

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

**LIMIARES AUDITIVOS
EM FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS
EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
ESTUDO CASO-CONTROLE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LIESE LOUREIRO WEIGERT

Porto Alegre, Brasil, 2009

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

LIMIARES AUDITIVOS
EM FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS
EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
ESTUDO CASO-CONTROLE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LIESE LOUREIRO WEIGERT

Orientador Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto
Co-orientador Prof. Dr. Otávio Bejzman Piltcher

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, 2009

W419I Weigert, Liese Loureiro

Limiares auditivos em frequência ultra-altas em pacientes com fibrose cística estudo caso-controle / Liese Loureiro Weigert ; orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto ; co-orient. Otávio Bejzman Piltcher. – 2009.

145 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Fibrose cística 2. Limiar auditivo 3. Audiometria 4. Transtornos da audição I. Menna Barreto, Sérgio Saldanha II. Piltcher, Otávio Bejzman III. Título.

NLM: WV 270

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO / TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

29/Abril/2009

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

PROF. DR^a.EDILENE BOËCHAT

[INSTITUIÇÃO] Pontifícia Universidade Católica - São Paulo

PROF. DR. CELSO DALL'IGNA

[INSTITUIÇÃO] Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PROF. DR. PAULO MARÓSTICA

[INSTITUIÇÃO] Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PROF. DR. PAULO CARVALHO

[INSTITUIÇÃO] Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, meus sinceros agradecimentos pela oportunidade, disponibilidade, orientação, confiança, paciência e incentivo permanentes na realização deste estudo. Pelo orgulho e carinho que sempre demonstrou pelo meu aprimoramento científico. Por compartilhar muito do seu conhecimento e não me deixar esmorecer diante dos muitos entraves na realização deste estudo.

Ao professor Dr. Otávio Bejzman Piltcher, pela co-orientação, conhecimentos repassados e incentivo.

À Dr^a. Elenara Andrade, pelo impulso inicial e inúmeras discussões a respeito da Fibrose Cística e do encaminhamento do trabalho.

Ao Professor Dr. Celso Dall’Igna, pelo apoio no momento de decisão do Mestrado e pela flexibilidade nos horários de trabalho.

À Dr^a. Anneliese Hoffmann, pelo carinho com que me recebeu durante minha coleta.

À equipe do Dr. Paulo Dalcin, pela oportunidade de nos receber em seu ambulatório.

Ao Dr. Fernando Abreu, sempre muito gentil, desde a primeira acolhida na apresentação do projeto e por caminhos apontados. A toda sua equipe, por também receber minhas colaboradoras e nos encorajar nas adversidades da coleta e nas mudanças do projeto de pesquisa.

As minhas colaboradoras, queridas Fonoaudiólogas, Taís Renck, Saula Farina, Camila Lutchemberg. Agradecimento especial à Vanessa Onzi Rocha, sem a qual este estudo não seria possível.

Aos residentes do ambulatório de Otorrinolaringologia, pelo encaminhamento dos pacientes com Fibrose Cística.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação e ao coordenador, Dr. Marcelo Zubaran Goldani, pelos conhecimentos compartilhados. À secretária do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente-UFRGS, Rosane Blanguer, pela atenção, paciência e carinho.

As queridas amigas e colegas de mestrado, Simone Pires, Luciana Netto, Maria Elisa Braga, pelo companheirismo. A Franceliane Jobim e Patrícia Hommerding, pela amizade conquistada.

Agradecimento especial à Gladis Ribeiro, funcionária do SAMIS do HCPA, pela solidariedade em recrutar crianças e adolescentes para o grupo controle e a todos os funcionários que, gentilmente, trouxeram seus filhos para participar deste estudo.

À Cleonice, do ambulatório da Pneumologia, pelos cuidados comigo e com meu orientador.

À Ceres, professora de Epidemiologia e Bioestatística, pela paciência e bom humor com minha ignorância no assunto.

À Ceres Buss, Fonoaudióloga, apoiadora e parceira.

Às Dr^a Alessandra Bender e Patrícia Restano, pelo apoio psíquico.

À direção da Escola Estadual de Ensino Fundamental General Daltro Filho bem como aos seus alunos e familiares por participarem da pesquisa.

Ao Centro Auditivo CAS, pela doação do audiômetro para a coleta.

Ao Centro Auditivo Audibel, pela doação do microcomputador para a pesquisa.

As minhas colegas de trabalho, em especial, Suzana, grande parceira nos meus suspiros e devaneios, e Pricila, da qual serei sempre grata pela “co-orientação”.

A minha filha, Sophia, pelas horas noturnas ausentes, e pelos diversos livros que teve de ler sozinha. Minha vida não teria sentido sem o seu: - Boa noite, mãe. Eu te amo!

Aos meus pais, Flavio e Arize Weigert, pelo apoio infindável em todos os momentos de aflição e nas decisões tomadas, por me indicarem sempre o melhor caminho, o caminho do sonho possível! Agradeço pelo exemplo de dignidade e fé. Agradeço pelo amor compartilhado.

As minhas irmãs, Karen e Lucianne, sempre presentes e amadas, também grandes incentivadoras. Aos meus sobrinhos, quase filhos, dos quais tive que me ausentar. Só o amor nos faz superar os obstáculos! Aos meus cunhados, Luciano (valeu por todas as ajudas na preparação dos slides e pôsteres) e Sérgio. Ao meu irmão, Ervin e minha cunhada, Patrícia que fizeram com muito carinho a tradução do meu artigo.

As minhas avós, Guiomar e Ignez, exemplos de vida e de amor incondicional. Obrigada por todas as bênçãos.

A minha tia-avó, Wanda, meu suporte desde a infância, e ao meu tio-avô, Mário, *in memoriam*. A sua família por todo amor recebido.

A minha enorme família Loureiro e Weigert, das quais me orgulho de fazer parte. Tia Eneida, querida, com seus bolinhos e chazinhos especiais durante as tardes de orientações.

Ao pai da Sophia, Eduardo, por proporcionar momentos felizes a ela na minha ausência.

Um especial agradecimento a minha tia Thais, que sempre me incentivou, abrigou minha filha nos momentos de aperto e foi revisora deste trabalho. À Ana e Lia pelo apoio no *power point* e banco de dados.

A minha prima, Laura, por sua dedicação e empenho no encaminhamento dos pacientes.

Aos queridos amigos, Cláudio, Jorge, Grazi, Lu, Kika, Ieda, Sílvia, pelos momentos de descontração e compreensão, e em especial ao Beto, por me incentivar nas “traduções” de inglês.

Ao André Agne Domingues, grande companheiro, por me ajudar nos momentos mais difíceis.

Ao Ricardo Bragato, pelo grande apoio nas traduções dos artigos e compreensão na reta final do trabalho.

Enfim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma colaboraram na realização deste estudo, principalmente aos participantes da pesquisa.

RESUMO

Objetivo: Avaliar limiares auditivos através de audiometria em frequências ultra-altas (UHF) para detecção precoce de alterações auditivas assintomáticas nos pacientes com Fibrose Cística (FC). **Material e métodos:** Estudo transversal, tipo caso-controle, incluindo 69 indivíduos de 7 a 20 anos, 35 do grupo em estudo (GE) - com FC e 34 do grupo controle (GC) - sem FC. Foi realizada audiometria tonal convencional (250 a 8.000 Hz) e em UHF (9.000 a 16.000 Hz), comparando limiares auditivos entre GE e GC, através de método descendente, utilizando audiômetro Unity PC-Siemens, fones HDA 200, calibração conforme norma ANSI S 3.6-1989; imitancimetria com equipamento AZ26 Interacoustics. **Resultados:** Foram avaliados 69 indivíduos com média de idade de 12,6 (\pm 3,65). Não houve diferença estatisticamente significativa na variável idade e sexo entre o GE e GC, bem como na avaliação auditiva entre as orelhas intragrupos. As orelhas foram analisadas através de sua média em cada frequência, devido à ausência de diferenças significativas entre elas. Houve diferença estatisticamente significativa nos limiares auditivos nas frequências de 2.000 Hz ($p = 0,049$) e 8.000 Hz ($p = 0,006$) e nas frequências ultra-altas de 10.000 Hz ($p = 0,004$) e 16.000 Hz ($p < 0,001$) entre GE e GC, maior no GE. Na análise entre as frequências, na audiometria convencional, no GE, as frequências de 6.000 Hz e 8.000 Hz apresentaram os limiares auditivos mais rebaixados e, no GC, o limiar mais rebaixado foi na frequência de 6.000 Hz. Nas frequências ultra-altas, no GE, a frequência de 14.000 Hz apresentou o menor limiar. No GC, as frequências de 9.000 e 11.200 apresentaram limiares mais rebaixados. **Conclusão:** O rebaixamento dos limiares a partir de 6.000 Hz, a diferença estatisticamente significante em 8.000, 10.000 e 16.000 Hz entre GE e GC e o maior número de pacientes do GE com alteração apenas em UHF sugerem a avaliação nestas frequências como instrumento de diagnóstico e monitoração de alterações auditivas em pacientes em uso de fármacos

potencialmente ototóxicos. A audiometria em UHF parece identificar danos auditivos mais precocemente, ainda assintomáticos, no sistema auditivo no grupo com FC.

Descritores: perda auditiva - mucoviscidose - aminoglicosídeos - ototoxicidade

ABSTRACT

Objective: Assess the hearing thresholds through ultra-high frequency (UHF) audiometry for early detection of asymptomatic hearing alterations among patients with Cystic Fibrosis (CF). **Material and methods:** Sixty nine subjects having a mean age from 7 to 20 years, where 35 belong to the group study SG -diagnosed with CF and 34 to the control group CG – not diagnosed with CF - participated in a cross – sectional, case-control type study. Conventional tonal audiometric (250 Hz to 8.000 Hz) and ultra-high frequency audiometric (9.000 Hz a 16.000 Hz) tests were conducted, comparing the hearing thresholds between GS and CC. Descend technique using Unity PC-Siemens audiometer, HDA 200 phones, calibration according to ANSI s 3.6-1989 rule, imitanciometry using AZ26 Interacoustics equipment. **Results:** Sixty nine subjects having a mean age of 12,6 (\pm 3,65) were evaluated. The variable age and sex between GS and CG and the hearing assessment between the intra-group ears presented no statistically significant difference. The ears were analyzed through the average in each frequency due to lack of significantly differences between them. There was statistically significant difference in the hearing threshold in the 2.000 Hz ($p = 0,049$) and 8.000 Hz ($p = 0,006$) frequencies and in the ultra-high frequencies of 10.000 Hz ($p = 0,004$) and 16.000 Hz ($p < 0,001$) between GS and CG – higher in GC. Analyzing the frequencies in the GS by conventional audiometry, the 6.000 Hz and 8.000 Hz frequencies presented lowered hearing thresholds and in the CG, the most lowered threshold was at 6.000 HZ. In ultra-high frequencies in GS, the 14000 Hz frequency presented the lowest threshold. In GC the frequencies between 9.000 and 11.200 presented even lowered threshold. **Conclusion:** The increase of the thresholds from 6.000 Hz on, the statistically significant difference in 8.000, 10.000 and 16.000 Hz between GS and CG and the greater number of patients of GS presenting alterations in UHF only, suggest that the evaluation of

these frequencies as a diagnostic and monitoring instrument of hearing alterations in patients undertaking treatment with potentially ototoxic drugs. The audiometry in UHF appears to early identify hearing damage in the hearing system of the group diagnosed with CF but still asymptomatic.

