.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 18.0.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abujamra AL, Escosteguy JR, Dall'Igna C, Manica D, Cigana LF, Coradini P et al. The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:474-8.
2. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol*. 2011;50(2):112-22.
3. Almeida EOC, Costa CB, Oliveira SRT, Umeoka MTH. Audiometria tonal e emissões otoacústicas-produtos de distorção em pacientes tratados com cisplatina. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2006;10(3):203-8.
4. American Academy of Audiology [Internet]. Position Statement and clinical practice guidelines; 2009. [cited 2009 Oct]. Available from <http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/documents/otomonpositionguideline.pdf>
5. American Speech-Language-Hearing Association [Internet]. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy; 1994. [cited 1993 Nov]. Available from <http://www.asha.org/policy/GL1994-00003.htm>
6. Anastasio ART, Radael RD, Cavalcante JM, Hatzopoulos S. A report of extended high frequency audiometry thresholds in school-age children with no hearing complaints. *Audiology Research*. 2012;2:39-42.
7. Aquino JMA, Oliveira JAA, Rossato M. Ototoxicidade e otoproteção em orelha interna de cobaias utilizando gentamicina e amicacina: aspectos ultra-estruturais e funcionais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(6):843-52.



8. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:215-22.
9. Audo I, Warchol ME. Retinal e cochlear toxicity drugs: new insights into mechanisms and detection. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(1):76-85.
10. Azevedo MF. Emissões otoacústicas. In: Figueiredo MS. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA.* São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 35-84.
11. Bak-Pedersen K, Larsen PK. Inflammatory middle ear disease in patients with cystic fibrosis. *Acta Otolaryngol Scand.* 1979;360:138-40.
12. Beahan N, Kei J, Driscoll C, Charles B, Khan Asaduzzaman. High-frequency pure-tone audiometry in children: a test-retest reliability study relative ototoxic criteria. *Ear Hear.* 2012;33(1):104-11.
13. Bess FH, Humes LE. Audiologic measurement. In: Bess FH, Humes LE. *Audiology: the fundamentals.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 101-54.
14. Bilton D. Cystic fibrosis. *Medicine.* 2008;36(5):273-8.
15. Black FO, Pesznecker SC. Vestibular ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26:713-36.
16. Bonaldi LV, De Angelis MA, Smith RL. Anatomia funcional do sistema vestibulococlear. In: Frota S. *Fundamentos em fonoaudiologia – audiolgia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 1-17.
17. Bonaldi LV. Sistema auditivo periférico. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S. *Tratado de audiolgia.* São Paulo: Santos; 2013. p. 3-15.

18. Burén M, Solem BS, Laukli E. Threshold of hearing (0.125-20 kHz) in children and youngsters. *Br J Audiol.* 1992;26(1):23-31.
19. Cabello GMK, Cabello PH, Roig SRS, Fonseca A, Carvalho ECD, Fernandes O. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação DF508. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(1):15-20.
20. Caldas Neto S. Anatomofisiologia da orelha. In: Menezes PL, Caldas Neto S, Motta MA. *Biofísica da audição.* São Paulo: Lovise; 2005. p. 87-104.
21. Carvalho M. Limiares auditivos tonais em altas frequências e emissões otoacústicas em portadores da desordem pigmentar do tipo vitiligo [dissertação]. São Paulo, SP: Universidade de São Paulo; 2004.
22. Carvallo RM, Couto MIV. Imitanciometria. In: Fernandes FDM, Mendes BCA, Navas ALPGP. *Tratado de Fonoaudiologia.* São Paulo: Rocca; 2009. p. 108-17.
23. Carvallo RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta ORL.* 2007;25:62-6.
24. CF Trust [Internet]. Annual data report. United Kingdom; 2011. [cited 2013 Jan]. Available from [https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82506/CR\\_Annual\\_Data\\_Report\\_2011\\_Jan\\_13.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82506/CR_Annual_Data_Report_2011_Jan_13.pdf)
25. Chauhan RS, Saxena RK, Varshey S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J.* 2011;90(5):218-22.
26. Cheng AG, Johnston PR, Luz J, Uluer A, Fligor B, Licameli GR, et al. Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:86-90.

27. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36:1374–82.
28. Colombo C, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander? *J Hepatol*. 2004;41:1041-4.
29. Correa Pombo B, Martín Martín C, High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2001;28(2):175-84.
30. Cystic Fibrosis Foundation. [Internet]. Patient Registry 2003 Annual Report to the Center Directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation: 2004. Available from <http://www.cff.org/UploadedFiles/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/2010-Patient-Registry-Report.pdf>
31. Cystic Fibrosis Mutations Database [Internet] [cited 2011 Apr 25]. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
32. Dalcin PTR. Fibrose Cística. In: Menna-Barreto SS. *Pneumologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 279-91.
33. Davis JM, Elfenbein J, Schum R, Bentler. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord*. 1986;51:53–62.
34. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65.
35. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(1):3-8.
36. Durante AS. Emissões otoacústicas. In: Fernandes FDM, Mendes BCA, Navas ALPGP. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Rocca; 2009. p.78-84.

37. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360:978-84.
38. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
39. Fausti SA, Rappaport BZ, Schechter MA, Frey RH, Ward TT, Brummett RE. Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation: selected cases studies. *Am J Otolaryngol*. 1984;5:177-82.
40. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis*. 1992;165(6):1026-32.
41. Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear*. 1994;15(3):232-9.
42. Ferreira MS, Almeida K, Atherino, CCT. Limiares de audibilidade em crianças com história de otite média secretora bilateral. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(2):231-8.
43. Fiates GMR, Barbosa E, Auler F, Feiten SF, Miranda F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Rev Nut*. 2001;14(2):95-101.
44. Firmida MC, Lopes AJ. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. *Rev HUPE*. 2011;10(4):12-22.
45. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol*. 2000;5:3-22.
46. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):483-6.

47. Frazza MM, Caovilla HH, Munhoz MSL, Silva MLG, Ganança MM. Audiometria tonal e vocal. In: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganança MM. Audiologia clínica. São Paulo: Atheneu; 2003a. p. 49-72.
48. Frazza MM, Caovilla HH, Munhoz MSL, Silva MLG, Ganança MM. Imitanciometria. In: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganança MM. Audiologia clínica. São Paulo: Atheneu; 2003b. p. 85-101.
49. Friedman EM, Stewart M. An assessment of sinus quality of life and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Am J Rhinol.* 2006;20:568–72.
50. Frymark T, Leech H, Mullen R, Schooling T, Venediktov R, Wang B. Evidence-based systemic review: drug-induced hearing loss: gentamicin [Internet]. Rockville: American Speech-Language-Hearing Association; 2010. [cited 2010 Apr] Available from: <http://www.asha.org/uploadedFiles/EBSRAminoglycosides.pdf>
51. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(2):215-21.
52. Griffith DE, Brown BA, Girard WM et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996;23:983-9.
53. Griz S, Lins OG, Menezes PL. Neurofisiologia da audição. In: Menezes PL, Caldas Neto S, Motta MA. Biofísica da audição. São Paulo: Lovise; 2005. p. 105-124.
54. Groh D, Pelanova J, Jilek M, Popelar J, Kabelka Z, Syka J. Changes in otoacoustic emissions and high-frequency hearing thresholds in children and adolescents. *Hear Res.* 2006;212:90-8.
55. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1787-93.

56. Gurtler N, Schmuziger N, Kim Y, Mhatre AN, Jungi M, Lalwani AK. Audiologic testing and molecular analysis of 12S rRNA in patients receiving aminoglycosides. *Laryngoscope*. 2005;115:640-4.
57. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008;249:91-6.
58. Harris T, Peer S, Fagan JJ. Audiological monitoring for ototoxic tuberculosis, human immunodeficiency virus and cancer therapies in a developing world setting. *J Laryngol Otol*. 2012;126:548-51.
59. Hurt K, Bilton D. Cystic fibrosis. *Medicine*. 2012;40(5):273-6.
60. Ibrahim HM, Kamel TB, Abdel-Salam NMS, Abu-Ata SR. Study of auditory function in children with chronic lung diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:39-42.
61. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bittencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(6):836-44.
62. Jorissen M, De Boeck K, Feenstra L. Middle ear disease in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;43:123-8.
63. Kinis V, Ozbay M, Bakir S, Sengul E, Yorgancilar E, Keles A, et al. The effect of corticosteroid against streptomycin ototoxicity. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):1726-30.
64. Klagenberg KF, Oliva FC, Gonçalves CGO, Lacerda ABM, Garofani VG, Zeigelboim BS. Audiometria de altas frequências no diagnóstico complementar em audiologia: uma revisão da literatura nacional. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2011;16(1):109-14.
65. Knight KRG, Draemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8588-96.

66. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1190-5.
67. Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 1986;7:285-97.
68. Konrad-Martin D, Wilmington DJ, Gordon JS, Reavis KM, Fausti SA. Audiological management of patients receiving aminoglycoside antibiotics. *Volta Rev.* 2005;105(3):229-50.
69. Leitch AE, Rodgers HC. Cystic fibrosis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(2):144-50.
70. Littman TA, Magruder A, Strother DR. Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic emissions: pediatric case study. *J Am Acad Audiol* 1998;9(4):257-62.
71. Lo SE, Kotabe S, Mitsunaga L. Azithromycin-induced hearing loss. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:380-3.
72. Lonsbury-Martin, BL, Martin, GK. Evoked otoacoustic emissions as objective screeners for ototoxicity. *Semin Hear.* 2001;22(4):377-91.
73. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012;45:1132-44.
74. Margolis RH. Influence of middle ear disease on otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatcke TJ. *Otoacoustic emissions.* 2nd ed. New York: Thieme; 2002. p. 190-212.

75. Martins LMN, Camargos PAM, Becker HMG, Becker CG, Guimarães RES. Hearing loss in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhynolaryngol*. 2010;74:469-73.
76. Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1993;26(5):705-12.
77. Matthews LJ, Lee FS, Mills JH, Dubno JR. Extended high-frequency thresholds in older adults. *J Speech Hear Res*. 1997;40:208-14.
78. McRorie TI, Bosso J, Randolph L. Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1989;143:1328-32.
79. Mitre EI. Ototoxicidade. In: Mitre EI. *Otorrinolaringologia e fonoaudiologia*. São José dos Campos: Pulso; 2003: p.65-8.
80. Momensohn-Santos T, Dias AMN, Valente CH, Assayag FM. Anatomia e Fisiologia do Órgão da Audição e do Equilíbrio. In: Momensohn-Santos T, Russo ICP. *Prática da audiologia clínica*. 8ª ed. São Paulo: Cortez; 2011. p. 11-44.
81. Mulheran M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol*. 1997;31(1):5-9.
82. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(9):2502-9.
83. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH, Lewis S, Stableforth D, Knox A, et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(7):2293-9.



84. Mulherin D, Fahy J, Grant W, Keogan M, Kavanagh B, FitzGerald M. Aminoglycoside induced ototoxicity in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci.* 1991;160:173–5.
85. Munhoz MSL, Silva MLG, Caovilla HH, Ganança MM, Frazza MM. Neuroanatomofisiologia da audição. In: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganança MM. *Audiologia clínica.* São Paulo: Atheneu; 2003. p. 19-43.
86. Netter FH. Fisiologia e neuroanatomia funcional. In: *A integração sensorial e os mecanismos de controle dos centros encefálicos.* São Paulo: Lemos Editorial;1997.p. 54-6.
87. Northern JL, Downs MP. Audição e perda auditiva em crianças. In: Northern JL, Downs MP. *Audição na infância.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 3-27.
88. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
89. Oghalai JS. The cochlear amplifier: augmentation of the travelling wave within the inner ear. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(5):431–8.
90. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68(1):7-13.
91. Oliveira JAA, Bernal TMO. Ototoxicidade de Aminoglicídeos e Otoproteção. In: Campos CAH, Costa HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia.* Vol. II. São Paulo: Roca; 2003. p. 148-67.
92. Oliveira JAA. Fisiologia clínica da audição. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JA. *Otorrinolaringologia – Princípios e prática.* Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 71-87.
93. Oliveira JAA. Fisiologia da audição – cóclea ativa. In: Figueiredo MS. *Emissões otoacústicas e BERA.* São José dos Campos: Pulso Editorial; 2003. p. 11-32.
94. Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. Monitoring of cisplatin oto toxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:147-51.

95. Payne NK, Camilleri AE, Day G, Mulrennan S, Webb AK, Bright-Thomas RJ. Aminoglycoside-induced ototoxicity in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63:A98.
96. Pedalini MEB, Sanchez TG, D'Antonio A, D'Antonio W, Balbani A, Hachiya A, Liberman S, Bento RF. Média dos limiares tonais na audiometria de alta frequência em indivíduos normais de 4 a 60 anos. *Pró-Fono*. 2000;12(2):17-20.
97. Pedersen SS, Jensen T, Osterhammel D, Osterhammel P. Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(4):594-9.
98. Piltcher OB, Teixeira VN, Oliveira MW, Scattolin I, Piltcher SL. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Int J Pediatric Otorhinolaryngology*. 2003;67:939-41.
99. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*. 2008;167:839-49.
100. Raskin S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras [tese]. Curitiba, PR: Universidade Federal do Paraná; 2001.
101. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009;54(5):595-605.
102. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D et al. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear*. 2008;29(6):875-93.
103. Reis HG, Garcia DC, Martin-Polo T, Moussalle SK. Utilidades clínicas da audiometria de altas frequências. *R Med PUCRS*. 2002;12(2):174-6.

104. Reuter WSU, Schonfeld U, Mansmann U, Fischer R, Gross M. Extended high frequency audiometry in pre-school children. *Audiology*. 1998;37(5):285-94.
105. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr*. 2002;78(2):171-86.
106. Roland PS. New developments in our understanding of ototoxicity. *Ear Nose Throat J*. 2004;83:15-6.
107. Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, Morais HA. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Rev Nutr*. 2008;21(6):725-37.
108. Rossi AG. Imitanciometria. In: Frota S. *Fundamentos em fonoaudiologia – audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 77-93.
109. Rubio T, Amaro G, Martínez G. Atención multidisciplinaria a pacientes con fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr*. 1999;71(4):228-32.
110. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int*. 2007;72:931-5.
111. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, Santos GA, Garcia TR. Avaliação dos limiares de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(2):215-25.
112. Sahyeb DR, Costa Filho OA, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiologicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):93-9.
113. Schoeller CCD, Ferreira JEP, Gastaldi LA, Wayhs MLC. Doença gastrointestinal. In: Ludwig Neto N. *FC enfoque multidisciplinar*. Florianópolis, 2009. p. 213-37.
114. Selimoglu E, Kalkandelen S, Erdogan F. Comparative vestibulotoxicity of different aminoglycosides in the guinea pigs. *Yonsei Med J*. 2003;44:517-22.

115. Sheahan PO, Harvey RJ, Schlosser RJ. Nasal polyps in cystic fibrosis. In: Önerci TM, Ferguson BJ. Nasal polyposis – pathogenesis, medical and surgical treatment. Berlin: Springer; 2010. p. 145-52.
116. Silva CF, Salas RN, Friant M, Silva J. Reflectometría acústica: un nuevo método para estudio de efusión en el oído medio en pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2002;73(4):369-74.
117. Silva IMC, Feitosa MAG. Audiometria de alta frequência em adultos jovens mais velhos quando a audiometria convencional é normal. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(5):665-72.
118. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:S1-13.
119. Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. Emissões otoacústicas. In: Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas – princípios e aplicações clínicas. Ribeirão Preto: Novo Conceito; 2010. p. 109-47.
120. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis IC, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions – an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;50:177-84.
121. Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudonakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:150-55.

122. Stelmachowicz PG, Beauchaine KA, Kalberer A, Jesteadt W. Normative thresholds in the 8 to 20kHz as a function of age. *J Acoust Soc Am.* 1989;86(4):1384-91.
123. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28:279–88.
124. Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Goldgrub-Listopad S, Shkurovich-Zaslavsky M. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003;34:205-8.
125. Tseng AL, Dolovich L, Salit IE. Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1997;24:76-7.
126. Uzun C, Koten M, Adali MK, Yorulmaz F, Yagiz R, Karasalihoglu AR. Reversible ototoxic effect of azithromycin and clarithromycin on transiently evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *J Laryngol Otol.* 2001;115:622-8.
127. Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC, Chiosi MFV. Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(6):845-51.
128. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene-mutations. *J Pediatr.* 1995;127(5):705-10.
129. Wolfenden LL, Schechter MS. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10:32–6.
130. World Health Organization [Internet]. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS; 2004

[Cited 2002 Jun 19]. Available from  
[https://www.cfww.org/docs/who/2002/who\\_hgn\\_cf\\_wg\\_04.02.pdf](https://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf)

131. Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res.* 2011;281:28-37.
132. Zeigelboim BS, Oliveira VFBG, Marques JM, Jurkiewicz AL. Limiars de audibilidade nas altas frequências em indivíduos de 20 a 30 anos com audição normal. *Diturb Comun.* 2004;16(3):385-92.
133. Zheng Y, Schachern PA, Sone M, Paparella MM. Aminoglycoside ototoxicity. *Otol Neurotol.* 2001;22(2):266-8.

