

# ESTUDO RETROSPECTIVO PARA DEFINIÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES AUDITIVAS SENSORIONEURAIS E RINOSSINUSOPATIAS NOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DO HCPA

Otavio Bejzman Piltcher<sup>1</sup>, Marcelo Wierzynski de Oliveira<sup>2</sup>, Vanessa Niemiec Teixeira<sup>2</sup>, Luciana Cigana<sup>3</sup>, Isabella Scattolin<sup>4</sup>, Simão Levin Piltcher<sup>5</sup>.

## RESUMO

**Fundamentação:** A fibrose cística (FC) é uma das doenças genéticas letais mais comuns. Nos últimos anos, a sobrevivência dos pacientes portadores dessa doença tem aumentado em decorrência principalmente do uso de antibióticos profiláticos e terapêuticos. Estes apresentam potencial ototóxico, sendo responsáveis por perdas auditivas sensorioneurais (SSN). Além disso, os pacientes com FC apresentam rinosinusopatias, sintomáticas e assintomáticas, que também necessitam de acompanhamento adequado.

**Objetivos:** Definir a prevalência de alterações auditivas sensorioneurais (SSN) e rinosinusopatias nos pacientes com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); descrever os possíveis fatores relacionados com tais incidências; e, a partir dessas informações, projetar o funcionamento do ambulatório de otorrinolaringologia (ORL) e FC do HCPA.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, em que foram revisados os prontuários de pacientes com FC do Ambulatório de Pneumologia Infantil e de Adultos do HCPA. Foi criado um protocolo a ser preenchido em que se buscava a descrição do perfil da amostra em relação à idade do diagnóstico da doença, idade atual, tipos de antibióticos já utilizados, média do número de tratamentos, percentual que possui avaliação auditiva com resultados, e, por último, investigação radiológica e resultados.

**Resultados:** Foram revisados 107 prontuários de pacientes com FC. A idade média da amostra foi de 7,87 anos e 1,33 anos a idade média de diagnóstico de FC. Os exames audiométricos foram realizados por 39,3% (42) das crianças, encontrando-se 28,56% (12) casos de SSN de graus variados. Um percentual mais elevado apresentava ausência de reflexo estapédico (36,3%). Somente 24,3% (26) realizaram RX dos seios da face nos quais 96,9% estavam alterados. Um total de 667 tratamentos com aminoglicosídeos, sendo 49,5% com tobramicina, 43,4% com amicacina e 7% com gentamicina.

**Conclusão:** Diante desses resultados mostra-se necessário um ambulatório específico de otorrinolaringologia e de FC para acompanhamento desses pacientes. O Ambulatório terá como objetivo auxiliar na prevenção e tratamento das perdas auditivas decorrentes dos tratamentos com aminoglicosídeos, assim como tratar, quando necessário, das vias aéreas superiores em relação à obstrução e inflamação associadas a presença de pólipos rinosinusais. Este ambulatório já está em funcionamento.

---

1 Mestre e Doutor em Medicina - Médico contratado do HCPA

2 Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3 Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA

4 Médica pneumologista da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5 Professor adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondência: Otávio Piltcher - Ramiro Bracelos, 2350 - Zona 19

Porto Alegre - RS - 90430-061 - piltcher@yahoo.com

## ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is considered one of the most prevalent lethal genetic disorders. The life expectancy of those patients has been rising. Besides the well-known prevalence of chronic rhinosinusitis, neurosensorial hearing loss (NSHL) due to the large use of ototoxic antibiotics may be another problem that should receive special attention in otolaryngology (ENT). OBJECTIVES: Define retrospectively the prevalence of NSHL and rhinosinusitis among patients with CF from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and based on this data discuss the need for a specific out patient ENT-CF clinic. MATERIAL AND METHOD: Files from CF HCPA patients were reviewed for age at diagnosis, the current age, types of antibiotics used, number of treatments, percentage with audiologic and sinus evaluation and its respective results. RESULTS: One hundred and seven files were reviewed. The mean age at diagnosis was 1.33 years old (SD 1.97, range 0-12). The mean age of the sample was 7.87 (SD 4.49, range 1-22). Audiologic evaluation was performed in 39.3% (42) of the patients. 28.56% (12) had some degree of NSHL, while 36.3% did not present acoustic reflex. From 667 treatments with antibiotics, 49.5% were with tobramycin, 43.4% with amycacin and 7% with gentamicin. Only 24,3% (26) of the patients have a X- ray of paranasal sinus, which of them 96,9% were not normal. CONCLUSIONS: The prevalence of NSHL among CF patients supports the need for a specific ENT-CF outpatient clinic. This clinic would help on the prevention and treatment of NSHL due to the use of ototoxic antibiotics and on the better understanding/control of rhinosinusal disorders.