Key words: hearing loss – mucoviscidosis – aminoglycoside - ototoxicity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Labirinto ósseo direito: cóclea, vestíbulo, canais semicirculares, janelas oval e redonda.....	23
Figura 2. Divisão da cóclea: rampa vestibular, rampa média ou ducto coclear e rampa timpânica.....	24
Figura 3. Pormenor esquemático de uma secção transversal do órgão de Corti.....	26
Figura 4. Córtex auditivo primário e secundário.....	28
Figura 5. Via auditiva aferente.....	30
Figura 6. Audiograma de sons familiares.....	34
Figura 7. Audiômetro Unity PC.....	71
Quadro 1. Características fenotípicas consistentes com o diagnóstico de Fibrose Cística.....	52

Figuras do artigo em português:

Figura 1. Antibióticos mais utilizados nos pacientes do GE.....	108
Quadro 1. Comparação dos limiares auditivos absolutos entre as frequências convencionais e UHF.....	109

Figuras do artigo em inglês:

Figure 1. Comparison of absolute auditory thresholds between the conventional and UHF frequencies.....	131
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo:

Tabela 1. Caracterização da amostra.....	105
Tabela 2. Comparação dos limiares tonais em dB NA para as frequências de 250 Hz a 8.000 Hz entre GE e GC.....	106
Tabela 3. Comparação dos limiares tonais em dB NA para as frequências de 9.000 Hz a 16.000 Hz entre GE e GC.....	107

Tabelas do artigo em inglês:

Table 1. Anthropometric characterization of the sample.....	128
Table 2. Comparison of the tone thresholds in dB NA for frequencies from 250 Hz to 8,000 Hz between GE and GC.....	129
Table 3. Comparison of the tone thresholds in dB NA for the frequencies from 9.000 Hz to 16,000 Hz between GS and CG.....	130

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABR – *Auditory Brainstem Response*

AG – Aminoglicosídeos

AMPC - *Adenosine Monophosphate cyclic*

ASHA – *American Speech-Language- Hearing Association*

ATPase – Adenosina trifosfatase

CCE - Células Ciliadas Externas

CCI – Células Ciliadas Internas

CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CG – *Control Group*

CONEP – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

dB – Decibel

ECOGh – Eletrococleografia

EOA – Emissões Otoacústicas

FC - Fibrose Cística

GC – Grupo Controle

GE – Grupo Estudo

GPPG – Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

GS – *Group Study*

Hz - Hertz

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IPRF – Índice Percentual de Reconhecimento de Fala

IRB – *Institutional Review Board*

LRF – Limiar de Recepção de Fala

MAE – Meato Acústico Externo

MAI – Meato Acústico Interno

MT – Membrana Timpânica

NA – Nível de Audição

NC – Núcleo coclear

NPS – Nível de Pressão Sonora

NS - Neurosensorial

OHRP – *Office for Human Research Protection*

PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PEPI – *Programs of Epidemiologists*

POGT – *Pediatric Oncology Group Toxicity*

SRT – *Speech Reception Threshold*

UHF – *Ultra-high frequency*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1. ANATOMOFISIOLOGIA DA CÓCLEA.....	23
2.2. FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO.....	26
2.3. CLASSIFICAÇÃO DE PERDA AUDITIVA.....	31
2.3.1. Perda auditiva conforme o local.....	31
2.3.2. Perda auditiva conforme o grau.....	32
2.4. OTOTOXICIDADE.....	36
2.5. MONITORAMENTO AUDITIVO NA OTOTOXICIDADE: AUDIOMETRIA.....	43
2.6. AUDIOMETRIA DE FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS.....	46
2.7. FIBROSE CÍSTICA.....	47
2.7.1. Definição.....	47
2.7.2. Genética.....	48
2.7.3. Epidemiologia.....	50
2.7.4. Fisiopatologia.....	50
2.7.5. Diagnóstico.....	51
2.7.6. Elementos da História Natural.....	53
2.7.7. Abordagem Terapêutica.....	59
3. JUSTIFICATIVA.....	59
4. OBJETIVO.....	61
5. HIPÓTESE DE TRABALHO.....	63
6. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS.....	65
6.1. DELINEAMENTO.....	65
6.2. POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	65
6.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	66
6.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	67
6.5. TESTES ESTATÍSTICOS.....	67
6.6. COLHEITA DE DADOS.....	68
6.7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	72
6.8. CONSIDERAÇÕES ADMINISTRATIVAS.....	72
REFERÊNCIAS.....	75

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	83
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	111
CONCLUSÕES.....	133
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	137
APÊNDICE B. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 250 A 8.000 HZ ENTRE OD E OE NO GC.....	139
APÊNDICE C. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 250 A 8.000 HZ ENTRE OD E OE NO GE.....	140
APÊNDICE D. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 9.000 A 16.000 HZ NAS OD E OE NO GC.....	141
APÊNDICE E. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 9.000 A 16.000 HZ NAS OD E OE NO GE.....	142
APÊNDICE F. CERTIFICADOS DE TRABALHO APRESENTADOS EM CONGRESSOS E JORNADAS.....	14
APÊNDICE G. RESUMO DE TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO.....	145

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O sistema auditivo é um sistema complexo, talvez o mais sensível do organismo.

Seu processo de maturação neurológica apresenta-se em duas fases: a primeira, em torno do 6º mês de gestação, com a maturação na parte periférica; a segunda acontece do nascimento até os 18 meses de vida, ocorrendo a mielinização das vias auditivas ao longo do sistema nervoso central (COX, 1985; CASTRO JR E FIGUEIREDO, 1997; SILMAN E SILVERMAN, 1997; HOOD, 1998; FIGUEIREDO E CASTRO JR, 2003; SCHOCHAT, 2004).

A orelha é capaz de reagir a uma infinidade de frequências, considerando-se que a faixa de audição situa-se entre 15 Hz e 20.000 Hz. Da mesma forma, ela percebe diferentes níveis de intensidade sonora, podendo detectar mais de 250 níveis diferentes de intensidade (ZEMLIN, 2000).

O sistema auditivo subdivide-se em aparelho auditivo e aparelho vestibular, estando sujeito a lesões que podem resultar em perdas auditivas que variam de leves a totais. As alterações podem ser subclínicas, ou seja, são assintomáticas para o paciente (CALDAS NETO, 2005).

Em função disso, a avaliação audiológica é necessária, incluindo frequências ultra-altas (UHF), nos indivíduos expostos a algum risco auditivo, tais como fármacos potencialmente ototóxicos; em sequelas de otite média; monitoração em pacientes portadores de insuficiência renal, indivíduos expostos ao ruído; presbiacusia; familiares de portadores

de doença de origem genética; avaliação dos distúrbios de processamento auditivo; avaliação de pacientes com zumbido (CARVALLO *et al.*, 2007).

No tratamento dos pacientes com Fibrose Cística (FC), existem muitos fármacos ototóxicos que são amplamente utilizados, dentre eles os aminoglicosídeos (AG), podendo causar perda de audição. Alguns AG são classificados como mais vestibulotóxicos (afetam o sistema vestibular) outros como mais cocleotóxicos (afetam a cóclea). Assim, torna-se particularmente recomendável o controle da audição desses pacientes na busca da detecção precoce de sinais, mesmo assintomáticos, de deterioração e lesão do sistema auditivo (MULRENNAN *et al.*, 2009; DOMINGUEZ-ORTEGA *et al.*; RYAN *et al.*, 2006; CHEER *et al.*, 2003; SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2002; MOSS, 2002; EDSON *et al.*, 2004; MULHERAN *et al.*, 2001; HINOJOSA *et al.*, 2001; MULHERAN E DEGG, 1997; GELLER *et al.*, 2002; GOVAERTS *et al.*, 1990; PAI E NAHATA, 2001; PATATANIAN, 2006; AHYA *et al.*, 2005; RAMSEY *et al.*, 1999).

Com o propósito de detectar perdas auditivas neurosensoriais (NS) relacionadas com a ototoxicidade (FAUSTI *et al.*, 1994; PILTCHER *et al.*, 2003), foram realizados exames audiométricos avaliando frequências ultra-altas. Estas frequências são mencionadas na literatura internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas e que não são pesquisadas na audiometria convencional até 8.000 Hz.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ANATOMOFISIOLOGIA DA CÓCLEA

A cóclea, que contém o órgão sensorial da audição, é a parte mais anterior do labirinto ósseo (ZORZETTO, 2006) na orelha interna. Sua principal função é transformar energia mecânica em energia neural. É um canal espiral ósseo, de 32 mm a 35 mm de comprimento, enrolado sobre um eixo central ósseo em forma de rosca chamado modíolo, que projeta uma lâmina espiral óssea, dividindo parcialmente o canal em uma rampa superior do vestíbulo (rampa vestibular) e uma rampa inferior do tímpano (rampa timpânica). A largura da lâmina espiral óssea diminui à medida que vai subindo em direção à cúpula. No ápice da cóclea está o helicotrema, pequeno orifício que liga a rampa timpânica à rampa vestibular. Essa divisão se completa com o ducto coclear membranoso ou rampa média (ZEMLIN, 2000). A **Figura 1** ilustra o labirinto ósseo.

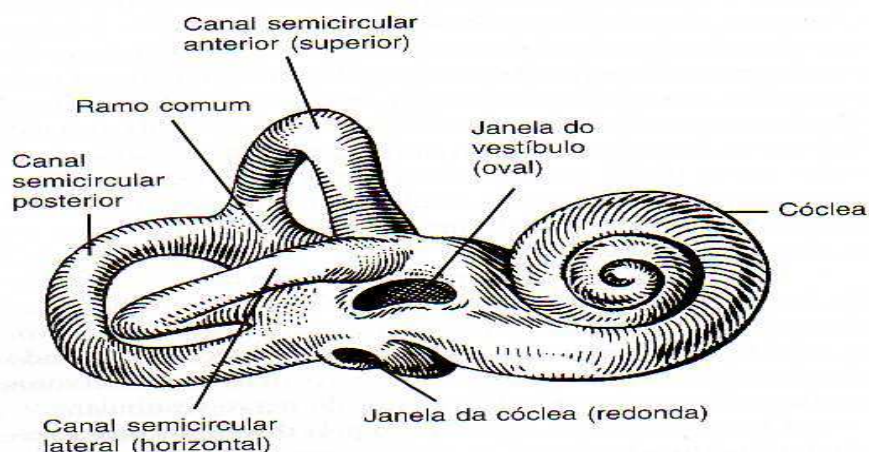


Figura 1. Labirinto ósseo direito: cóclea, vestíbulo, canais semicirculares, janelas oval e redonda.
Fonte: Zorzetto NL. Anatomia da orelha. In: Costa *et al.* Otorrinolaringologia - Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2006.

A perilinfa preenche a rampa vestibular, a rampa timpânica e os espaços perilinfáticos do vestíbulo e ao redor dos canais semicirculares conforme **Figura 2**.

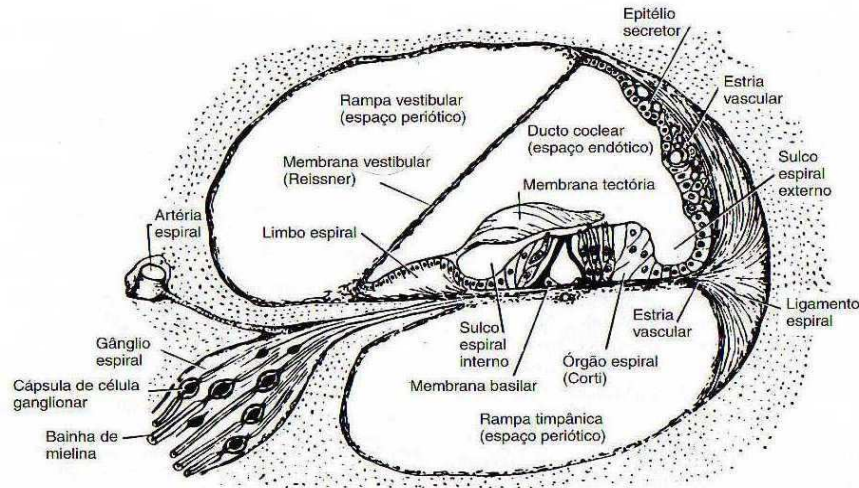


Figura 2. Divisão da cóclea: rampa vestibular, rampa média ou ducto coclear e rampa timpânica. Visualização das membranas vestibular (de Reissner), tectória e basilar e órgão de Corti.

Fonte: De S.S. Stevens, eds., Handbook of Experimental Psychology, John Wiley & Sons, Inc., Nova York, 1951.

A janela da cóclea (redonda) está localizada no extremo basal da rampa timpânica. Sua função é permitir a equalização das pressões entre a rampa vestibular e a rampa timpânica.

A base da cóclea é a parte do fundo do meato acústico interno - MAI. (ZORZETTO, 2006). O MAI contém o nervo auditivo (VIII par craniano), o nervo facial (VII par craniano), o nervo intermédio e o ramo interno da artéria basilar (ZEMLIN, 2000).

O vestíbulo é um prolongamento dos canais semicirculares e cóclea, formando a parte central do labirinto ósseo. Sua parede lateral ou timpânica é perfurada pela janela vestibular/oval. Na parede medial, a principal abertura é a do aqueduto do vestíbulo, que se estende até a face posterior do osso temporal, o qual é percorrido pelo ducto endolinfático, que faz parte do labirinto membranoso. O ducto endolinfático termina em um fundo de saco

(ZEMPLIN, 2000; ZORZETTO, 2006) que dá início ao ducto coclear ou escala média da cóclea. O fundo de saco dá início ao giro basal da cóclea (ZORZETTO, 2006).

Os canais semicirculares são três: superior, posterior e lateral, que se abrem no vestíbulo. Cada canal apresenta uma ampola.

Labirinto membranoso:

É um sistema de vesículas e ductos totalmente contido no labirinto ósseo, preenchido por endolinfa.

Suas principais partes são: ducto coclear, utrículo, sáculo, os três ductos semicirculares e suas ampolas, e o saco e ducto endolinfáticos.

O ducto coclear engloba o sistema auditivo. Faz parte do labirinto membranoso e é preenchido por endolinfa. A membrana vestibular ou de Reissner separa o ducto coclear da rampa vestibular. A membrana basilar é o assoalho do ducto coclear e relaciona-se com a rampa timpânica (CALDAS NETO, 2005). A membrana basilar, em sua base, é estreita e rígida, alargando-se em direção ao ápice. Entre as membranas basilar e vestibular está o ligamento espiral que abriga a estria vascular, a qual é muito vascularizada e tem atividades metabólicas, estando envolvida na produção da endolinfa (BONALDI *et al.*, 2003).