**ARTIGO ORIGINAL****Limiars em altas frequências e emissões otoacústicas por produto de distorção em  
pacientes com fibrose cística****High frequency thresholds and product distortion otoacoustic emissions in  
cystic fibrosis patients****Running title: Hearing in cystic fibrosis**

Geyer LB<sup>1</sup>, Weigert LL<sup>2</sup>, Teixeira AR<sup>3</sup>, Menna-Barreto SS<sup>4</sup>.

Créditos: Trabalho realizado nos serviços de ORL, Pneumologia e Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

1. Fonoaudióloga, Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.

2. Fonoaudióloga, Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.

3. Professora Titular, Departamento de Psicologia do Desenvolvimento e da Personalidade, Faculdade de Fonoaudiologia, UFRGS

4. Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Endereço do autor responsável: geyer.lucia@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** o tratamento dos pacientes com fibrose cística envolve o uso de medicamentos ototóxicos, sendo que os mais frequentemente utilizados são os antibióticos aminoglicosídeos. Devido ao uso frequente deste tipo de medicamento, os pacientes com fibrose cística apresentam risco de desenvolver perda auditiva. **Objetivo:** o objetivo deste estudo foi avaliar a audição dos pacientes com fibrose cística pela audiometria de altas frequências (AAF) e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). **Pacientes e métodos:** estudo transversal retrospectivo e prospectivo, incluindo 75 indivíduos, sendo 39 do grupo de estudo e 36 do grupo controle. Foram realizados os exames de AAF (de 250 a 16.000 Hz) e EOAPD. **Resultados:** o grupo de estudo apresentou limiares na AAF significativamente mais elevados em 250, 1.000, 8.000, 9.000, 10.000, 12.500 e 16.000 Hz. ( $p=0,004$ ) e maior prevalência de alterações nas EOAPD em 1.000 e 6.000 Hz ( $p=0,001$ ), com amplitudes significativamente mais baixas em 1.000, 1.400 e 6.000 Hz. Houve associação significativa entre as alterações dos limiares auditivos na AAF com o número de cursos de aminoglicosídeos realizados ( $p=0,005$ ). Oitenta e três por cento dos pacientes que realizaram mais de 10 cursos de aminoglicosídeos apresentaram perda auditiva na AAF. **Conclusão:** um número expressivo de pacientes com fibrose cística que receberam repetidos cursos de aminoglicosídeos apresentou alterações na AAF e EOAPD. A realização de 10 ou mais cursos de aminoglicosídeos esteve associada às alterações na AAF. **Descritores:** fibrose cística – audiometria – aminoglicosídeos



## ABSTRACT

**Introduction:** the treatment of patients with cystic fibrosis involves the use of ototoxic drugs, and the most frequently used are the aminoglycoside antibiotics. Due to the frequent use of this drug, cystic fibrosis patients are at risk to develop hearing loss.

**Objective:** the aim of this study was to evaluate the hearing of patients with cystic fibrosis by high frequency audiometry (HFA) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE).

**Patients and methods:** retrospective and prospective cross-sectional study including 75 individuals, 39 of the study group and 36 in the control group. HFA (250 – 16,000 Hz) and DPOAE tests were conducted. **Results:** the study group had thresholds significantly higher in the HFA in 250, 1,000, 8,000, 9,000, 10,000, 12,500 and 16,000 Hz ( $p=0.004$ ) and higher prevalence of abnormal DPOAE at 1,000 and 6,000 Hz ( $p=0.001$ ), with significantly lower amplitudes of 1,000, 1,400 and 6,000 Hz. There was a significant association between alterations in hearing thresholds in HFA with the number of courses of aminoglycosides performed ( $p=0.005$ ). Eighty-three percent of patients who completed more than 10 courses of aminoglycosides had hearing loss in HFA. **Conclusion:** a significant number of patients with cystic fibrosis who received repeated courses of aminoglycosides showed alterations in HFA and DPOAE. **Keywords:** cystic fibrosis – audiometry - aminoglycosides

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética autossômica recessiva mais comum entre caucasianos. Afeta as glândulas exócrinas, que ao produzir secreções anormalmente viscosas, ocasionam uma série de manifestações, principalmente respiratórias e digestivas<sup>1,2</sup>. É causada por mutações de um gene que realiza a codificação da proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR)<sup>3</sup>. O mau funcionamento ou a ausência de atividade da CFTR provoca desidratação das secreções mucosas e aumento de sua viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos e consequente inflamação e fibrose<sup>4,5,6</sup>.

Um dos principais agentes de alterações cocleares por ototoxicidade são os antibióticos aminoglicosídeos (AG), amplamente utilizados no tratamento da FC para combater colonizações por bactérias. Devido ao uso frequente deste tipo de medicamento, os pacientes fibrocísticos possuem alto risco de desenvolver perda auditiva<sup>7,8,9,10</sup>.

O monitoramento auditivo de pacientes expostos a agentes ototóxicos tem como objetivo detectar a perda auditiva antes que ocorra comprometimento da faixa de frequências correspondente à fala, com consequente prejuízo à comunicação, e possibilitar intervenção audiológica precoce por meio de aparelhos de amplificação sonora individual e fonoterapia quando a perda auditiva já estiver instalada<sup>11,12,13</sup>. Este monitoramento é especialmente importante para a população pediátrica, pois mesmo perdas auditivas limitadas às altas frequências podem prejudicar o desenvolvimento da linguagem<sup>14</sup>. Atualmente, os procedimentos mais utilizados para monitorar a função auditiva em casos de ototoxicidade são a audiometria tonal liminar (ATL), a audiometria de altas frequências (AAF) e as emissões otoacústicas (EOA)<sup>13</sup>.

A AAF avalia os limiares tonais aéreos na faixa de 9 até 20 kHz, dependendo do equipamento. É um importante exame para a detecção precoce de perdas auditivas causadas por lesões na base da cóclea, como nos casos de ototoxicidade, pois permite a detecção da perda auditiva antes que a mesma atinja a faixa de frequência convencionalmente avaliada (de 250 a 8.000 Hz)<sup>15,16</sup>.

A literatura apresenta alguns estudos realizados em pacientes com FC avaliando sua audição por meio da AAF. Fausti *et al.*<sup>17</sup> realizaram ATL e AAF em 53 pacientes após tratamento com AG. Foi detectada perda auditiva em 47% das orelhas avaliadas, sendo a alteração em AAF detectada primariamente em 71% das orelhas. Em estudos anteriores, outros autores obtiveram desfechos semelhantes, com elevação dos limiares auditivos na AAF após o uso de AG em pacientes com FC<sup>18,19</sup>. Entretanto, Mulheran *et al.*<sup>20</sup> observaram que o risco para cocleotoxicidade na FC é relativamente baixo, aproximadamente 2% por curso de antibioticoterapia intravenosa. Os autores sugeriram que a doença pode atenuar a progressão da cocleotoxicidade devido à rápida eliminação renal dos medicamentos. Mulheran *et al.*<sup>21</sup> reforçaram essa suposição ao comprovar por meio da AAF ausência de cocleotoxicidade após tratamento com tobramicina em pacientes com FC. Os autores ressaltaram o fato de que não foi avaliado o efeito cumulativo dos AG, pois o objetivo do estudo foi avaliar a cocleotoxicidade da tobramicina sendo administrada uma e três vezes ao dia. Ao avaliar a prevalência de perda auditiva e sua relação com o uso de antibióticos na FC, Cheng *et al.*<sup>10</sup> observaram perda auditiva por meio da ATL em 14% dos 50 pacientes e identificaram como fator de risco a realização de 10 ou mais cursos de AG.

O exame de EOA não necessita que o paciente forneça respostas, sendo bastante indicado para crianças pequenas e mesmo adultos incapacitados para responder a exames como a audiometria<sup>22</sup>. Além disso, as alterações nas EOA podem refletir um

dano coclear ainda imperceptível na audiometria. Decréscimos na amplitude e na área dinâmica das respostas e/ou a perda de resposta das EOAPD podem ser percebidas quando há mudança na função das células ciliadas externas<sup>23</sup>.