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística é a mais comum das doenças monogênicas letais que acometem caucasianos. Sua mortalidade tem sido significativamente reduzida nos últimos dez anos como resultado do melhor controle clínico destes pacientes por equipes multidisciplinares. Estes pacientes costumam necessitar acompanhamento otorrinolaringológico por rinosinusopatias, sintomáticas e assintomáticas, e SSN por exposição a drogas ototóxicas<sup>1,2,3</sup>.

De uma forma geral, as manifestações sinusais costumam ser sutis. A doença sinusal radiológica, por exemplo, está presente em praticamente todos os pacientes, embora em apenas 50% se manifeste clinicamente. Entre os sintomáticos 10 a 20% vão à cirurgia. Muitas vezes, a opacificação dos seios da face ao RX é o único achado. Outra manifestação de rinosinusal é a polipose, que pode estar presente em até 10% dos pacientes, podendo até preceder o diagnóstico de em 32% dos casos.<sup>1,2,4,5,6,7,8,9,10</sup>

A SSN que se apresenta nesses pacientes decorre do uso de drogas ototóxicas como os aminoglicosídeos, antimicrobianos com estreita faixa entre dose terapêutica e tóxica e com falta de correlação entre dose administrada e concentração sérica. A análise histológica de ossos temporais de pacientes portadores de fibrose cística em busca dos sinais de ototoxicidade, demonstrou perda de células ciliadas e degeneração ganglionar em 4 de 6

ossos, sugerindo que essas alterações possam ser os primeiros sinais de alguns casos de ototoxicidade. Há poucos estudos relatando a prevalência dos casos de ototoxicidade, dos efeitos do uso crônico desses antimicrobianos, sabidamente responsáveis por casos de SSN, principalmente nas frequências altas. O difícil controle dos vieses de confusão complica a definição de causa e efeito em vários casos de perda auditiva ou disfunção vestibular. Existem vários trabalhos que comparam duas drogas, o que não resolve o problema da não definição dos riscos do uso dos aminoglicosídeos a cada tratamento. Mesmo em uma população com uso crônico de aminoglicosídeos em que somente 0,04% apresentaram níveis séricos tóxicos no passado, foi descrito SSN em 16% dos casos. Estes achados indicaram que as lesões auditivas possam decorrer do uso crônico, independente do controle das doses.<sup>11</sup> Experimentos com animais permitem escalar por ordem de maior ototoxicidade em 1º a gentamicina, em 2º a tobramicina e em 3º, a amicacina. Alterações vestibulo-cocleares, raramente reversíveis, parecem ter relação com picos de concentração elevados, > 35 microgramas/ml, em relação a amicacina. Com relação à distorção das otoemissões acústicas, Katbamna e cols., concluíram que as amplitudes dos produtos de distorção das otoemissões podem não estar relacionados com a detecção precoce de ototoxicidade. Eles também sugerem que o aumento na supressão contralateral do produto das otoemissões após o uso de tobramicina possa

ser o primeiro sinal de ototoxicidade. Quanto ao uso inalatório desses antimicrobianos, Mukhopadhyay, em um pequeno estudo, evidenciou que não houve modificações em potenciais evocados vestibulo-cocleares, mesmo em altas doses <sup>11,12,13,14,15,16,17</sup>.

É consenso que no uso desses antimicrobianos, existem justificativas para a realização de exames auditivos seriadas, principalmente em tratamentos de longa duração (mais de 14 dias), nos casos de preexistência de surdez, na combinação de mais de uma droga ototóxica, no uso concomitante com diuréticos de alça ou em pacientes que refiram sintomas auditivos ou vestibular durante o tratamento. Infelizmente, isto não é a regra, pela falta de recursos audiológicos a todos pacientes. Além disso, estes antibióticos devem ser interrompidos em casos de surgimento de queixas de zumbido, vertigem, nistagmo ou perda auditiva.

## OBJETIVOS

Definir a prevalência de alterações auditivas sensorioneurais e rinosinusopatias nos pacientes com FC do HCPA.

Descrever os possíveis fatores relacionados com tais incidências.

A partir dessas informações projetar funcionamento e protocolos para funcionamento efetivo do futuro ambulatório de ORL e FC do HCPA.

## MATERIAL E MÉTODO

Estudo retrospectivo realizado no período de janeiro/2001 a março/2001. Foram revisados os prontuários de pacientes com diagnóstico de FC do ambulatório de pneumologia infantil e de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Havia um protocolo a ser preenchido conforme a revisão de cada prontuário em que se buscava a descrição do perfil da amostra em relação a idade do diagnóstico da doença, idade atual, tipos de antibióticos e média do número de tratamentos realizados, a dose de medicamento recebida, percentual que possui avaliação auditiva com resultados, e, por último, investigação radiológica e resultados. A investigação radiológica incluía raio-x ou tomografia computadorizada de seios da face.