Sobre a membrana basilar está o Órgão Espiral ou de Corti, que é o órgão sensorial da audição (CALDAS NETO, 2005). Sua função é transformar ondas sonoras em impulsos nervosos. O campo sensorial é o conjunto de membrana tectória, células de sustentação e células ciliadas (BONALDI *et al.*, 2003). Possui células de sustentação e células ciliadas sensoriais. As células de sustentação englobam o Túnel de Corti. As células ciliadas internas (CCI) estão dispostas em uma única fileira mais central e são em torno de 3.500. Cada célula possui em torno de 40 estereocílios. As células ciliadas externas (CCE) estão dispostas em

três fileiras mais periféricas, são em torno de 12.000, e seus cílios encostam-se em uma massa gelatinosa que é a membrana tectória (ZEMPLIN, 2000; CALDAS NETO, 2005).

O utrículo, o sáculo e os ductos semicirculares englobam o sistema vestibular. Os ductos semicirculares estão alojados nos canais semicirculares ósseos.

A **Figura 3** mostra a membrana basilar sustentando o Órgão de Corti no giro basal da cóclea.

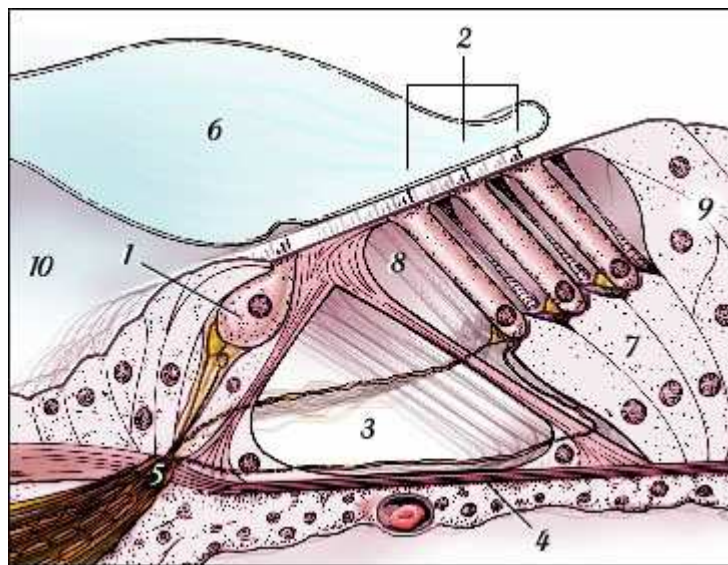


Figura 3. Pormenor esquemático de uma seção transversal do Órgão de Corti.

1. células ciliadas internas; 2. células ciliadas externas; 3. túnel de Corti; 4. membrana basilar; 5. membrana reticular; 6. membrana tectória; 7. células de deiters; 8. espaço de Nuel; 9. células de Henson; 10. sulco da espiral interior. Autores Stephan Blatrix e Romy Pujol.

Fonte: http://telecom.inescn.pt/research/audio/cienciaviva/constituicao_audicao.htm/ (acesso em: 22 de fevereiro de 2009)

2.2. FISILOGIA DA AUDIÇÃO

Para que ocorra o processamento da energia sonora, a integridade de todo o sistema auditivo deve estar preservada, tanto o sistema periférico quanto o central.

A energia acústica ou sonora penetra no pavilhão auricular, percorrendo o meato auditivo externo MAE e fazendo vibrar a membrana timpânica (MT) na mesma frequência em que foi excitada. A vibração da MT pressiona os três ossículos (martelo, bigorna e estribo). A platina do estribo movimenta a janela oval alternadamente para dentro e para fora, e uma onda de perilinfa é formada no labirinto ósseo (MENEGOTTO E COUTO, 2003). A onda de perilinfa sobe a rampa vestibular no sentido basal-apical, chega ao helicotrema e desce a rampa timpânica no sentido apical-basal. Essa onda estimula as membranas de Reissner e membrana basilar no ducto coclear, as quais são banhadas pela endolinfa. Com a vibração da membrana basilar, onde repousa o órgão de Corti, há um deslizamento da membrana tectória movimentando os cílios das células sensoriais, provocando despolarização elétrica das células, gerando impulsos elétricos que percorrem a via auditiva periférica e são levados à via auditiva central pelo ramo coclear do nervo auditivo (AQUINO E ARAÚJO, 2002, CALDAS NETO, 2005).

A onda formada pela perilinfa “viaja” pela cóclea e sua vibração reflete na membrana basilar, sendo atenuada na janela redonda, fazendo movimento semelhante ao da janela oval, mas em oposição de fase, diminuindo a impedância do sistema coclear. A vibração provocada não é uniforme, estimulando de forma diferente a membrana basilar que tem seus pontos de ressonância para as diferentes frequências. Cada frequência tem uma “zona preferencial de estimulação”, fazendo parte da tonotopia coclear (MENEGOTTO E COUTO, 2003). As células sensoriais da região estimulada podem promover a transdução do estímulo em sinal elétrico que será propagado através das fibras da região coclear (CARVALLO *et al.*, 2007). Quando a frequência é alta, há estimulação da região basal da cóclea. Existem três mecanismos conhecidos que ajudam na seleção de frequências: seletividade da membrana basilar, motilidade ciliar, especificidade da fibra nervosa (CALDAS NETO, 2005).

As frequências mostram uma representação no córtex auditivo conforme mostra a **Figura 4.**

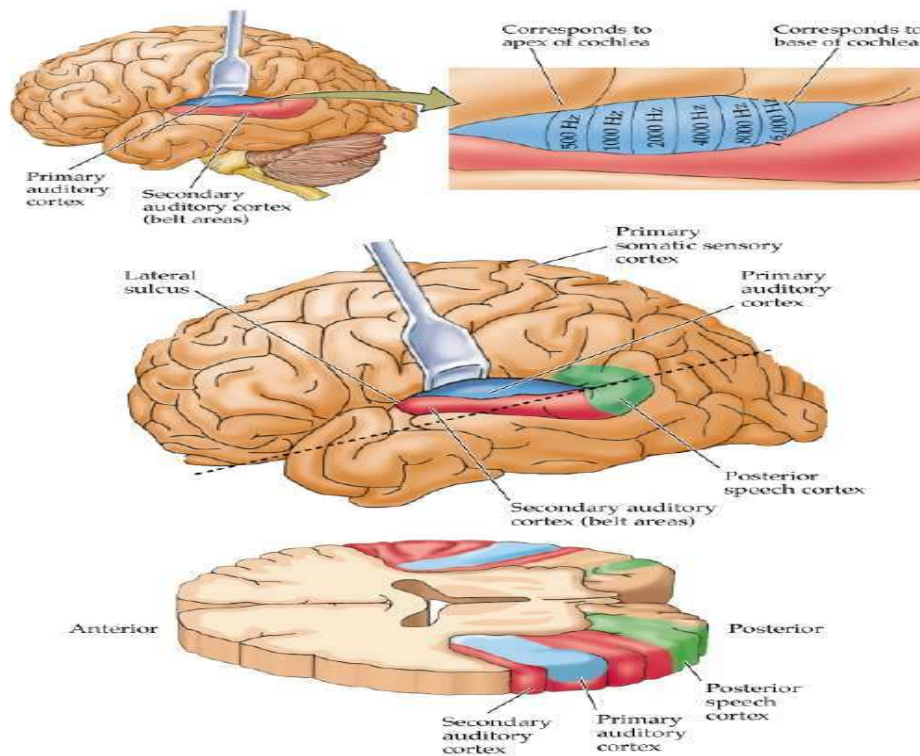


Figura 4. Córtex Auditivo Primário: responsável pela detecção de diferentes frequências correspondentes às regiões da cóclea e Córtex Auditivo Secundário.

Fonte: Modificado de URL: http://www.utdallas.edu/~tres/integ/sen5/display9_21.html (acesso em: 22 de fevereiro de 2009)

As CCI têm função receptora e codificadora da cóclea, enquanto as CCE constituem o amplificador coclear, ou seja, amplificam o estímulo para o funcionamento das CCI. A esse fenômeno dá-se o nome de cóclea ativa. Há um mecanismo chamado microfonismo coclear, originado pela abertura de canais iônicos de potássio, que gera contrações rápidas das CCE e posteriormente acabam estimulando as CCI (BONALDI *et al.*, 2003).

Via auditiva aferente e eferente

O nervo auditivo aferente tem a função de conduzir o código neural produzido pela cóclea até o cérebro. As CCI desencadeiam as respostas neurais do processo auditivo, pois produzem os potenciais cocleares através da estimulação sonora pela deflexão dos estereocílios que liberam neurotransmissor químico, desencadeando potencial elétrico nas fibras do nervo auditivo (vestíbulo-coclear) que inervam a base dessas células. As descargas neurais são produzidas, seguindo pelo nervo auditivo até chegar ao núcleo coclear, no tronco cerebral (GRIZ *et al.*, 2005).

Na **Figura 5**, pode-se observar a via auditiva aferente em seu trajeto: fibras aferentes seguem da cóclea (n. vestíbulo-coclear) através do gânglio espiral para o núcleo coclear (NC) ventral e dorsal. Do NC ventral as fibras seguem para o complexo olivar superior ipsi e contralateral. Começam as representações bilaterais a partir daí. Do NC dorsal, as fibras dirigem-se para o lado oposto fazendo sinapses com o núcleo do lemnisco lateral. Fibras saem do complexo olivar superior, indo para o colículo inferior, passando pelo lemnisco lateral, seguindo para o corpo geniculado medial, sem se cruzar, chegando ao córtex auditivo (GRIZ *et al.*, 2005).

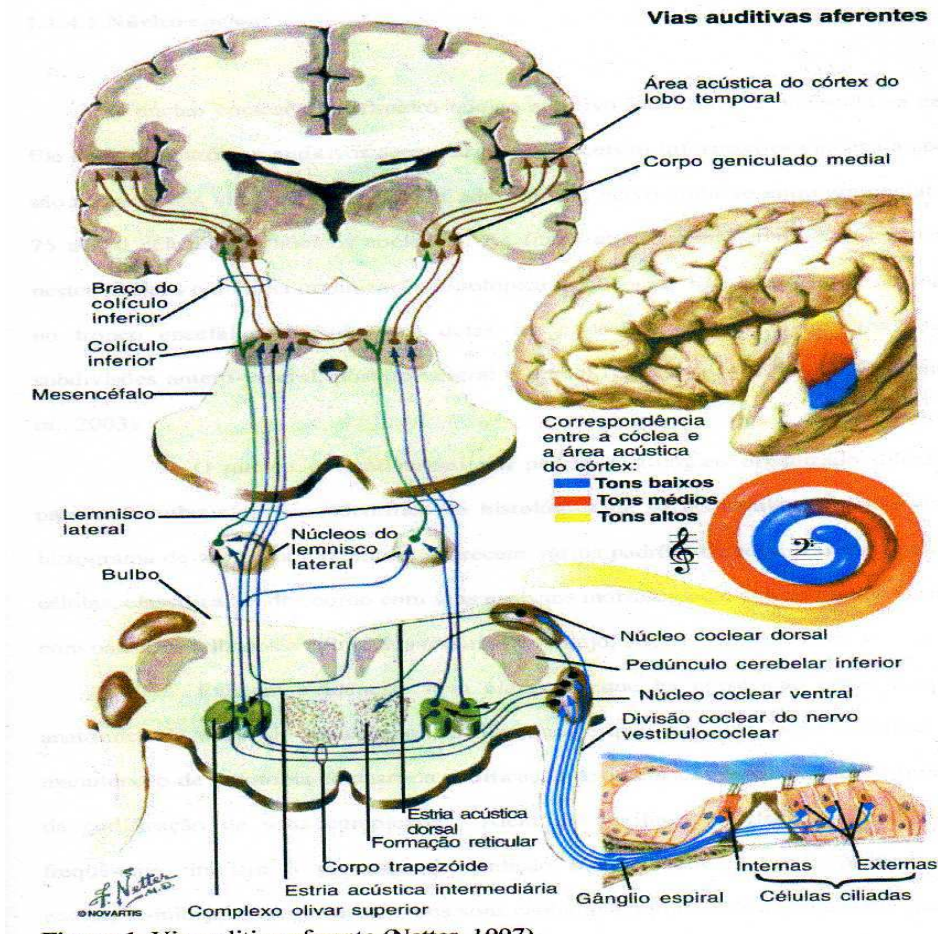


Figura 5. Via auditiva aferente: trajetos principais percorridos pelo estímulo aditivo.
 Fonte: Netter, 1997.

Na via auditiva eferente, as fibras originam-se no córtex auditivo primário, passando pelo tálamo e colículo inferior até chegarem ao complexo olivar superior. As fibras que originarão o trato olivococlear medial cruzam a linha média na altura do assoalho do IV ventrículo e entram na cóclea, justapostas às fibras do nervo vestibular inferior através da anastomose vestibulococlear de Oort (GRIZ *et al.*, 2005).