Em estudo realizado com pacientes fibrocísticos e grupo controle, Mulheran *et al.*<sup>24</sup> observaram limiares auditivos normais em ambos os grupos, porém, detectaram significativa elevação do estímulo requerido para gerar EOAPD em 4 kHz no grupo com FC. Os autores sugeriram que esta elevação poderia representar uma das primeiras mudanças nas células ciliadas externas causadas pela gentamicina. Stavroulaki *et al.*<sup>8</sup> concluíram que as EOAPD são mais sensíveis do que a ATL para detectar as alterações cocleares após o uso de gentamicina. Outros autores<sup>25,26</sup> também verificaram alterações cocleares por meio das EOAPD anteriormente às mudanças no limiar auditivo. Porém, alguns autores em seus estudos realizados com ototóxicos afirmam que a AAF é mais efetiva do que as EOA para detectar a perda auditiva<sup>23,27,28,29</sup>.

No Brasil, ainda são escassos os estudos sobre a audição dos pacientes com FC. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo de avaliar os limiares auditivos em altas frequências e as EOAPD nos pacientes com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente trabalho foi aprovado sob o número 120096 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

O estudo foi observacional transversal retrospectivo e prospectivo. Foram utilizados dados pré-existentes, contidos em um banco de dados criado anteriormente com pacientes do ambulatório de FC do HCPA. A este, foram acrescentados novos dados, por meio da realização de nova coleta de dados com mais pacientes do

ambulatório de FC do HCPA e de grupo controle afim de atingir o tamanho de amostra necessário para que o estudo obtivesse nível de significância e poder adequados.

A população pesquisada foi constituída, no grupo de estudo, por 39 crianças e adolescentes dos ambulatórios de fibrose cística (FC), adulto e pediátrico, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). No grupo controle, por 36 crianças e adolescentes provenientes do ambulatório de Otorrinolaringologia do HCPA, estagiários e filhos de funcionários do HCPA e alunos da Escola Estadual de Ensino Fundamental General Daltro Filho.

Foram utilizados como critérios de inclusão para o grupo de estudo: indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, idade entre sete e 20 anos, atendidos no ambulatório de FC, com curva timpanométrica tipo A (JERGER, 1970), compatível com orelha média sem alterações otológicas. Para o grupo controle os critérios de inclusão foram: indivíduos com idade entre sete e 20 anos, sem queixas otológicas e audiológicas e com curva timpanométrica tipo A (JERGER, 1970).

Os critérios de exclusão para os grupos de estudo e controle foram os seguintes: indivíduos com doenças associadas com repercussão otológica (por exemplo: trauma acústico, zumbido, otorrêia, história de otite média de repetição na primeira infância), curvas timpanométricas tipo B ou C (Jerger, 1970), e/ou a recusa a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O histórico de doenças associadas com repercussão otológica foi pesquisado por meio da revisão dos prontuários.

### **Instrumentos e medidas**

O protocolo seguido para realizar os exames foi o mesmo utilizado pelo ambulatório de otorrinolaringologia e fonoaudiologia do HCPA. Os exames foram realizados por dois fonoaudiólogos devidamente treinados.

Inicialmente, o indivíduo era submetido à avaliação otológica por um médico otorrinolaringologista. Após, eram realizados os exames de medidas de imitância acústica, audiometria tonal liminar e de altas frequências, e emissões otoacústicas por produto de distorção. O prontuário do paciente era analisado após a realização dos exames, a fim de coletar os dados pertinentes ao estudo.

Os exames de imitancimetria foram realizados com o imitancímetro AZ26 da marca Interacoustics (Dinamarca), sendo realizada timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos contralaterais. As audiometrias tonal liminar e de altas frequências foram realizadas com o audiômetro Siemens Unity PC (Alemanha), calibrado em dB NA de acordo com a norma ANSI s 3.6-1989, com fones aéreo HDA 2000 e ósseo B-71. A audiometria tonal por via aérea foi realizada em 250 a 16.000 Hz e por via óssea em 500 a 4.000Hz.

O critério de normalidade utilizado para a audiometria tonal liminar foi a classificação da BIAP (*Bureau International for Audiophonology*), na qual a média das frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz menor de 20 dBNA é considerada audição normal. Para as altas frequências (9.000 Hz a 16.000 Hz) foi utilizado como critério de normalidade limiares até 25 dBNA, conforme estudos prévios em indivíduos audiologicamente normais<sup>30,31,32,33</sup>.

O exame de emissões otoacústicas por produto de distorção foi realizado em sala acusticamente tratada com o equipamento ILO 292 da marca Otodynamics (Inglaterra). O exame foi realizado nas frequências de 1.000, 1.400, 2.000, 2.800, 4.000 e 6.000 Hz. Era inserida sonda na orelha do paciente que apresentava um estímulo sonoro gerado por dois tons puros de frequências diferentes (F1 e F2) simultaneamente, sendo F1=65 dB e F2=55 dB e F2/F1=1,22. O exame foi analisado pelo gráfico PD-grama e

considerou-se presença de resposta amplitudes iguais ou maiores do que 3 dBNPS acima do nível de ruído<sup>34</sup>.

### **Análise estatística**

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias entre os grupos, foi aplicado o teste *t-student* para amostras independentes. Nos casos de assimetria, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Na comparação de proporções, o teste exato de Fisher foi utilizado.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 18.0.

## **RESULTADOS**

A amostra foi constituída por 75 indivíduos, sendo 39 do GE e 36 do GC. A média de idade foi de 13,0 ( $\pm 3,2$ ) anos no GE e 12,3 ( $\pm 4,1$ ) anos no GC, sendo 7 anos a idade mínima e 20 anos a idade máxima. No GE 22 (56,4%) eram do gênero masculino, e no GC, 12 (33,3%). Na **Tabela 1** são apresentados os resultados da análise descritiva da variável idade e gênero para cada grupo, mutações genéticas da FC e número de ciclos de AG intravenoso realizados no GE.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis idade e gênero entre o GE e o GC demonstrando que em tais aspectos os indivíduos são semelhantes. Portanto, a amostra foi analisada sem referência a essas variáveis. Na análise dos

limiares auditivos entre orelha direita e orelha esquerda, houve diferença estatisticamente significativa apenas na frequência de 250 Hz no GE; nas demais frequências e no GC não ocorreu tal diferença. Por essa razão, as orelhas foram analisadas por suas médias em cada frequência.

Quando comparados os limiares auditivos entre os grupos, o GE apresentou limiares significativamente mais elevados nas frequências de 250 Hz, 1.000 Hz, 8.000 Hz, 9.000 Hz, 10.000 Hz, 12.500 Hz e 16.000 Hz. Os valores das médias nas frequências de 250 a 8.000 Hz e de 9.000 a 16.000 Hz, foram significativamente mais elevados no GE (**Tabela 2**).

O grupo de estudo apresentou maior prevalência de perda auditiva na AAF ( $p=0,004$ ) (**Figura 1**). Na ATL, de 250 a 8.000 Hz, nenhum dos grupos apresentou alteração.

O GE apresentou significativamente maior prevalência de EOAPD alteradas quando comparado ao GC ( $p=0,001$ ), conforme pode ser visualizado na **Figura 2**.

O GE apresentou mais alterações nas EOAPD nas frequências de 1.000 Hz e 6.000 Hz em ambas as orelhas (**Tabela 3**). Quando comparadas as orelhas direita e esquerda em cada frequência e por grupo, não houve diferença significativa entre elas ( $p>0,20$ ).

Quando comparadas as amplitudes em dB NPS das EOAPD entre os grupos, o GE apresentou amplitudes mais baixas nas frequências de 1.000 Hz, 1.400 Hz e 6.000 Hz (**Tabela 4**). Quando comparadas as orelhas esquerda e direita quanto às amplitudes das EOAPD, houve diferença significativa apenas na frequência de 4.000 Hz no GE ( $p=0,037$ ).

Observou-se que a alteração de EOAPD ocorreu com alta frequência tanto no grupo de estudo com AAF normal (66,7%) quanto no grupo com AAF alterada (91,7%),



embora com maior frequência neste último grupo. A análise estatística evidenciou, contudo, que não houve associação entre as alterações na AAF e nas EOAPD do GE ( $p=0,131$ ) (**Figura 3**).

Houve associação significativa entre as alterações dos limiares auditivos na AAF com o número de cursos de AG realizados ( $p=0,005$ ). A realização de mais de 10 cursos de AG intravenoso foi associada a uma maior prevalência da AAF alterada (**Figura 4**).