## RESULTADOS

Foram revisados 107 prontuários de pacientes com FC, sendo a idade média desses pacientes 7,87 anos e a idade média no diagnóstico de FC de 1,34 anos. Os exames audiométricos foram realizados por 42 crianças (39,3%), encontrando-se 12 casos (28%) de SSN de graus variados

(figura 1). A ausência de reflexo estapédico foi encontrada em 36% dos casos. A impedanciometria foi realizada em 34 pacientes, sendo 91% de curva A e 8% curva B. Somente 24,3% dos pacientes revisados tinham realizado RX dos seios da face nos quais 91,6% estavam alterados, sendo 8% polipose nasal. Um total de 667 tratamentos com aminoglicosídeos foram realizados, sendo 49,5% com tobramicina, 43,4% com amicacina e 7% com gentamicina.

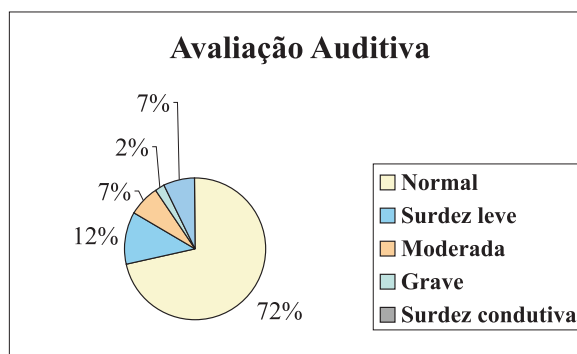


Figura 1- Resultados das Audiometrias

Não houve diferença entre a idade de diagnóstico dos que apresentavam SSN e aqueles em que o exame auditivo foi normal, entretanto, eram pacientes mais velhos, com idade média de 9,42 anos.

## DISCUSSÃO

Nossos achados com relação à doença rinosinusal radiológica se assemelharam aos encontrados na literatura, com alteração radiológica na maioria dos pacientes que possuíam RX.

Com relação aos casos de SSN, foram encontrados 28,57% de pacientes que realizaram audiometria. Houve, assim, um percentual maior de surdez do que o encontrado na literatura, em que há relatos de incidência de surdez variando de 13,9 a 16% de alterações audiométricas em pacientes usuários crônicos de aminoglicosídeos.

Entretanto, apesar do consenso em se realizar exames audiométricos seriados em pacientes que fizeram uso de aminoglicosídeo em tempo superior a 14 dias, esta rotina não foi observada em nosso estudo.

## CONCLUSÃO

Diante dos progressos na melhoria da qualidade de vida e sobrevida desta população fazia-se necessária a abertura de um ambulatório de ORL somente para estes pacientes, com objetivo de auxiliar na prevenção e tratamento das perdas auditivas decorrentes dos tratamentos com

aminoglicosídeos, assim como tratar, quando necessário, das vias aéreas superiores em relação a obstrução e inflamação decorrente das formação de pólipos rinossinusais. Este ambulatório já está em funcionamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cepero R, Smith RJ, Catlin FI, Bressler KL, Furuta GT & Shandera KC. Cystic Fibrosis – an otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head & Neck Surg* 97: 356-60, 1987.
2. Adams GL, Hilger P, Warick WJ: Cystic Fibrosis. *Arch Otolaryngol* 106: 127-136, 1980.
3. Ramsey BW – Drug therapy: management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *NEMJ* 335: 179-88, 1996.
4. Rosbe KW., and Jones KR. Usefulness of patient symptoms and nasal endoscopy in the diagnosis of chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology* 12 (3): 167-171, 1998.
5. Stern RC. The diagnosis of Cystic Fibrosis. *NEJM* 336: 487-91, 1997.
6. Wald ER. Epidemiology, pathophysiology and etiology of sinusitis. *Pediatr Infect Dis J* 4:51-54, 1985.
7. Wald ER. Sinusitis in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:37-41, 1992.
8. Coste A, Gilain L, Roger G, Sebbagh G, Lenoir G, Manach Y, Peynegre R. Endoscopic and CT- scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology* 1995 sep;33(3)152-6
9. Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am* 1996 Feb; 29(1):193-205
10. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ . Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 Mar;114 (3):394-
11. 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 Jun;160(6):173-5.
12. Sone M, Schachern PA, Paparella MM. Loss of spiral ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity. *Hear Res* 1998 Jan;115(1-2):217-23
13. McRorie TI, Bosso J, Randolph L. Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. Evaluation by high-frequency audiometry. *Am J Dis Child* 1989 Nov;143(11):1328-32.
14. Katbamna B, Homnick DN, Marks JH. Effects of chronic tobramycin treatment on distortion product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1999 Oct;20(5):393-402
15. 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 Jun;9(3):172-8
16. Mulherean M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol* 1997 Feb; 31(1):5-9
17. Mukhopadhyay S, baer S, Blanshard J. Assesment of potential ototoxicity following high-dose nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1993 Mar;31(3):429-