2.3. CLASSIFICAÇÃO DE PERDA AUDITIVA

A perda de audição pode ser classificada conforme: o local da lesão; o grau; o momento em que ocorre e a origem do problema. Serão vistos os dois primeiros itens.

2.3.1. Perda auditiva conforme o local

Condutiva

Orelha externa e/ou orelha média. O problema está na condução do som, ou seja, no sistema de transmissão do som. Há algum impedimento na passagem do som da orelha externa para a orelha interna, podendo variar desde corpo estranho no meato auditivo externo (MAE), malformação de pavilhão e MAE, otites, disjunção da cadeia ossicular, até a completa malformação do sistema tímpano-ossicular, o que diminui a acuidade auditiva. A orelha interna encontra-se preservada. Ao audiograma, percebe-se um rebaixamento de via aérea, com a via óssea normal (REDONDO E LOPES FILHO, 1997; RUSSO E SANTOS, 1994).

Neurosensorial

A afecção ou lesão está localizada na orelha interna (cóclea e/ou nervo coclear). A lesão pode ser sensorial, afetando a orelha interna ou órgão de Corti a neural, acometendo o nervo coclear até os núcleos auditivos no tronco encefálico. O problema está na recepção do som, havendo uma alteração na qualidade do som. Tanto a via aérea quanto a via óssea são afetadas no mesmo grau (LOPES FILHO, 1997).

Mista

A afecção ou lesão encontra-se tanto na via de condução como na de recepção do som, mas a via óssea pode estar mais preservada em alguns pacientes, ou seja, há um rebaixamento maior na via aérea, pois a dificuldade maior está na transmissão do som (LOPES FILHO, 1997).

Central

São difíceis de localizar anatomicamente. As alterações poderão estar entre os núcleos auditivos no tronco e córtex cerebral. Pode-se fazer a localização do hemisfério cerebral afetado (LOPES FILHO, 1997).

2.3.2. Perda auditiva conforme o grau

Uma classificação que foi muito utilizada para avaliar perdas auditivas foi a de Davis e Silverman (1970), citados por Russo e Santos (1994). A determinação do grau de perda auditiva era feita a partir da média dos limiões da via aérea nas frequências de 500, 1000 e 2000 Hz, que são as mais importantes para a compreensão da fala. Porém esta classificação era a mesma para adultos e crianças, independente da doença, e hoje é considerada de importância também a frequência de 4000 Hz (DAVIS E SILVERMAN, 1970 *apud* RUSSO E SANTOS, 1994).

Normal: 0 – 25 dB

Leve: 26 – 40 dB

Moderada: 41 – 70 dB

Severa: 71 – 90 dB

Profunda: > 91 dB

Silman e Silverman, em 1991, propuseram uma modificação na classificação acima (*apud* REDONDO E LOPES FILHO, 1997):

Normal: 0 - 25 dB

Leve: 26 - 40 dB

Moderada: 41 – 55 dB

Moderadamente severa: 56 - 70 dB

Severa: 71- 90 dB

Profunda: > 91 dB

American Academy of Ophtalmology and Otolaryngology Commitee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment, (1959), considera perda auditiva quando os limiares forem maiores ou iguais a 25 dB em 2 ou mais frequências, independentemente da orelha (*AMERICAN ACADEMY OF OPHTALMOLOGY AND OTOLARYNGOLOGY COMMITEE ON CONSERVATION OF HEARING: GUIDE FOR THE EVALUATION OF HEARING IMPAIRMENT, 1959*).

Northern e Downs, (1989), sugerem uma classificação de perda auditiva para crianças, mas não especificam a idade para a adoção de tais critérios. O limiar tonal ideal para uma criança seria de 15 dB NA ou menos em todas as frequências do audiograma (de 250 Hz a 8.000 Hz) (*NORTHERN E DOWNS, 1989*).

Como as escalas para a classificação de perda auditiva não são semelhantes, há dificuldades na comparação das prevalências da mesma (HAGGARD E PRIMUS, 1999). Em crianças, mesmo pequenas perdas, que não provocariam alterações no adulto, podem interferir na aquisição e desenvolvimento da linguagem, pois dependendo da intensidade e configuração da perda de audição, haveria dificuldade de discriminação de alguns fonemas (NORTHERN E DOWNS, 1989) conforme a **Figura 6**.

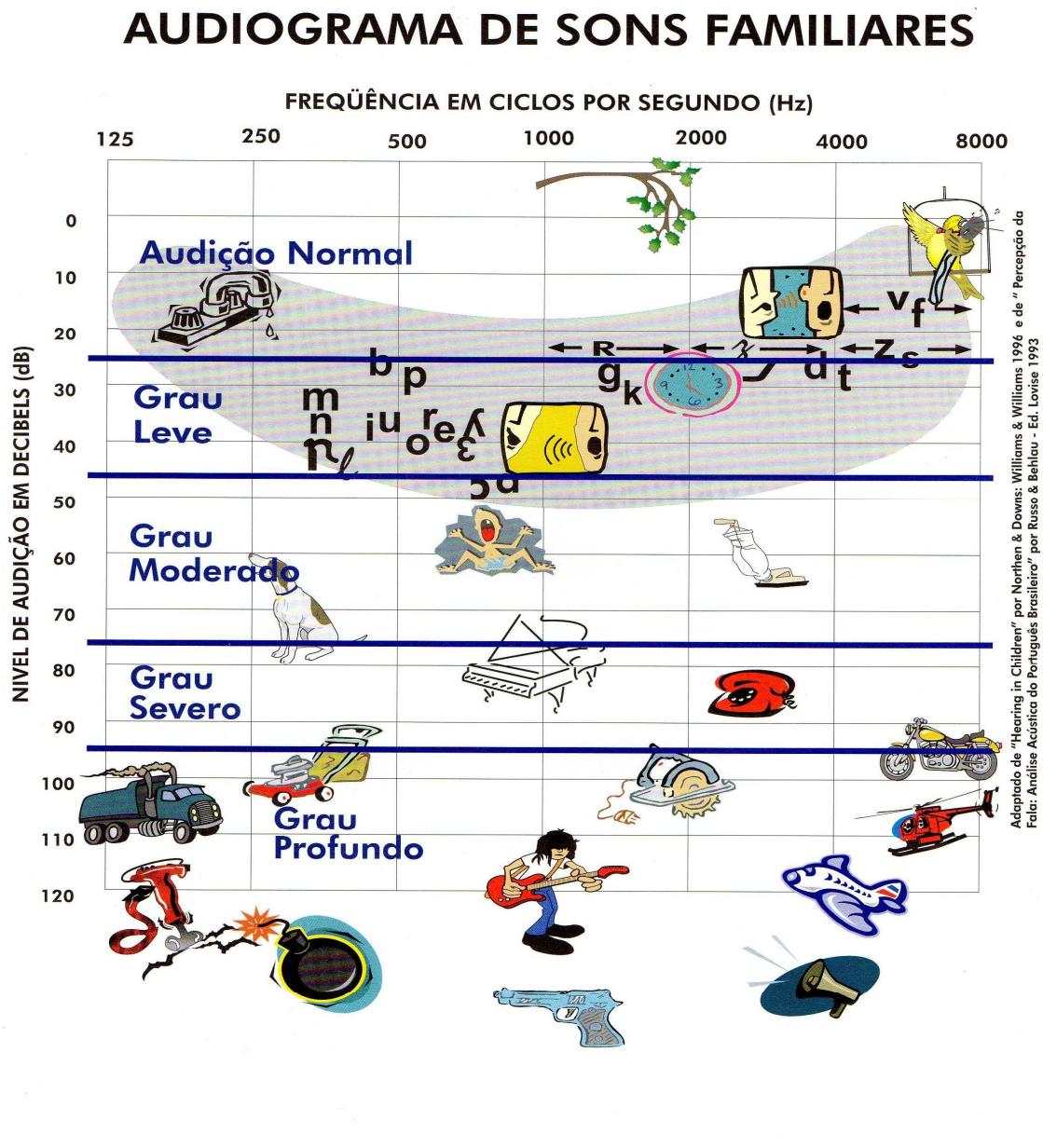


Figura 6. Audiograma de sons familiares.

Fonte: Adaptada de "Hearing and Children" por Northern & Downs: Williams & Williams, 1996 e de "Percepção da Fala: Análise Acústica do Português Brasileiro" por Russo & Behlau- Ed. Lovise, 1993.

A *American Speech-Language-Hearing Association – ASHA* (1991) propôs uma classificação de perda auditiva para as crianças (*apud* Hersch e Johnson, 2003):

- Audição normal: -10 a 15 dB NA,
- Perda auditiva discreta: 16 a 25 dB NA,
- Perda auditiva leve: 26 a 40 dB NA,
- Perda auditiva moderada: 41 a 55 dB NA,
- Perda auditiva moderadamente severa: 56 a 70 dB NA,
- Perda auditiva severa: 71 a 90 dB NA
- Perda auditiva profunda: acima de 90 dB NA

(ASHA, 1991)

Essas classificações de perda auditiva limitam-se às frequências até 8.000 Hz, avaliadas na audiometria convencional.

Em 1997, surge a classificação BIAP (*Bureau International d'AudioPhonologie*), a qual considera a média dos limiares auditivos nas frequências de 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz e 4.000 Hz:

- Limiares auditivos normais: até 20 dB;
- Perda auditiva mínima: de 21 dB a 40 dB;
- Perda auditiva moderada:

Grau 1: de 41 dB a 55 dB

Grau 2: de 56 dB a 70 dB

- Perda auditiva severa:

Grau 1: de 71 dB a 80 dB

Grau 2: de 81 dB a 90 dB

- Perda auditiva profunda:

Grau 1: de 91 dB a 100 dB

Grau 2: de 101 dB a 110 dB

Grau 3: de 111 dB a 119 dB

- Anacusia: 120 dB

2.4. OTOTOXICIDADE

A ototoxicidade é definida como a reação tóxica que gera lesões nas estruturas da orelha interna, afetando o sistema coclear e/ou vestibular e que pode levar à perda auditiva e distúrbios do equilíbrio (OLIVEIRA, 2006). O processamento auditivo periférico da mensagem acústica (OLIVEIRA *et al.*, 2002) depende do Órgão de Corti, que é uma estrutura neurossensorial complexa. Apresenta células ciliadas que são sensoriais e células de sustentação sobre a membrana basilar (OLIVEIRA, 2006). As células sensoriais são divididas em externas e internas, e as CCE são as inicialmente lesadas por agentes ototóxicos devido a sua sensibilidade e função. O grau de severidade das alterações depende da predisposição

individual, dose, duração do tratamento, via de administração, idade, tendência familiar e/ou de dano prévio à orelha interna (ZOCOLI *et al.*, 2003).

Muitos fatores podem acarretar danos ao aparelho auditivo, além dos fármacos ototóxicos, como, por exemplo, exposição a agentes físicos, como ruído, agentes químicos e metais pesados (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Os fármacos com potencial ototóxico mais estudados são os aminoglicosídeos (AG). O efeito causado pelos AG são perturbações transitórias ou permanentes do sistema vestibulococlear (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

A incidência de ototoxicidade é muito variável. Conforme estudo de Vallejo *et al.* (2001), ela pode variar de 5% até 33%, dependendo do fármaco, dose, tempo de administração, condição do paciente, suscetibilidade individual e até da metodologia de avaliação. De acordo com Hyppolito e Oliveira (2005), para a gentamicina, a incidência varia de 6% a 16%; tobramicina, 6,1%; amicacina, 13,9%; netilmicina, 2,5%; kanamicina, até 80%. Segundo Govaerts (1990), estudos mostravam incidências de lesão cocleotóxicas e vestibulotóxicas estimadas em 7,5% para cada fármaco, sendo a netilmicina a menos ototóxica. Walker *et al.* (1990) referem que a estria vascular da cóclea pode funcionar como um regulador da entrada da droga nos fluidos da orelha interna; assim como Govaerts (1990) sobre a absorção - pouco conhecida - dos fármacos na perilinfa e endolinfa. Já nesta década falava-se dos bloqueadores de canais de cálcio reduzindo efeitos nefrotóxicos e ototóxicos. (VALLEJO *et al.*, 2001; HYPPOLITO E OLIVEIRA, 2005; GOVAERTS, 1990; WALKER *et al.*, 1990; GOVAERTS, 1990)

Conforme Hyppolito e Oliveira (2005), os AG atuam através de uma combinação com os receptores das membranas das células ciliadas do Órgão de Corti, da mácula sacular e da utricular, e das cristas do sistema vestibular. Os receptores são os polifosfoinosítídeos, que

possuem diversos efeitos inibitórios, bloqueando canais de cálcio e conseqüentemente os canais de potássio (cálcio dependentes) e perda de íons magnésio nas mitocôndrias das células ciliadas, lesando o órgão de Corti, principalmente as células ciliadas externas. Como resultados, modificações podem aparecer na fisiologia e permeabilidade da membrana celular havendo possibilidade de afetar a estrutura e função dos cílios, a própria membrana e também causando a destruição das células receptoras (OLIVEIRA, 2006; HYPOLITO E OLIVEIRA, 2005).