## DISCUSSÃO

A AAF é descrita como o método mais efetivo para detectar precocemente alterações cocleares devido à ototoxicidade<sup>23,29,35</sup>. Sua utilização ainda é limitada devido à falta de padronização da calibração e dos parâmetros de normalidade<sup>16</sup>, e especialmente para a população pediátrica, por ter baixa confiabilidade em crianças menores de 7 anos de idade<sup>36</sup>.

As emissões otoacústicas evocadas, por sua vez, são um exame rápido e objetivo, apresentando grande vantagem tanto para a população pediátrica quanto para a população adulta, que muitas vezes em função da doença e tratamento não possuem condições de responder adequadamente à audiometria<sup>22,37</sup>. Devido ao fato de que as emissões otoacústicas podem mostrar-se alteradas mesmo em indivíduos com limiares normais quando há comprometimento inicial das células ciliadas externas, este procedimento é bastante utilizado no monitoramento da ototoxicidade<sup>11,38</sup>.

Considerando-se que uma das principais causas de ototoxicidade é o uso de antibióticos aminoglicosídeos e que os pacientes com FC realizam repetidos cursos deste tipo de medicamento, esta população apresenta alto risco de desenvolver alterações cocleares<sup>7,8,9,10</sup>.

Ao analisar a amostra estudada, não houve diferença significativa dos limiares entre os gêneros masculino e feminino, assim como no estudo de Abujamra *et al.*<sup>29</sup>. Apesar de os autores citados pesquisarem os efeitos de outro tipo de medicamento ototóxico (cisplatina), também não constataram diferenças significativas.

Não foi detectada diferença significativa entre os limiares auditivos das orelhas direita e esquerda, e por este motivo foi utilizada a média das orelhas para representar tais limiares. Em estudos com indivíduos audiologicamente normais, Sahyeb *et al.*<sup>31</sup> e Sá *et al.*<sup>32</sup> também não detectaram diferença entre as orelhas na ATL e AAF.

Ao comparar os limiares auditivos obtidos na ATL (de 250 a 8.000 Hz) e na AAF (de 9.000 a 16.000 Hz) entre os grupos, observou-se limiares significativamente mais elevados no grupo de estudo, sendo que as maiores diferenças ocorreram na AAF. Não se observou perda auditiva na ATL, no entanto, a AAF detectou alta prevalência de perda auditiva no grupo de estudo. Estes achados demonstram a importância do uso da AAF no monitoramento de pacientes com FC<sup>19,39</sup>.

Estes resultados diferem dos obtidos por Martins *et al.*<sup>40</sup>, que observou perda auditiva em frequências convencionais e em altas frequências nos pacientes avaliados. Al-Malky *et al.*<sup>41</sup>, contudo, constatou perda auditiva somente de 8.000 a 20.000 Hz por meio da AAF e amplitudes reduzidas nas EOAPD, o que concorda com os resultados obtidos em nosso estudo. No estudo citado, os autores ressaltam o fato de que apesar de a perda auditiva estar associada à alta exposição aos AG, a mesma ocorreu em apenas 21% do grupo exposto. Diante de tal fato, os autores sugerem que pode haver outros fatores responsáveis pela perda auditiva.

Em nosso estudo, o GE apresentou maior número de alterações por frequência e amplitudes mais baixas nas EOAPD em relação ao GC, mesmo com limiares auditivos normais até 8.000 Hz. Este achado corrobora o estudo de Stavroulaki *et al.*<sup>8</sup>, que

detectou diminuição das amplitudes de EOAPD nas frequências acima de 3.000 Hz em crianças com FC após tratamento com gentamicina. Mulheran *et al.*<sup>24</sup>, Katbamna *et al.*<sup>42</sup> e Katbamna *et al.*<sup>43</sup> obtiveram desfecho semelhante, porém utilizaram métodos de avaliação das EOAPD diferentes.

Ao verificar possível associação entre a alteração nas EOAPD e a alteração na AAF, visto que a alteração nas EOAPD ocorreu com maior frequência nos indivíduos com AAF alterada, tal associação não foi encontrada. Este resultado pode estar relacionado ao tamanho da amostra avaliada. Tal achado discordou de Arnold *et al.*<sup>44</sup>, que concluiu que a audição em altas frequências influencia significativamente as EOAPD em frequências mais baixas. Este estudo, porém, foi realizado com indivíduos adultos jovens, sadios e audiologicamente normais.

Com relação ao efeito dos AG, sabe-se que os repetidos cursos de tratamento e sua duração são fatores relacionados ao risco de aumento da ototoxicidade<sup>45,46</sup>. Em nosso estudo, verificou-se associação significativa entre a realização de mais de dez cursos de AG intravenoso e alteração na AAF. Alguns autores encontraram resultados semelhantes<sup>10,19,24</sup> e outro, divergente<sup>40</sup>. Em seu estudo, Mulheran *et al.*<sup>20</sup> concluíram que possivelmente existe aumento do risco de ototoxicidade relacionado ao número de cursos de AG realizados, porém, os autores ressaltam que tal relação não é linear. Devido à baixa prevalência de ototoxicidade encontrada nos pacientes com FC comparada a de indivíduos sem a doença em tratamento com AG, alguns autores<sup>20,47</sup> sugerem que a própria FC seja um fator de proteção para a ototoxicidade. Estes autores sugerem que tal proteção possa ser decorrente de farmacocinética alterada e/ou subjacente à alteração da CFTR, mas que são necessários mais estudos nessa área. Além disso, sabe-se que a FC resulta em uma eliminação renal mais rápida dos medicamentos, inclusive dos AG<sup>48,49</sup>, podendo também contribuir para a diminuição da ototoxicidade.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo mostrou que um número expressivo de pacientes com FC que receberam repetidos cursos de AG apresentou alterações na AAF. Os limiares auditivos significativamente elevados nas frequências de 250, 1.000, 8.000, 9.000, 10.000, 12.500 e 16.000 Hz e a presença de alteração somente na AAF em 30,8% do pacientes do GE sugerem que esta avaliação deva ser incorporada no monitoramento auditivo dos pacientes com FC.

A prevalência significativamente maior de EOAPD alteradas no GE, com presença de mais alterações nas frequências de 1.000 e 6.000 Hz em ambas as orelhas e amplitudes mais baixas nas frequências de 1.000, 1.400 e 6.000 Hz, sugerem que este exame também deva ser realizado nos pacientes com FC, mesmo apresentando limiares auditivos normais.

A associação significativa entre a realização de mais de 10 cursos de AG intravenoso e uma maior prevalência de alterações na AAF sugere que os pacientes com FC tratados com este tipo de medicamento apresentam maior risco de desenvolver perda auditiva.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem o suporte financeiro do CNPq.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubio T, Amaro G, Martínez G. Atención multidisciplinaria a pacientes con fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr.* 1999;71(4):228-32.
2. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012;45:1132-44.
3. Dalcin PTR. Fibrose Cística. In: Menna-Barreto SS. *Pneumologia no consultório.* Porto Alegre: Artmed, 2009; p. 279-91.
4. Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 1986;7:285-97.
5. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene-mutations. *J Pediatr.* 1995;127:705-10.
6. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr.* 2008;167:839-49.
7. Mulherin D, Fahy J, Grant W, Keogan M, Kavanagh B, FitzGerald M. Aminoglycoside induced ototoxicity in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci.* 1991;160(6):173-5.
8. Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, , Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-

- induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:150-5.
9. Piltcher OB, Teixeira VN, de Oliveira MW, et al. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clinicas de Porto Alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:939-41.
  10. Cheng AG, Johnston PR, Luz J, Uluer A, Fligor B, Licameli GR, et al. Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2009;141:86-90.
  11. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bittencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(6):836-44.
  12. Konrad-Martin D, Wilmington DJ, Gordon JS, Reavis KM, Fausti SA. Audiological management of patients receiving aminoglycoside antibiotics. *Volta Rev.* 2005;105(3):229-50.
  13. American Academy of Audiology [Internet]. Position Statement and clinical practice guidelines; 2009. [cited 2009 Oct]. Available from <http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/documents/otomonpositionguideline.pdf>
  14. Davis JM, Efenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, education and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord.* 1986;51:53-62.
  15. Fausti SA, Rappaport BZ, Schechter MA, Frey RH, Ward TT, Brummett RE. Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation:

- selected cases studies. *Am J Otolaryngol.* 1984;5:177-82.
16. Klagenberg KF, Oliva FC, Gonçalves CGO, Lacerda ABM, Garofani VG, Zeigelboim BS. Audiometria de altas frequências no diagnóstico complementar em audiologia: uma revisão da literatura nacional. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;16(1):109-14.
  17. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis.* 1992;165(6):1026-32.
  18. Pedersen SS, Jensen T, Osterhammel D, Osterhammel P. Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31(4):594-9.
  19. McRorie TI, Bosso J, Randolph L. Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989;143:1328-32.
  20. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(9):2502-9.
  21. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH, Lewis S, Stableforth D, Knox A, et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2293-9.
  22. Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Goldgrub-Listopad S, Shkurovich-Zaslavsky M. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003;34:205-8.

23. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1190-5.
24. Mulheran M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol.* 1997;31(1):5-9.
25. Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. Monitoring of cisplatin oto toxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:147-51.
26. Littman TA, Magruder A, Strother DR. Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic emissions: pediatric case study. *J Am Acad Audiol* 1998;9(4):257-62.
27. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(2):215-21.
28. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, et al. Factors affecting sensitivity of distortion product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear.* 2008;29(6):875-93.
29. Abujamra AL, Escosteguy JR, Dall'Igna C, Manica D, Cigana LF, Coradini P et al. The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:474-8.



30. Pedalini MEB, Sanchez TG, D'Antonio A, D'Antonio W, Balbani A, Hachiya A, et al. Média dos limiars tonais na audiometria de alta frequência em indivíduos normais de 4 a 60 anos. *Pró-Fono*. 2000;12(2):17-20.
31. Sahyeb DR, Costa Filho OA, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiologicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):93-9.
32. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, Santos GA, Garcia TR. Avaliação dos limiars de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(2):215-25.
33. Carvallo RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiars auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta ORL*. 2007;25:62-6.
34. Azevedo MF. Emissões otoacústicas. In: Figueiredo MS. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos, Pulso. 2003:35-84.
35. Chauhan RS, Saxena RK, Varshey S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J*. 2011;90(5):218-22.
36. Beahan N, Kei J, Driscoll C, Charles B, Khan Asaduzzaman. High-frequency pure-tone audiometry in children: a test-retest reliability study relative ototoxic criteria. *Ear Hear*. 2012;33(1):104-11.
37. Davey PG, Jabeen FJ, Harpur ES, Shenoj PM, Geddes AM. A controlled study of reliability of pure tone audiometry for the detection of gentamicin auditory toxicity. *J Laryngol Otol*. 1983;97:27-36.

38. Leigh-Paffenroth E, Reavis KM, Gordon JS, Dunckley KT, Fausti SA, Konrad-Martin D. Objective measures of ototoxicity. *Perspectives on Hearing and Hearing Disorders: Research and Diagnostics*. 2005;9(1):10-6.
39. Weigert LL, Piltcher OB, Procianoy EFA, Buss CH, Menna-Barreto SS. Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. *Brasília Med*. 2013;50(1):264-73.
40. Martins LMN, Camargos PAM, Becker HMG, Becker CG, Guimarães HMG. Hearing loss in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:469-73.
41. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol*. 2011;50(2):112-22.
42. Katbamna B, Homnick DN, Marks JH. Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in children with cystic fibrosis: effects of tobramycin. *J Am Acad Audiol*. 1998;9(3):172-8.
43. Katbamna B, Homnick DN, Marks JH. Effects of chronic tobramycin treatment on distortion product emissions. *Ear Hear*. 1999;20(5):393-402.
44. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:215-22.
45. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis*. 1984;149:23–30.
46. Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PG, Marquet G, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett*. 1990;52:227–51.

47. Tan KHV, Mulheran M, Knox AJ, Smyth AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:819-23.
48. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13:228-53.
49. Spino M. Pharmacokinetics of drugs in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy.* 1991;9:169-210.

## TABELAS

**Tabela 1** – Caracterização da amostra

Variáveis	Grupo de estudo (n=39)	Grupo controle (n=36)	p
Idade (anos) – média ± DP	13,0 ± 3,2	12,3 ± 4,1	0,420*
Faixa etária – n (%)			0,223**
< 12 anos	11 (28,2)	16 (44,4)	
12 – 17 anos	24 (61,5)	15 (41,7)	
≥ 18 anos	4 (10,3)	5 (13,9)	
Gênero – n (%)			0,076**
Masculino	22 (56,4)	12 (33,3)	
Feminino	17 (43,6)	24 (66,7)	
Mutação – n (%)			-
Delta F508	23 (92,0)	-	
R553X	1 (4,0)	-	
L543X e A561E	1 (4,0)	-	
Ciclos AG – n(%)			-
< 10	33 (84,6)	-	
≥ 10	6 (15,4)	-	

Legenda: DP=desvio padrão; AG=aminoglicosídeos

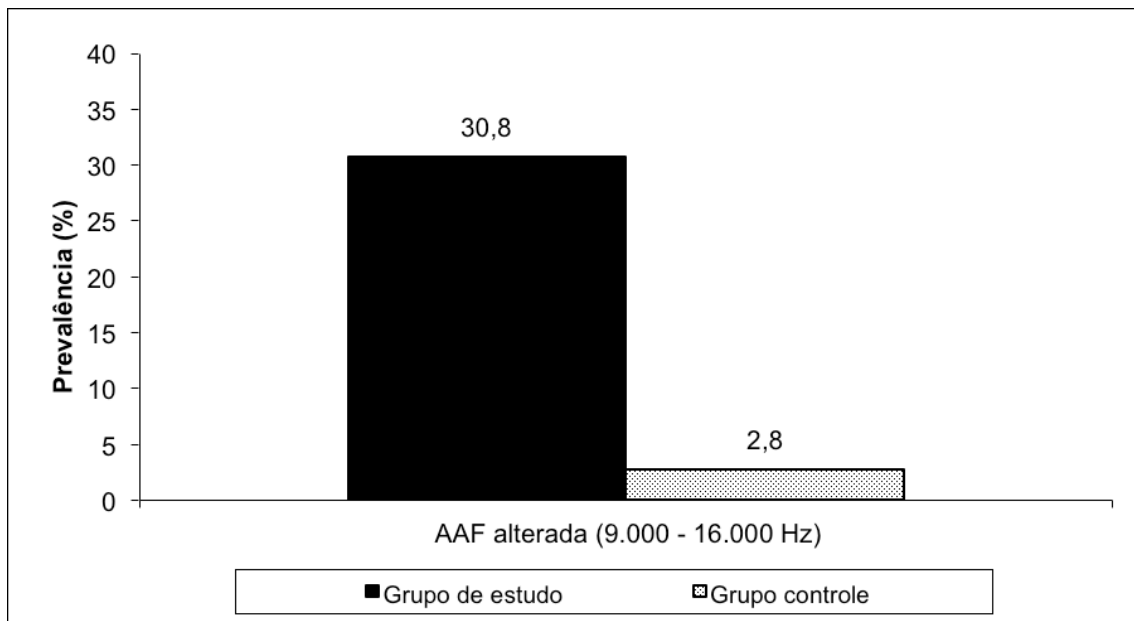
\* Teste t-student; \*\* Teste qui-quadrado de Pearson