Vários fármacos podem provocar ototoxicidade. Dentre os não-aminoglicosídeos estão: a eritromicina, com efeitos reversíveis; cloranfenicol, com ação tópica; ampicilina; minociclina, com ação vestibulotóxica; cefalosporina; viomicina; capreomicina, também mais vestibulotóxica; polimixina A e B (HYPOLITO E OLIVEIRA, 2005); colistina, que pertence ao grupo das polimixinas (DOMINGUEZ-ORTEGA *et al.*, 2007). A vancomicina, que é um antibiótico glicopeptídico, é potencialmente ototóxica (HYPOLITO E OLIVEIRA, 2005). Fármacos que não são antibióticos, mas desinfetantes, podem causar ototoxicidade por ação local. Os β -bloqueadores, como practolol e propranolol, podem causar alterações cocleares com perda de audição. Alguns diuréticos tais como furosemida, ácido etacrínico, bumetanida, piretamida e indapamina são cocleotóxicos, mas as alterações são reversíveis. Apesar de algumas não serem vestibulotóxicas podem potencializar a ação dos AG. Salicilatos, aspirina e quinino, que são anti-inflamatórios, também podem provocar alterações auditivas, só que o efeito dos salicilatos e da aspirina pode ser reversível. A cisplatina, mostarda hidrogenada e vincristina, que são antineoplásicos, podem apresentar cocleotoxicidade reversível ou não. Contraceptivos orais podem causar perda auditiva uni ou bilateral, progressiva e irreversível (OLIVEIRA, 2006).

Os antibióticos AG, como estreptomicina, gentamicina e tobramicina, são mais vestibulotóxicos que cocleotóxicos. Os fármacos diidroestreptomicina, neomicina,

kanamicina A e B, paramomicina, aminosidina, amicacina e netilmicina são mais cocleotóxicos (OLIVEIRA, 2006).

Estudos como o de Oliveira *et al.*, (2002) em cobaias mostram que há um fenômeno de otoproteção contra a ototoxicidade da amicacina, doses menores do fármaco são administradas por 30 dias antes da dose ototóxica ou de tratamento. Ao que parece, haveria um mecanismo de autodefesa das células sensoriais, uma preparação, o que aumentaria o nível de radicais livres e, como consequência, defesas elevadas com capacidade de otoproteção (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

No quadro clínico da ototoxicidade, podemos encontrar sintomas, como perda auditiva, zumbido de alta frequência, plenitude auditiva, que são compatíveis com lesões cocleares, ou então vertigens, desequilíbrio, nistagmo, manifestações neurovegetativas, que são compatíveis com a função vestibular. Tanto o acometimento coclear quanto o vestibular podem ser uni ou bilaterais (OLIVEIRA, 2006).

A ototoxicidade tem assumido um papel importante, especialmente em crianças mais jovens, visto que geralmente é considerada irreversível e um sério prejuízo futuro (SILVA *et al.*, 2007).

Em função da dificuldade de estudos de seguimento dos pacientes pediátricos submetidos a tratamentos com fármacos ototóxicos, Oliveira (2006) refere que não se pode ter uma idéia precisa da ototoxicidade nos bebês e que o ABR, atualmente conhecido como PEATE (Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico), seria o exame eletrofisiológico mais adequado para monitorar a função auditiva. O autor sugere ainda que a avaliação auditiva, principalmente nas crianças, deve ser feita antes da administração dos fármacos ototóxicos, podendo a dosagem ou concentração sérica ser monitorada no organismo do paciente (OLIVEIRA, 2006).

Em estudo sobre ototoxicidade por AG no osso temporal humano, Hinojosa *et al.*, (2001) concluíram que os AG podem prejudicar diretamente as células do gânglio espiral assim como as células ciliadas. Assim, a perda auditiva característica de ototoxicidade pode resultar na degeneração de qualquer elemento coclear (HINOJOSA *et al.*, 2001).

A tobramicina inalatória é um AG utilizado para tratamento por longo prazo da infecção pulmonar crônica com *pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística (FC) (MULRENNAN *et al.*, 2009).

Mulrennan *et al.*, (2009) relatam o caso de uma mulher de 22 anos de idade com FC, genótipo $\Delta F 508$ homozigoto, história de diabetes mellitus, insuficiência pancreática exócrina e infectada cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa* com 5 anos de idade. A audiometria solicitada antes de iniciar um ciclo de TOBI (tobramicina inalatória) revelou uma perda auditiva bilateral em frequências altas (3.000 Hz a 8.000 Hz). Os fármacos principalmente administrados nessa paciente foram tobramicina e ceftazidima e também β lactam, azitromicina oral, alfa dornase nebulizado e TOBI (MULRENNAN *et al.*, 2009).

A colistina é recomendada somente em casos altamente selecionados de infecções sérias causadas por bacilos gran-negativos resistentes para antibióticos correntemente disponíveis. A colistina por via oral é muito pouco absorvida e seu uso foi abandonado por causa de relatos de toxicidade nefrológicas e neurológicas (DOMINGUEZ-ORTEGA, 2007).

Em estudo clínico controlado, realizado por Moss (2002) com tobramicina inalatória, não houve evidências de que os aminoglicosídeos induzam à perda auditiva, definindo como perda auditiva bilateral intensidade maior que 15 dB (decibel) no seu grupo de pacientes. Dois pacientes adolescentes tiveram zumbido durante o curso da série em estudo: um associado ao uso do fármaco e outro atribuído a outras causas. Nenhum dos pacientes desse estudo mostrou evidências objetivas de ototoxicidade nas medições audiométricas (MOSS, 2002).

Na revisão sistemática realizada por Ryan *et al.*, (2006) com antibióticos antipseudomonas nebulizados, em dois estudos, não foram encontradas evidências de toxicidade renal ou auditiva. Três outros ensaios mediram a função renal e quatro mediram a audição como marcadores de toxicidade. Três deles realizaram audiometria e não encontraram déficit auditivo. Um encontrou mudança de audição em um indivíduo, atribuído a pólipos auditivos (RYAN *et al.*, 2006).

Patatianian (2005) traz o caso de um adolescente com FC e doença renal, e concentração sérica de 13.4 mg/dL, que foi diagnosticado com perda auditiva neurossensorial profunda após 3 semanas de terapia com tobramicina inalatória (PATATIANIAN, 2005).

Edson *et al.*, (2004) referem o caso de uma mulher de 41 anos de idade com doença renal crônica, infectada cronicamente com *Pseudomonas aeruginosa*, recebendo tobramicina inalatória, que desenvolveu toxicidade vestibular sem perda de audição. A avaliação foi realizada até 8000 Hz (EDSON *et al.*, 2004).

A Academia Americana de Pediatria recomenda que pacientes com prejuízo renal ou auditivo preexistente e que recebem, concomitantemente, substâncias nefrotóxicas ou ototóxicas devem ser monitorados (PROBER *et al.*, 2000).

Acúfenos (zumbidos) e alteração da voz apareceram em estudos clínicos controlados como efeitos secundários ao uso de tobramicina inalatória. Os acúfenos foram temporários e não foram associados a uma perda auditiva permanente (CHEER *et al.*, 2003).

Outra evidência ressaltando a importância do tema pode ser constatada no estudo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PILTCHER *et al.*, 2003). De 42 pacientes, com FC, avaliados com audiometria tonal de 250 Hz a 8000 Hz e imitanciometria, 28.56% tiveram perda auditiva neurossensorial e 36.3% não apresentaram reflexo acústico. Dos 667

tratamentos com antibióticos, 49.5% foram com tobramicina endovenosa, 43.4% com amicacina e 7% com gentamicina. Esses dados comprovam a importância desses exames nessa população. Nesse estudo, não foram avaliados pacientes em uso de tobramicina inalatória, nem foram avaliadas frequências acima de 8000 Hz. O critério adotado para classificação de perda auditiva foi o da *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment (1959)* (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY AND OTOLARYNGOLOGY COMMITTEE ON CONSERVATION OF HEARING: GUIDE FOR THE EVALUATION OF HEARING IMPAIRMENT, 1959).

As alterações vestibulares causadas por algum desses fármacos ototóxicos podem ser temporárias, ocorrendo um mecanismo de compensação central, auxiliado por tratamento antivertiginoso e cinesioterapia, amenizando ou desaparecendo os sinais e sintomas com o tempo (OLIVEIRA, 2006).

Como as alterações cocleares normalmente são irreversíveis, causando perda auditiva neurossensorial, o único meio de evitá-las é a prevenção. Como medidas preventivas, Hyppolito e Oliveira (2005) sugerem a administração dos fármacos ototóxicos em doses e vias adequadas, a escolha de fármacos menos ototóxicos, administração de dose mais baixa por tempo mais curto, se possível. Como fatores de risco a evitar: exposição a ruídos intensos; associação de drogas como o diurético; perdas auditivas prévias; problemas hepáticos ou renais; administração em crianças, recém-nascidos e idosos, e gravidez (HYPPOLITO E OLIVEIRA, 2005).

2.5. MONITORAMENTO AUDITIVO NA OTOTOXICIDADE: AUDIOMETRIA

Devemos estar atentos para as alterações cocleares subclínicas causadas pela exposição a substâncias ototóxicas. As alterações podem ser diagnosticadas precocemente, ainda em fase reversível, através de avaliações auditivas, incluindo audiometria convencional, audiometria tonal em UHF, imitanciometria com pesquisa de reflexos acústicos e emissões otoacústicas (EOA). A perda auditiva neurossensorial aparece como consequência do uso dos AG nos pacientes com FC. Essa perda auditiva poderá ser irreversível e de graus variados. Deve-se monitorar o uso desses fármacos para verificar se há progressão da ototoxicidade (HYPPOLITO E OLIVEIRA, 2005).

Fármacos ototóxicos afetam inicialmente a base da cóclea, causando perda em altas frequências. A lesão dirige-se ao ápice, afetando, mais tarde, baixas e médias frequências (VALLEJO *et al.*, 2001).

Para monitoração da audição, Jacob *et al.*, (2006) sugerem a utilização da audiometria convencional e de UHF, testes de reconhecimento de fala e medidas de imitância acústica. Para crianças, EOA, PEATE, ECOGh (eletrococleografia). A monitoração em indivíduos expostos à medicação ototóxica por meio de procedimentos com sensibilidade e especificidade é crucial para identificar alterações auditivas antes que as frequências mais significantes para inteligibilidade da fala sejam afetadas (JACOB *et al.*, 2006).

A aplicação clínica da audiometria em frequências ultra-altas deve-se à monitoração do efeito de fármacos potencialmente ototóxicos; em sequelas de otite média; monitoração em pacientes portadores de insuficiência renal, indivíduos expostos ao ruído; presbiacusia; familiares de portadores de doença de origem genética; avaliação dos distúrbios de processamento auditivo (CARVALLO *et al.*, 2007); avaliação de pacientes com zumbido.

As classificações de perda auditiva estabelecem seus critérios a partir das médias dos limiares auditivos em via aérea em algumas frequências, como é o caso da classificação de Davis e Silverman (1970), que determina o grau de perda auditiva através da média das frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz. Essas classificações acabam não contemplando perdas auditivas que acometem frequências mais agudas, como é o caso de indivíduos em uso de fármacos ototóxicos (DAVIS E SILVERMAN, 1970).

Brock *et al.* (1991), propuseram uma classificação para crianças tratadas com cisplatina ou outros fármacos ototóxicos. As perdas auditivas são categorizadas em graus, de acordo com a frequência que apresentou limiar tonal pior que 40 dB NA (BROCK *et al.*, 1991).

Grau 0: limiares auditivos menores que 40 dB NA em todas as frequências;

Grau 1: perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 8000 Hz;

Grau 2: perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 4000 Hz e abaixo;

Grau 3: perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 2000 Hz e abaixo;

Grau 4: perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dBNA em 1000 Hz e nas frequências menores.

Nesta classificação, a perda auditiva maior ou igual a 40 dB NA, em qualquer frequência, implica na perda de compreensão da fala. Consideram que a partir de 40 dB NA a perda foi, certamente, devido a um agente externo (o fármaco ototóxico) e que em intensidades menores a perda auditiva poderia ocorrer devido a outros agentes. Porém as frequências acima de 8000 Hz não são contempladas neste estudo (BROCK *et al.*, 1991).

A ASHA, em 1994, propôs a Ototoxicity Criteria, especificamente para tratamento com ototóxicos. A classificação de perda de audição baseia-se na comparação dos resultados com audiometrias anteriores (ASHA, 1994):

- A: aumento do limiar auditivo em 20 dB ou mais em uma frequência;
- B: aumento do limiar auditivo em 10 dB ou mais em duas frequências consecutivas;
- C: ausência de resposta em três frequências consecutivas, as quais eram presentes na última audiometria.

Em 1999, o *Pediatric Oncology Group Toxicity - POGT* desenvolveu uma classificação de perdas auditivas em crianças tratadas com agentes quimioterápicos (HUANG *et al.*, 2002).