**Tabela 2** – Comparação dos limiares auditivos entre os grupos

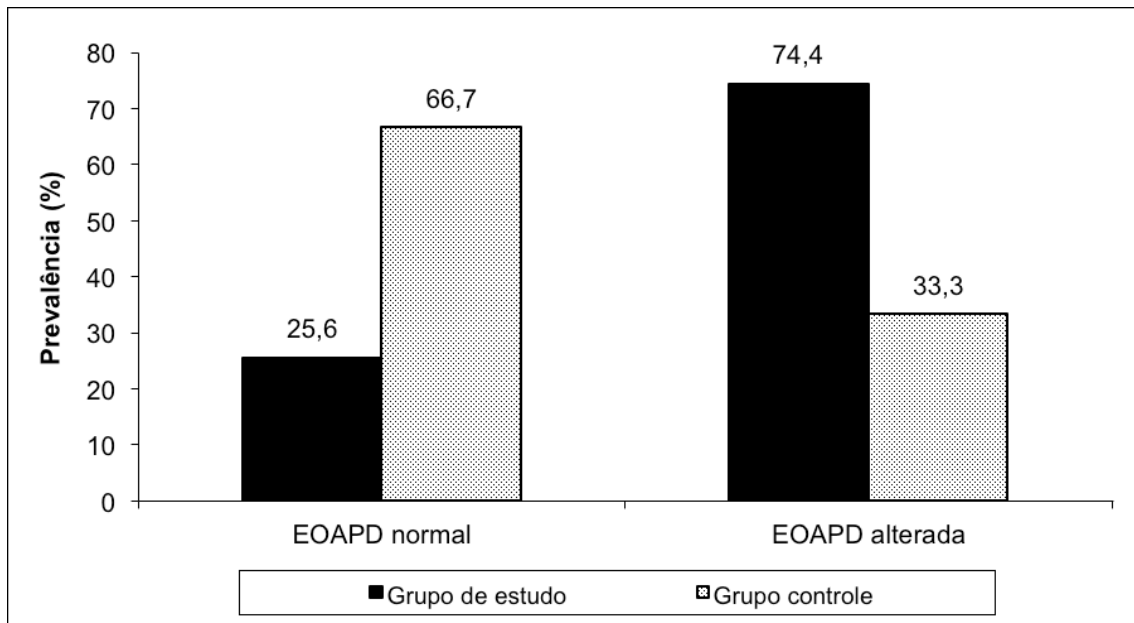
Frequência (Hz)	Grupo de estudo	Grupo controle	p*
	(n=39)	(n=36)	
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
250	5 (2,5 – 7,5)	5 (0 – 5)	0,036
500	5 (2,5 – 10)	5 (2,5 – 7,5)	0,055
1.000	2,5 (0 – 5)	2,5 (0 – 2,5)	0,042
2.000	5 (2,5 – 7,5)	3,8 (0 – 5)	0,092
3.000	5 (2,5 – 7,5)	5 (2,5 – 5)	0,444
4.000	5 (2,5 – 7,5)	5 (2,5 – 6,9)	0,313
6.000	7,5 (5 – 12,5)	7,5 (5 – 10)	0,533
8.000	7,5 (5 – 15)	5 (2,5 – 7,5)	0,003
Média 250 – 8.000 Hz	5,9 (3,4 – 8,1)	4,4 (2,3 – 5,9)	0,016
9.000	5 (2,5 – 15)	5 (2,5 – 7,5)	0,022
10.000	5 (2,5 – 10)	2,5 (0 – 5)	0,002
11.200	7,5 (2,5 – 15)	5 (2,5 – 7,5)	0,096
12.500	5 (2,5 – 10)	2,5 (0 – 5)	0,034
14.000	2,5 (0 – 12,5)	0 (0 – 2,5)	0,160
16.000	2,5 (0 – 22,5)	0 (0 – 0)	<0,001
Média 9.000 – 16.000 Hz	4,6 (2,9 – 11,7)	2,9 (1,8 – 5,0)	0,005

Legenda: Hz=Hertz

\* Teste de Mann-Whitney



**Figura 1** – Alteração na audiometria de altas frequências (AAF)



**Figura 2** – Alteração nas emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD)

**Tabela 3** – Comparação das alterações nas emissões otoacústicas por produto de distorção entre os grupos

Frequência (Hz)	Orelha	Grupo de estudo (n=39)	Grupo controle (n=36)	p*
1.000	Direita	10 (25,6)	2 (5,6)	0,040
	Esquerda	8 (20,5)	1 (2,8)	0,029
1.400	Direita	3 (7,7)	1 (2,8)	0,616
	Esquerda	3 (7,7)	0 (0,0)	0,241
2.000	Direita	5 (12,8)	0 (0,0)	0,055
	Esquerda	2 (5,1)	2 (5,6)	1,000
2.800	Direita	6 (15,4)	3 (8,3)	0,483
	Esquerda	5 (12,8)	1 (2,8)	0,202
4.000	Direita	6 (15,4)	2 (5,6)	0,265
	Esquerda	9 (23,1)	3 (8,3)	0,154
6.000	Direita	13 (33,3)	1 (2,8)	0,002
	Esquerda	16 (41,0)	3 (8,3)	0,003

Legenda: Hz=Hertz

\* Teste exato de Fisher

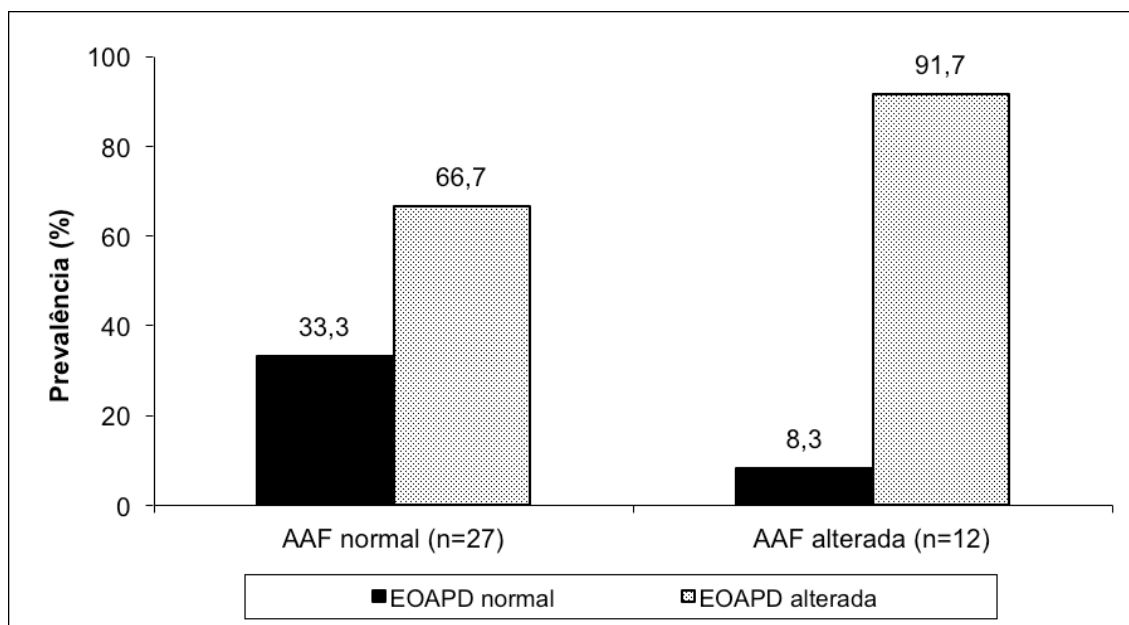


**Tabela 4** – Comparação das amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção entre os grupos

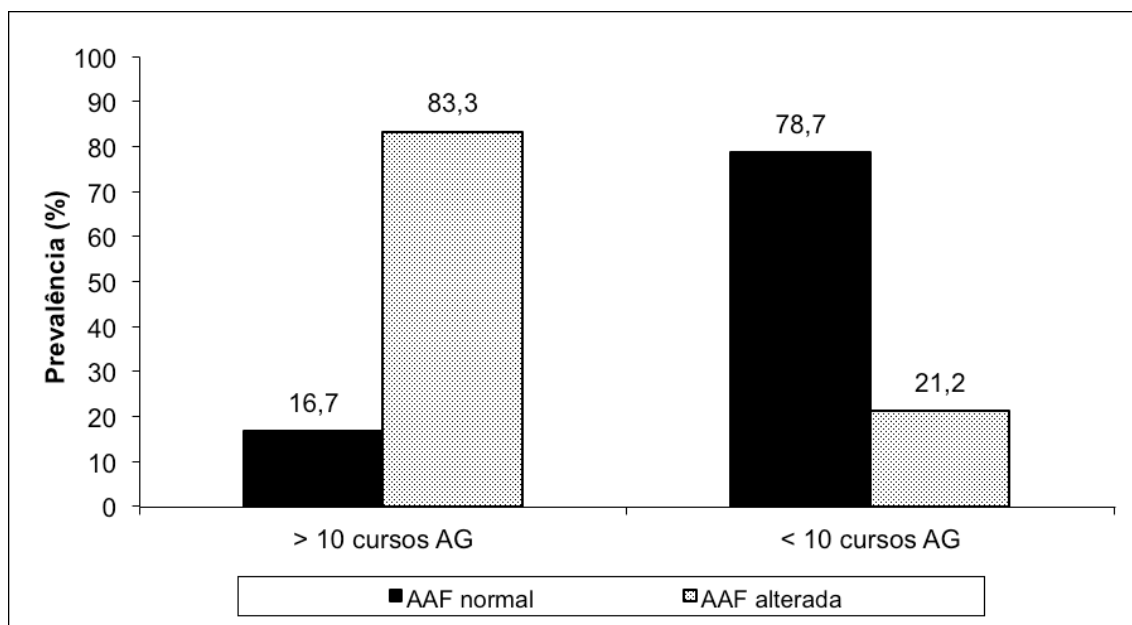
Frequência (Hz)	Orelha	Grupo de estudo	Grupo controle	p*
		(n=39) Md (P25 – P75)	(n=36) Md (P25 – P75)	
1.000	Direita	10,1 (5,5 a 15,3)	11,2 (8,9 a 17,6)	0,168
	Esquerda	9,2 (5,5 a 15,2)	13,3 (9,6 a 7,2)	0,028
1.400	Direita	16,0 (6,8 a 19,0)	15,6 (13,2 a 19,1)	0,528
	Esquerda	14,5 (6,9 a 18,2)	16,2 (13,0 a 20,2)	0,041
2.000	Direita	12,6 (6,5 a 16,9)	14,2 (8,5 a 18,8)	0,233
	Esquerda	10,8 (6,4 a 16,0)	14,1 (7,8 a 18,8)	0,051
2.800	Direita	11,2 (6,7 a 15,3)	12,4 (5,4 a 16,1)	0,451
	Esquerda	10,2 (4,5 a 13,8)	11,0 (7,4 a 15,7)	0,148
4.000	Direita	9,2 (2,0 a 14,8)	14,4 (4,7 a 17,6)	0,166
	Esquerda	10,2 (1,4 a 13,8)	11,2 (7,4 a 16,6)	0,072
6.000	Direita	5,6 (-3,2 a 12,2)	8,7 (2,0 a 12,7)	0,102
	Esquerda	3,6 (-4,1 a 10,2)	9,7 (4,4 a 14,3)	0,007