- Grau 0 (audição normal)
- Grau 1 (perdas auditivas entre 20 e 40 dB NA em frequências acima de 4000 Hz)
- Grau 2 (perda auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em frequências acima ou iguais a 4000 Hz)
- Grau 3 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em frequências acima de 2000 Hz)
- Grau 4 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 2000 Hz e abaixo).

Esta classificação considera que a perda auditiva maior ou igual a 20 dB NA, nas frequências maiores que 4000 Hz, já levaria a dificuldades na compreensão da fala; e que o

grau de dificuldade para a comunicação é maior quanto mais afetadas estejam as frequências entre 2000 Hz e abaixo (PEDIATRIC ONCOLOGY GROUP TOXICITY, 1999).

Com exceção da classificação proposta por Brock e colaboradores, todas as outras classificações citadas especificam crianças tratadas com quimioterápicos e não com outros fármacos ototóxicos.

2.6. AUDIOMETRIA DE FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS

A audiometria de frequências ultra-altas é mencionada na literatura internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas e muitos investigadores têm declarado que o monitoramento é fundamental para evitar que ocorra um processo de degeneração na espira basal da cóclea, embora não exista um critério usado para interpretação dos resultados (JACOB *et al.*, 2006; GROH *et al.*, 2006; DISHTCHEKENIAN *et al.*, 2000; MULHERAN *et al.*, 2001; CORREA POMBO E MARTIN, 2001; FAUSTI *et al.*, 1994).

Groh *et al.*, (2006) usam a audiometria convencional, em que os limiares auditivos avaliados são de 125 Hz a 8000 Hz, e referem que os primeiros sinais da perda auditiva em altas frequências em 8000 Hz são detectados na meia idade dos indivíduos, mas em crianças e adolescentes os níveis de audição começam a se deteriorar em frequências mais altas. (GROH *et al.*, 2006).

Trehub *et al.*, (1989) demonstraram que a sensibilidade de um sinal de 20.000 Hz deteriora gradativamente depois dos oito anos de idade, enquanto a sensibilidade em 10.000

Hz melhora rapidamente a partir da infância alcançando níveis de um adulto jovem já aos cinco anos de idade e permanecendo estável até os 20 anos (TREHUB *et al.*, 1989).

Buren *et al.*, (1992) compararam tons puros na via aérea sobre uma faixa de frequências de 125 Hz a 20.000 Hz em três grupos de crianças e adolescentes com idades de 10, 14 e 18 anos. Encontraram queda na sensibilidade nos grupos de 14 e 18 anos, quando comparados aos do grupo de 10 anos na frequência de 14.000 Hz. Assim, a audiometria clínica realizada numa faixa de frequência estendida deveria ser usada para detectar mudanças na sensibilidade auditiva em crianças e adolescentes (BUREN *et al.*, 1992).

2.7. FIBROSE CÍSTICA

2.7.1. Definição

A Fibrose Cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética de herança autossômica recessiva encontrada predominantemente em populações caucasianas de ancestralidade européia e que surge de mutações no gene responsável pela codificação da glicoproteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). FC é potencialmente fatal se não for devidamente tratada, sendo a doença pulmonar a principal causa de morbidade e mortalidade. Existe grande variabilidade tanto na frequência quanto na gravidade das manifestações clínicas. É igualmente comum em meninos e meninas (ABREU E SILVA, 1991; ROZOV, 1999; DALCIN, 2008).

Inicialmente descrita por Dorothy Andersen em 1938, a doença caracteriza-se pelo acometimento sistêmico de glândulas exócrinas, com alteração da qualidade das secreções respiratórias, digestivas e genitais, além do suor, levando à doença nasossinusal, pneumopatia crônica, síndrome de má-absorção e infertilidade (ANDERSEN, 1938; MARÓSTICA *et al.*, 1995; RIBEIRO *et al.*, 2002).

2.7.2. Genética

A FC é uma doença hereditária autossômica recessiva, que afeta aproximadamente 60.000 pessoas em todo o mundo (MOSS, 2002). Indivíduos heterozigotos para o gene da FC são assintomáticos, ou seja, possuem somente um gene alterado e não apresentam nenhum sintoma identificável (ROZOV, 1999).

Quando ambos os pais são portadores do gene da FC, a probabilidade para nascer uma criança com FC, a cada gestação, é a de 25% e 75% para nascer uma criança saudável, sendo 50% heterozigotos assintomáticos e 25% não portadores do gene. Quando apenas um dos pais é portador do genótipo para FC, 100% dos filhos serão normais, sendo metade portadora do gene de FC (ROZOV, 1999).

O gene da FC foi descoberto em 1989 e está localizado no braço longo do cromossomo 7. Mais de 1500 mutações envolvidas tanto na expressão da doença quanto nos polimorfismos que não têm nenhum efeito sobre o fenótipo foram descritas ao longo de todo gene da CFTR. A mutação mais frequentemente encontrada é a $\Delta F508$ (RIBEIRO *et al.*, 2002); entretanto a frequência é bastante variável entre os grupos étnicos: 88% em algumas populações da Dinamarca; 26% na Turquia (OKAY *et al.*, 2005); 18% na Tunísia; no Brasil é

também a mutação mais frequente, mas com uma incidência estimada de 47% (ROSENSTEIN E CUTTING, 1998).

As mutações em CFTR podem ser divididas em 5 classes diferentes, de acordo com o grau de acometimento que acarretam na proteína:

Classe I: Mutações resultam no defeito na produção da proteína com parada prematura na terminação da produção CFTR, resultando em proteína truncada, instável e facilmente degradável.

Classe II: Resultam em proteínas incapazes de sofrer maturação, sendo rapidamente degradadas. Exemplo: mutação $\Delta F 508$.

Classe III: Resultam em proteína com propriedades regulatórias anômalas de canal de cloro.

Classe IV: Resultam em canais com propriedades de condutância anormal, pois estão localizados em aminoácidos que compõem o poro condutor.

Classe V: Resultam em proteínas com alguma função preservada (WELSH E SMITH, 1993).

Os fatores que comandam a expressão do CFTR parecem muito complexos: há maior evidência no pâncreas e nos pólipos nasais; há menor evidência em epitélios, glândulas sudoríparas, pulmão, cólon, fígado e parótidas; aparentemente sem expressão no cérebro, fibroblastos cutâneos e células de linhagem linfóide. A expressão da doença pulmonar é a mais variável de todas as manifestações da doença devido a interações mais complexas entre gene e ambiente (ROZOV, 1999).

2.7.3. Epidemiologia

A FC é mais comum na raça branca. No Brasil, a incidência varia conforme a região geográfica e o grau de miscigenação das populações, sendo maior no estado do Rio Grande do Sul (1: 2.000 a 1: 2.500) e menor no estado de São Paulo (1: 12.000) (REIS E DAMASCENO, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2002; RASKIN E PHILLIPS, 1993).

Na população asiática é de 1: 31.000 e de 1: 15.000 na população afro-americana (YANKASKAS *et al.*, 2004).

No Rio Grande do Sul, Marostica *et al.*, (1995) identificaram a incidência da mutação $\Delta F508$ em uma população de recém-nascidos e encontraram 1 portador para cada 25,3 recém-nascidos (MAROSTICA *et al.*, 1995).

2.7.4. Fisiopatologia

O gene da FC é responsável pela codificação da glicoproteína CFTR presente na superfície apical das células epiteliais exócrinas de órgãos como os pulmões, fígado, pâncreas, intestino, epidídimo, glândulas salivares e sudoríparas. A proteína CFTR é constituída por 1480 aminoácidos e funciona diretamente como um canal de cloro ativado pelo AMP cíclico, além de modular a atividade de outros canais da membrana celular, tendo papel-chave no movimento de íons e água através dos epitélios. Em células normais, o cloro é liberado para fora através da CFTR, criando um desequilíbrio iônico entre os meios intra e extracelular, fazendo com que sódio e água saiam para o meio extracelular como mecanismo

compensatório (TSUI, 1995). Há fluxo contínuo de sódio, da superfície luminal, através de canal apical de sódio (bloqueado pelo amiloride) para o meio intracelular e, posteriormente, interstício, pela ação de ATPase basal. Simultaneamente, há reentrada de sódio, cloro e potássio na porção basal da célula (ROZOV, 1999). Na FC, não ocorre eliminação de cloro, o sódio é hiperabsorvido e a água não passa para o meio extracelular como mecanismo de compensação (TSUI, 1995). Desta forma, há desidratação do meio justacelular dentro da luz dos canais glandulares. Em consequência, as secreções que são produzidas pelas glândulas exócrinas são mais viscosas e, no caso das glândulas sudoríparas, o suor produzido apresenta concentrações mais elevadas de cloro e sódio (TSUI, 1995).

2.7.5. Diagnóstico

O diagnóstico da FC é baseado em uma combinação de características clínicas específicas (**Quadro 1**) associado à evidência da disfunção da CFTR, normalmente através da dosagem de eletrólitos elevados no suor (ROSENSTEIN E CUTTING, 1998). A triagem neonatal tem permitido diagnosticar casos mesmo antes do início dos sintomas.

Quase todos os pacientes têm doença sinusopulmonar crônica e os homens pós-púberes têm azoospermia obstrutiva. Aproximadamente 85% a 90% dos pacientes têm insuficiência pancreática exócrina (ROSENSTEIN E CUTTING, 1998).

FC clássica é definida como doença pulmonar obstrutiva progressiva, insuficiência pancreática e suor salgado. Casos não clássicos de FC não apresentam a tríade clássica de sintomas e geralmente apresentam insuficiência pancreática com doença pulmonar leve ou ausente e níveis de cloro no suor normais ou limítrofes. Além disso, pode haver pacientes

com predominância de uma única condição clínica, como, por exemplo, anormalidades eletrolíticas, pancreatite, doença hepática, sinusite ou azoospermia obstrutiva. Nestes casos a demonstração das mutações associadas à FC nos 2 alelos ou a demonstração *in vivo* do transporte de íons anormal através do epitélio nasal pode ser de auxílio diagnóstico. FC não clássica representa 2% a 10% de todos os casos de FC (ROSENSTEIN E CUTTING, 1998).

Os sintomas decorrem em sua maior parte das consequências produzidas pela obstrução dos ductos glandulares dos órgãos acometidos e podem estar presentes desde o nascimento ou mesmo antes, como no caso da obstrução intestinal fetal (ROSENSTEIN E CUTTING, 1998).

Cerca de metade dos casos são diagnosticados a partir de queixas respiratórias: tosse, sibilância e/ou taquipnéia. O sintoma mais frequente é a tosse.

1. Doença sinusopulmonar crônica manifestada por:

a) Colonização/infecção persistente por patógenos típicos da FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipáveis, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e não mucóide e complexo *Burkholderia cepacia*.

b) Tosse crônica e produção de escarro.

c) Alterações radiográficas do tórax persistentes, como, por exemplo, bronquiectasias, atelectasia, infiltrados, hiperinsuflação.

d) Polipose nasal; alterações no RX ou na tomografia computadorizada dos seios paranasais.

-
- e) Baqueteamento digital.
2. Alterações gastrointestinais e nutricionais incluindo:
- a) Intestinal: íleo meconial, síndrome da oclusão do intestino distal, prolapso retal.
 - b) Pancreáticas: insuficiência pancreática, pancreatite recorrente.
 - c) Hepáticas: doença hepática crônica manifestada por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou multilobular; cirrose.
 - d) Nutricional: *failure to thrive* (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.
3. Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica.
4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (CBAVD)
-

Quadro 1 - Características fenotípicas consistentes com o diagnóstico de Fibrose Cística
Fonte: Rosenstein e Cutting (1998)

No Brasil, a mediana de idade de diagnóstico é de dois anos e quatro meses, (ALVAREZ *et al.*, 2004).

2.7.6. Elementos da História Natural

Nos primeiros meses de vida e na vida intrauterina, os pulmões são histológica e anatomicamente normais (RIBEIRO, 2002; ROZOV, 1999) Progressivamente, irá ocorrendo colonização endobrônquica, e, de acordo com a idade e gravidade individual da doença pulmonar, o padrão bacteriológico irá se modificando. A tosse aparece desde as primeiras semanas de vida, sendo o sintoma mais comum. As bronquiectasias vão desenvolver-se por volta do 2º ano de vida. A bronquiolite pode ser uma primeira manifestação da doença, permanecendo sintomática com sibilância e secreção contínua. A sibilância costuma diminuir por volta dos quatro anos (ROZOV, 1999).

A colonização bacteriana, no início, é intermitente e limitada ao epitélio, passando a ser persistente e crônica (ROZOV, 1999).

Os patógenos mais comuns são:

Staphilococcus aureus: foi o primeiro patógeno pulmonar reconhecido nos pacientes com FC. Atualmente infecta cerca de 50% dos pacientes. A maior preocupação atual é com o surgimento de cepas oxacilino-resistentes (MILLER E GILLIGAN, 2003).