Legenda: dB NPS=decibel nível de pressão sonora; Hz=Hertz

\* Teste de Mann-Whitney



**Figura 3** – Associação entre a alteração na audiometria de altas frequências (AAF) e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) no grupo de estudo



**Figura 4** – Associação do número de cursos de aminoglicosídeos e alteração na audiometria de altas frequências (AAF)

## APÊNDICE I

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo de Estudo**

Estamos convidando você e/ou seu filho(a) para participar do estudo “Limiares auditivos em frequências ultra-altas e emissões otoacústicas por produto de distorção em pacientes com fibrose cística”. Este estudo tem o objetivo de estudar exames de audição que possam mostrar se existe perda auditiva nos pacientes com fibrose cística, mesmo que a dificuldade para ouvir não seja percebida.

Você e/ou seu filho(a) está sendo convidado(a) para participar do grupo de estudo da pesquisa, ou seja, o grupo de participantes que possuem fibrose cística.

Serão realizados os exames de rotina: audiometria tonal, imitanciometria e emissões otoacústicas. A duração total dos três exames é de aproximadamente 40 minutos.

A diferença da audiometria que vai ser realizada da audiometria de rotina é que a faixa de sons avaliados será maior, avaliaremos sons mais agudos (muito finos), o que torna o exame mais completo. O principal benefício desse procedimento é fazer o diagnóstico precoce da perda auditiva, antes que sejam atingidas as frequências utilizadas na comunicação, ou seja, as frequências da fala. Para realizar este exame, o paciente é colocado em uma cabine à prova de som com fones nas orelhas e ouvirá apitos, aos quais deve avisar ao fonoaudiólogo quando os ouve. O exame tem uma duração média de 30 minutos.

No exame de imitanciometria é colocado um fone em uma orelha, e na outra uma sonda, que causa uma leve pressão e emite alguns apitos. A duração média deste exame é de 5 minutos.

No exame de emissões otoacústicas é colocada uma pequena sonda na orelha que emite alguns sons. A duração média realização é de 5 minutos.

Estes três exames são indolores e bem tolerados pela grande maioria dos pacientes, mas se houver qualquer sensação desagradável, poderão ser interrompidos no mesmo instante.

O participante e/ou responsável tem o direito de pedir informações sobre a pesquisa antes de ela ser realizada e durante sua realização. O participante e/ou responsável também tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu

consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao cuidado do participante.

A privacidade do participante será sempre preservada quanto aos seus dados confidenciais. Se o estudo for publicado, o nome do participante não será revelado.

Não haverá custos para o participante e/ou responsável pelo mesmo para participar da pesquisa.

Será fornecida uma cópia deste documento ao participante e/ou responsável.

**Pesquisador responsável:**

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, Médico de Serviço de Pneumologia do HCPA.

Telefone para contato: (51) 3359-8943

**Pesquisadores participantes:**

Lúcia Bencke Geyer, Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, zona 19.

Telefone para contato: (51) 3359 82 28

Liese Loureiro Weigert, Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, zona 19.

Telefone para contato: (51) 3359 82 28

**Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA** (somente para dúvidas quanto a questões éticas)

Telefone: (51) 3359 83 04

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Nome do responsável pelo participante:

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo participante:

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE II

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Controle**

Estamos convidando você e/ou seu filho(a) para participar do estudo “Limiares auditivos em frequências ultra-altas e emissões otoacústicas por produto de distorção em pacientes com fibrose cística”. Este estudo tem o objetivo de estudar exames de audição que possam mostrar se existe perda auditiva nos pacientes com fibrose cística, mesmo que a dificuldade para ouvir não seja percebida.

Você e/ou seu filho(a) está sendo convidado(a) para participar do grupo controle da pesquisa, ou seja, o grupo de participantes que não possuem fibrose cística. O grupo controle tem o objetivo de poder realizar um comparativo entre pessoas com e sem fibrose cística.

Serão realizados os exames de rotina: audiometria tonal, imitanciometria e emissões otoacústicas. A duração total dos três exames é de aproximadamente 40 minutos.

A diferença da audiometria que é realizada de rotina é que a faixa de sons avaliados será maior, avaliaremos sons mais agudos (muito finos), o que torna o exame mais completo. O principal benefício desse procedimento é fazer o diagnóstico precoce da perda auditiva, antes que sejam atingidas as frequências utilizadas na comunicação, ou seja, as frequências da fala. Para realizar este exame, o paciente é colocado em uma cabine à prova de som com fones nas orelhas e ouvirá apitos, aos quais deve avisar ao fonoaudiólogo quando os ouve. O exame tem uma duração média de 30 minutos.

No exame de imitanciometria é colocado um fone em uma orelha, e na outra uma sonda, que causa uma leve pressão e emite alguns apitos. A duração média deste exame é de 5 minutos.

No exame de emissões otoacústicas é colocada uma pequena sonda na orelha que emite alguns sons. A duração média realização é de 5 minutos.

Estes três exames são indolores e bem tolerados pela grande maioria dos pacientes, mas se houver qualquer sensação desagradável, poderão ser interrompidos no mesmo instante.

O participante e/ou responsável tem o direito de pedir informações sobre a pesquisa antes de ela ser realizada e durante sua realização. O participante e/ou responsável também tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu

consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao cuidado do participante.

A privacidade do participante será sempre preservada quanto aos seus dados confidenciais. Se o estudo for publicado, o nome do participante não será revelado.

Não haverá custos para o participante e/ou responsável pelo mesmo para participar da pesquisa.

Será fornecida uma cópia deste documento ao participante e/ou responsável.

**Pesquisador responsável:**

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, Médico de Serviço de Pneumologia do HCPA.

Telefone para contato: (51) 3359-8943

**Pesquisadores participantes:**

Lúcia Bencke Geyer, Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, zona 19.

Telefone para contato: (51) 3359 82 28

Liese Loureiro Weigert, Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, zona 19.

Telefone para contato: (51) 3359 82 28

**Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA** (somente para dúvidas quanto a questões éticas)

Telefone: (51) 3359 83 04

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Nome do responsável pelo participante:

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo participante:

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

### APÊNDICE III

#### FOLHA DE DADOS

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

1. Mutação \_\_\_\_\_

2. Antibióticos aminoglicosídeos utilizados e número de ciclos de 15 dias realizados

( ) Amicacina      número de ciclos \_\_\_\_\_

( ) Gentamicina    número de ciclos \_\_\_\_\_

( ) Tobramicina    número de ciclos \_\_\_\_\_

3. Histórico de doenças otológicas e/ou trauma acústico

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4. Imitanciometria

Curva timpanométrica      OD: \_\_\_\_\_      OE: \_\_\_\_\_

Reflexos acústicos contralaterais

f (Hz)	500	1000	2000	4000
OD				
OE				

5. Limiars tonais ATL e AAF

f (Hz)	250	500	1000	2000	3000	4000	6000	8000
OD								
OE								

f (Hz)	9000	10000	11200	12500	14000	16000
OD						
OE						

6. Amplitudes EOAPD

f (Hz)	1000	15000	2000	3000	4000	6000
OD						
OE						