P. aeruginosa: é o patógeno mais importante na doença pulmonar da FC. Infecta aproximadamente 60% de todos os pacientes císticos, chegando a 80% em adolescentes e adultos. Pode ser identificada mesmo nos primeiros meses. Cepas iniciais costumam não ter alterações fenotípicas características da FC e tendem a ser mais sensíveis aos antibióticos. Acredita-se que neste estágio a antibioticoterapia agressiva possa erradicar a infecção. Ao longo do tempo, entretanto, a maioria dos pacientes desenvolve uma infecção crônica por um fenótipo incomum descrito como “mucóide”, o qual costuma ser mais resistente aos

antibióticos e é praticamente impossível de ser erradicado. A infecção por pseudomonas está associada à deterioração da função pulmonar (MILLER E GILLIGAN, 2003).

Burkholderia cepacia: primeiramente descrito como um patógeno importante na FC, em 1984, foi subseqüentemente mostrado que *B. cepacia* inclui pelo menos 10 genomovars ou espécies genômicas coletivamente denominadas de complexo *B. cepacia*. Sua colonização costuma ser mais tardia, acometendo pacientes mais graves. Está associado a aumento da morbidade e mortalidade da FC (MILLER E GILLIGAN, 2003).

As manifestações respiratórias são progressivas e de intensidade variável. Podem surgir no período neonatal, mas podem não ocorrer até os 10 ou 20 anos de idade. O sintoma mais comum é a tosse persistente que pode, inicialmente, ser seca e tornar-se, aos poucos, produtiva com eliminação de escarro mucóide a francamente purulento. Ressaltando, ainda, a polipose nasal recidivante, podendo ser uma primeira manifestação da doença (RIBEIRO *et al.*, 2002; PILTCHER, *et al.*, 2003).

O quadro clínico das manifestações respiratórias na FC tem apresentações distintas porque depende de muitos fatores, como, por exemplo, as distintas mutações do gene, na sua forma hetero ou homozigota. A combinação do muco viscoso, depuração mucociliar diminuída e infecção das secreções retidas irá determinar individualmente, o curso da doença (ROZOV, 1999).

A sobrevida depende do diagnóstico precoce e do início de um programa terapêutico (MILLER E GILLIGAN, 2003).

Atualmente, dados do registro norte-americano mostram que a idade mediana de sobrevida para os indivíduos com FC é de 36,5 anos e que 43% das pessoas com FC têm mais de 18 anos (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007; YANKASKAS *et al.*, 2004).

Nas fases mais avançadas, os pacientes apresentam tórax enfisematoso, broncorrêia purulenta, tosse constante, frequência respiratória aumentada, dificuldade expiratória e cianose periungueal (ROZOV, 1999).

2.7.7. Abordagem Terapêutica

No programa terapêutico deve constar:

- medidas de alívio da obstrução brônquica;
- detecção precoce e controle da infecção pulmonar;
- correção da insuficiência pancreática exócrina;
- correção de deficiência nutricional, de vitaminas e microelementos;
- vigilância das complicações;
- orientação familiar quanto aos aspectos genéticos;
- apoio psicológico ao paciente e familiares;
- apoio socioeconômico;
- informação dos recentes avanços e perspectivas (ROZOV, 1999).

Profilaxia e tratamento com antimicrobianos

Terapia antibiótica adequada direcionada contra as bactérias isoladas do trato respiratório é um componente essencial no tratamento da FC. Existem três situações clínicas

distintas nas quais são prescritos antibióticos na FC: 1^a) na infecção pulmonar precoce, para retardar o início da colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*; 2^a) como terapia de manutenção, para diminuir o declínio da função pulmonar e reduzir a frequência e a morbidade das exacerbações pulmonares e 3^a) tratamento das exacerbações pulmonares periódicas para melhora dos sintomas e retorno da função pulmonar ao seu valor basal. As vias de uso dos antibióticos podem ser oral, parenteral e/ou inalatória (GIBSON *et al.*, 2003).

O proposto comum é tratar agressivamente qualquer patógeno isolado diferente dos da população em geral e frequentemente com doses maiores e por períodos mais prolongados comparados aos pacientes sem FC (GIBSON *et al.*, 2003).

O metabolismo e o *clearance* de alguns antibióticos estão alterados nos císticos e também variam com a gravidade da infecção. As doses necessárias e os níveis plasmáticos atingidos são diferentes em pessoas com FC (GIBSON *et al.*, 2003).

Os riscos associados à antibioticoterapia repetida e agressiva são lesões renal, auditiva, reações de hipersensibilidade (pode afetar até 60% dos pacientes) e aumento da resistência bacteriana (GIBSON *et al.*, 2003).

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

Há alguns estudos sobre limiares auditivos relacionados ao uso de fármacos potencialmente ototóxicos, porém os estudos relacionando limiares auditivos em frequências ultra-altas (UHF) com esses antibióticos ainda são raros.

A avaliação auditiva em UHF poderia diagnosticar precocemente alterações auditivas ainda não percebidas pelo paciente (assintomáticas), caso em que estas não atingiram ainda as frequências utilizadas na comunicação humana. A precocidade não estaria associada ao período ou idade de detecção, mas às frequências afetadas, uma vez que a lesão se daria na parte basal da cóclea, atingindo, inicialmente, frequências em torno de 16.000 Hz ou menos. Ao ser detectada alguma alteração nessas frequências, já seria possível antever predisposição daquele indivíduo à ototoxicidade.

Como se tem estudado amplamente a atuação dos antibióticos na função coclear e vestibular, houve grande interesse na avaliação do grau de acometimento do sistema auditivo em pacientes do ambulatório de FC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Avaliar limiares auditivos através de audiometria em frequências ultra-altas (UHF) para detecção precoce de alterações auditivas assintomáticas nos pacientes com Fibrose Cística (FC).

5. HIPÓTESE DE TRABALHO

5. HIPÓTESE DE TRABALHO

Avaliação de limiares auditivos com o emprego de audiometria tonal de frequências ultra-altas pode ser mais sensível na detecção precoce de alterações auditivas em pacientes em uso de medicações potencialmente ototóxicas.

6. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

6. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

6.1. DELINEAMENTO

Este é um estudo transversal, do tipo caso-controle.

6.2. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população pesquisada foi constituída, no grupo de estudo, por crianças e adolescentes dos ambulatórios de Fibrose Cística (FC), adulto e pediátrico, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). No grupo controle, por 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 diretamente nos ambulatórios, nos dias de consulta previamente agendados com as equipes, sendo que todos os pacientes presentes naquele dia eram convidados a realizar a avaliação audiológica. Antes do exame, os pais ou pacientes eram orientados sobre a pesquisa e liam o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes com FC internados no HCPA, como já existia o protocolo de atendimento no ambulatório de Otorrinolaringologia, eram chamados para a realização da avaliação audiológica, conforme solicitação médica. Os pais ou pacientes eram informados

sobre a pesquisa e sobre a audiometria em frequências ultra-altas. Também liam o termo de consentimento livre e esclarecido antes da realização do exame.

Os pacientes do grupo controle, portanto sem FC, foram todos voluntários que marcavam horário conforme convite feito na Escola, em salas de aula e no HCPA, através de cartazes.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa *PEPI (Programs for Epidemiologists)* versão 4.0. Para um nível de significância de 5%, um poder de 90%, um tamanho de efeito de, no mínimo, 0,8 entre os grupos (CARVALHO, 2004), obteve-se um total mínimo de 68 pacientes, 34 em cada grupo.

6.3. 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 sem queixas otológicas e audiológicas que apresentem curva timpanométrica tipo A (JERGER, 1970).

6.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Grupo de estudo: indivíduos que apresentem doenças associadas com repercussão otológica (por exemplo trauma acústico, zumbido, otorrêia) e os que se recusarem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Grupo controle: história prévia de otite média na 1ª infância, bem como a recusa a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Observação: A presença de cerúmen não foi um critério de exclusão, pois poderia ser removida antes do exame pelo médico otorrinolaringologista.

6.5. TESTES ESTATÍSTICOS

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica). As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Para comparar os grupos, os testes t-student (distribuição simétrica) ou de Mann-Whitney (distribuição assimétrica) foram aplicados. Para a comparação dos limiares auditivos entre as orelhas direita e esquerda em cada grupo, o teste de Wilcoxon foi aplicado. Para comparar as frequências convencionais (250 Hz – 8.000 Hz) e ultra-altas (9.000 Hz – 16.000 Hz) entre si em cada grupo, o teste de Friedman foi utilizado. Para complementar essa análise,

o teste de Wilcoxon foi aplicado. A associação entre as variáveis categóricas foi realizada através do teste χ^2 (qui-quadrado) de Pearson.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 13.0.

6.6. COLHEITA DE DADOS

O protocolo de exames seguido foi o mesmo do ambulatório de Otorrinolaringologia e de Fonoaudiologia do HCPA.

Inicialmente, o indivíduo é submetido à avaliação otológica para inspeção do MAE com a finalidade de identificar presença de cerume ou outras alterações que impossibilitem a realização dos exames.

Depois há o encaminhamento ao ambulatório de fonoaudiologia, onde a avaliação audiológica consta de medidas de imitância acústica, audiometria tonal convencional e em altas frequências (único exame que não consta no protocolo), audiometria vocal. Após a realização da bateria de testes, feita em um único dia, há a análise dos prontuários/arquivo. O prontuário eletrônico não foi pesquisado.

As medidas de imitância acústica foram realizadas pela examinadora responsável pelo projeto e por outra examinadora Fonoaudióloga, supervisionada por ela.

As avaliações de audiometria convencional, audiometria tonal frequências ultra-altas foram realizadas em todos os casos pelo mesmo avaliador. Os exames foram realizados em cabina audiométrica.

Instrumentos de colheita de dados:

- Audiômetro Unity PC, marca Siemens, conectado a um computador laptop. Utilização de fones HDA 200: realização da audiometria tonal por via aérea (250 Hz a 16.000 Hz) e via óssea (500 Hz a 4.000 Hz). Calibração conforme norma ANSI S 3.6-1989.
- Audiômetro AD 27 marca Interacoustics (Denmark), fone TDH 39: realização da audiometria vocal. Calibração em 17/12/2007
- Imitanciômetro AZ 26 marca Interacoustics, tom em 220 Hz: realização das medidas de imitância acústica (curva timpanométrica e reflexos acústicos). Calibração em 17/12/2007.

As medidas de imitância acústica foram realizadas com a colocação da sonda e oliva no MAE da orelha esquerda, com pesquisa da curva timpanométrica para confirmação da inclusão do indivíduo no estudo. Se a curva timpanométrica estivesse alterada em uma das orelhas (diferente da curva tipo A), o indivíduo era automaticamente excluído do estudo. Depois da curva traçada, foi pesquisado o reflexo acústico da orelha contralateral. O reflexo ipsilateral não foi pesquisado em nenhum indivíduo. Posteriormente, houve a pesquisa da curva timpanométrica da orelha direita e reflexos acústicos contralaterais.

No grupo estudo, um paciente foi excluído por apresentar curva timpanométrica alterada, um paciente foi excluído por estar utilizando bomba de infusão, em função do ruído interferir nas respostas do paciente ao exame audiológico e um, por ter antecedentes recentes de trauma acústico.

No grupo controle, quatro pacientes foram excluídos por apresentarem curva timpanométrica alterada, apesar dos pais referirem que não havia histórico de problemas na orelha média.

A audiometria tonal convencional e em altas frequências foi realizada no equipamento Unity PC, com fone HDA 200. A técnica utilizada foi descendente, com intervalos de 10 dB NA até que o sujeito não respondesse mais ao som. A partir dessa intensidade, a técnica ascendente foi utilizada com intervalo de 5 dB NA até que o limiar mínimo fosse encontrado. Iniciou-se a audiometria pela frequência de 1000 Hz, a 20 dB NA. Quando não se obtinha resposta com o estímulo em 20 dB, o nível de intensidade era aumentado até ser encontrada a resposta. O procedimento para confirmação do limiar de audição era igual ao método descendente. Os limiares na audiometria tonal por via aérea foram pesquisados de 1000 Hz a 16.000 Hz, depois confirmando 1000 Hz e testando 500 Hz e 250 Hz. A audiometria 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 então era confirmada com tom modulado (*warble tone*). A audiometria tonal por via óssea iniciava-se pela frequência de 500 Hz até 4000 Hz, utilizando tom modulado.

A **Figura 7** mostra o equipamento Unity PC utilizado na realização de audiometria de frequências ultra-altas.



Figura 7. Equipamento Unity PC utilizado na realização de audiometria de frequências ultra-altas de 250 a 16.000 Hz. O fone encontra-se dentro da cabine.

Os limiares maiores ou iguais a 25 dB NA foram adotados como dentro da faixa de normalidade, para toda a faixa etária estudada. A classificação de perda auditiva utilizada na audiometria convencional foi a da *American Academy Ophthalmology and Otolaryngology*, 1959. Em relação às frequências ultra-altas (9.000 Hz a 16.000 Hz) foi definido pela equipe que limiares maiores que 25 dB, para qualquer frequência, seriam considerados alterados.

6.7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo *Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS*, como *Institucional Review Board (IRB00000921)*.

6.8. CONSIDERAÇÕES ADMINISTRATIVAS

As chefias do Serviço de Otorrinolaringologia e do Serviço de Pneumologia do HCPA assinaram um termo de autorização institucional para que o trabalho pudesse ser realizado nesses dois setores.

Os profissionais do ambulatório de FC pediátrica envolvidos na pesquisa foram convidados a participar de uma reunião para apresentação do projeto de pesquisa inscrito no GPPG do HCPA sob o número 06-161.

O chefe do ambulatório de FC adultos foi consultado sobre a possibilidade de realização da pesquisa com os pacientes de seu ambulatório.

Todas as alterações e adendos ao projeto foram devidamente encaminhados ao GPPG e submetidos à nova aprovação.

A Direção e Serviço de Orientação Educacional da Escola Estadual de Ensino Fundamental General Daltro Filho aprovou o convite para a realização dos exames nos alunos da sua instituição, bem como proporcionou a divulgação do trabalho nas salas de aula.

Os pais ou responsáveis pelos participantes da pesquisa leram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início dos exames. Todos foram informados sobre os resultados da avaliação audiológica, recebendo uma cópia no caso de participantes externos do HCPA. Para os participantes com prontuário no HCPA, as cópias dos exames foram enviadas diretamente ao setor de arquivamento.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Abreu e Silva FA, Palombini BC. Fibrose cística (mucoviscidose). In: Corrêa da Silva LC. Compêndio de Pneumologia. São Paulo: BYK, 1991: p. 977-84.
2. Ahya VN, Doyle AM, Mendez JD, Lipson DA, Christie JD, Blumberg EA, et al. Renal and vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24 (7): 932-5.
3. Alvarez A, Ribeiro A, Hessel G, Bertuzzo C, Ribeiro J. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr*, 2004; 80 (5): 371-379.
4. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1959; 63: 236-238.
5. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA*. 1994; 36: 11-9.
6. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pâncreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 341-99.
7. Aquino AMCM, Araújo MS. Vias auditivas: periférica e central. In: Aquino AMCM. *Processamento auditivo - eletrofisiologia & psicoacústica*. São Paulo: Lovise; 2002: p. 17-31.
8. BIAP, Acesso em 28 de Março de 2009. <<http://www.biap.org>>
9. Bonaldi LV et al. anatomia funcional do sistema vestibulococlear. In: Frota S. *Fundamentos em Fonoaudiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003: p. 1-17.
10. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19 (4): 295-300.
11. Buren M, Solem BS, Laukli E. Threshold of hearing (0.125-20 KHz) in children and youngsters. *Br J Audiol* 1992; 26 (1): 23-31.

12. Caldas Neto S. Anatomofisiologia da orelha. In: Menezes PL, Caldas Neto S, Motta MA. Biofísica da audição. São Paulo: Lovise; 2005: p. 84-104.
13. Carvalho M. Limiars auditivos tonais em altas frequências e emissões otoacústicas em portadores de desordem pigmentar do tipo vitiligo. São Paulo, FMUSP, 2004. 114 p. [Dissertação – Mestrado - Fisiopatologia Experimental - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
14. Carvallo RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiars auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. Acta ORL/ Técnicas em Otorrinolaringologia 2007; 25 (1): 62-6.
15. Castro Jr NP, Figueiredo MS. Audiometria Eletrofisiológica. In: Lopes Filho O. Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1997: p.201-19.
16. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis. Drugs 2003; 63 (22): 2501-20.
17. Correa Pombo B, Martin Martin C. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. An Otorrinolaringol Ibera Am 2001; 28 (2): 175-84.
18. Cox CI. Infant assesment: developmental and age-related considerations. In: Jacobson JT, edited by. The auditory braistem response. San Diego, California. College-Hill Press; 1985: p.297-316.
19. Dalcin PTR. Fibrose cística. In: Menna-Barreto SS. Pneumologia no consultório. Porto Alegre: Artmed, 2009; p. 279-91.
20. Davis HE, Silverman SR. Hearing and deafness. New York: Holt, Rinehart and Winston; 1970.
21. Dishtchekenian A, Iorio MCM, Petrilli AS, Paiva ER, Azevedo MF. Monitorização auditiva na ototoxicidade. In: Barros APB, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA. Fonoaudiologia em Cancerologia, São Paulo: Fundação Oncocentro, 2000: p. 260- 9.
22. Dominguez-Ortega JD, Manteiga E, Schilling CA, Juretzcke MA. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. J Investig Allergol Clin Immunol 2007; 17 (1): 59-61.

23. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrel CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (9): 1185-1191.
24. Fausti AS, Larson Vd, Noffsinger D, et al. High-frequency audiometry monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994; 15 (3): 232-9.
25. Figueiredo MS, Castro Junior NP. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). In: Figueiredo MS. *Emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos, São Paulo: Pulso Editorial; 2003: p. 85-97.
26. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 122 (1): 219-26.
27. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 (8): 918-51.
28. Govaerts PJ, Claes J, van de Heyning PH, Jorens PG, Marques J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52 (3): 227-51.
29. Griz S, Lins OG, Menezes PL. Neurofisiologia da Audição. In: Menezes PL et al. *Biofísica da audição*. São Paulo: Lovise; 2005: p. 105-24.
30. 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. *Hearing research* 2006; 212 (1-2): 90-8.
31. Haggard RS, Primus MA. Parental perceptions of hearing loss classification in children. *Am J Audiol* 1999; 8: p. 1-10.
32. Hersch MA, Johnson MA. Anatomy and physiology of hearing, hearing impairment and treatment. In: Hersh MA, Johnson MA, organizadores. *Assistive technology for the hearing-impaired, deaf and deafblind*. London: Springer; 2003: p. 1-39.
33. Hinojosa R, Nelson EG, Lerner SA, Redleaf I, Schramm DR. Aminoglycoside ototoxicity: A Human temporal bone study. *Laryngoscope* 2001; 111 (10): p. 1797-1805.

34. Hood LJ. Clinical application of the auditory brainstem response. San Diego, London. Singular publishing group, Inc; 1998: p.12-142.
35. Hyppolito MA, Oliveira JAA. Ototoxicidade, otoproteção e autodefesa das células ciliadas da cóclea. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2005; 38: 279-89.
36. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006; 72 (6): 36 -44.
37. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryng* 1970; 92: p. 311.
38. Lopes Filho O. Deficiência auditiva. In: Lopes Filho O. *Tratado de Fonoaudiologia.* São Paulo: Roca; 1997: p. 3-24.
39. Marostica PJC, Santos JA, Souza WAS, Raskin S, Abreu e Silva FA. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista AMRIGS* 1995; 39: 205-207.
40. Menegotto IH, Couto CM. Tópicos de acústica e psicoacústica relevantes em audiologia. In: Frota S. *Fundamentos em Audiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003: p. 19-39.
41. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory Aspects of Management of Chronic Pulmonary Infections in Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41 (9): 4009-15.
42. Moss RB. Long term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121 (1): 55-63.
43. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45 (9): 2502-9.
44. 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.
45. Mulrennan AS, Helm J, Bright Thomas R, Dodd M, Jones A, Webb K. Aminoglycoside ototoxicity susceptibility in cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64 (3): 271-2.

46. Northern JL, Downs MP. *Audição em crianças*. São Paulo: Manole; 1989.
47. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68 (1): 7-13.
48. Oliveira JAA. Ototoxicidade. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JA. *Otorrinolaringologia - Princípios e prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; p. 385-91.
49. Oliveira JAA. Prevenção contra aminoglicosídeos e otoproteção experimental. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JA. *Otorrinolaringologia - Princípios e prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; p. 392- 409.
50. Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32 (4): 314-27.
51. Patatianian L. Inhaled tobramycin-associated hearing loss in an adolescent with renal failure. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (3): 276-8
52. Piltcher OB, Teixeira VN, Oliveira MW. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 (9): 939-41.
53. Prober G, Walson PD, Jones J. American Academy of Pediatrics Committee on Infections Diseases Technical Report: precautions regarding the use aerolized antibiotics. *Pediatrics* 2000: 106.
54. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 23-30.
55. Raskin S, Phillips JA, Krishnamani MR, Vnenca K, Jones C, Parker RA, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards. *Am J Med Genetics* 1993; 46 (6): 665-9.
56. Redondo MC, Lopes Filho O. Testes básicos de avaliação auditiva. In: Lopes Filho O. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997: p. 83-108.
57. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose Cística. *J Pediatr* 1998; 74 (1): S76-S94.

58. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. *J Pediatr* 2002; 78 (2): 171- 86.
59. Rosenstein BJ, Cutting GR. for Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132 (4): 589-95.
60. Rozov T. Mucoviscidose (fibrose cística do pâncreas) in: Doenças pulmonares em pediatria - Diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu; 1999: p. 443-59.
61. Russo ICP, Behlau M. Percepção da Fala: Análise Acústica do Português Brasileiro. São Paulo: Lovise, 1993. 57 p.
62. Russo ICP, Santos TMM. Audiologia infantil. São Paulo: Cortez; 1994: p. 29-70.
63. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Antibióticos antipseudomona nebulizados para la enfermedad fibroquística (Cochrane review). In: *The Cochrane Lybrary*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
64. Schochat E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: Ferreira LP org. *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 2004: p. 656-68.
65. Sermet-Gaudelus I, Le Cocguic Y, Ferroni A, Clairicia M, Barthe J, Delaunay JP, Brousse V, Lenoir G. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatric Drugs* 2002; 4 (7): 455-67.
66. Silman S, Silverman CA. *Auditory diagnosis*. San Diego: Academis Press; Inc 1991.
67. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone Fº V. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (5): 608-14.
68. Stevens SS. *Handbook of Experimental Psychology*. New York: Jonh Wiley & Sons; Inc., 1951.
69. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*, 2007; 28 (2): 279-88.
70. Trehub SE, Schneider BA, Morrongiello BA, Thorpe LA. Developmental changes in high-frequency sensivity. *Audiology* 1989; 28 (5): 241-9.

71. Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (3 Pt 2): S 47- S 53.
72. Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO et al. Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001; 67 (6): 845-51.
73. Walker EM Jr, Fazekas-May MA, Bowen WR. Nefrotoxic and ototoxic agents. *Clin Lab Med* 1990; 10 (2): p. 323-54.
74. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73 (7): 1251-4.
75. Welsh MJ, Smith A. Cystic fibrosis. *Sc Am* 1995; 273: 36-43.
76. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125 (1): 1S-39S.
77. Zemlin WR. Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia. Porto Alegre: Artmed; 2000: p. 433-529.
78. Zocoli R, Reichow SL, Zocoli AMF. Emissões otoacústicas x cisplatina: detecção precoce da ototoxicidade em pacientes oncológicos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69 (2): 222-5.
79. Zorzetto NL. Anatomia da orelha. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JA. *Otorrinolaringologia - Princípios e prática.* Porto Alegre: Artmed; 2006: p. 23-60.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**Avaliação audiométrica em frequências ultra-altas para detecção precoce de alterações
auditivas assintomáticas nos pacientes com Fibrose Cística****Ultra-high frequencies audiometric assessment for early detection of hearing impairment
in asymptomatic patients with cystic fibrosis****Running head: ultra-high frequencies audiometry in cystic fibrosis**

Weigert LL,¹ Piltcher OB,² Procianoy EFA,³ Buss CH,⁴ Rocha VO,⁵ Menna-Barreto SS,⁶

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. Médico Otorrinolaringologista, Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.
3. Médica do setor de Pneumologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, HCPA.
4. Fonoaudióloga, Professora Adjunta, Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).
5. Fonoaudióloga.
6. Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Endereço do autor responsável: lweigert@hotmail.com

RESUMO

Objetivo. Avaliar limiares auditivos através de audiometria em frequências ultra-altas (UHF) para detecção precoce de alterações auditivas assintomáticas nos pacientes com Fibrose Cística (FC). **Material e métodos.** Estudo transversal, tipo caso-controle, incluindo 69 indivíduos de 7 a 20 anos, 35 do grupo em estudo (GE - com FC) e 34 do grupo controle (GC - sem FC). Foi realizada audiometria tonal convencional (250 a 8.000 Hz) e em UHF (9.000 a 16.000 HZ), comparando limiares auditivos entre GE e GC. **Resultados.** Foram avaliados 69 pacientes com média de idade de 12,6 ($\pm 3,65$). Não houve diferença estatisticamente significativa na variável idade e sexo entre o GE e GC, bem como na avaliação auditiva entre as orelhas intragrupos. Houve diferença estatisticamente significativa nos limiares auditivos nas frequências de 2.000 Hz ($p=0,049$) e 8.000 Hz ($p = 0,006$) e nas UHF de 10.000 Hz ($p =0,004$) e 16.000 Hz ($p<0.001$) entre GE e GC. **Conclusão** O aumento dos limiares a partir de 6.000 Hz, a diferença estatisticamente significante em 8.000, 10.000 e 16.000 Hz entre GE e GC e o maior número de pacientes do GE com alteração apenas em UHF sugerem a avaliação nestas frequências como instrumento de diagnóstico e monitoração de alterações auditivas em pacientes em uso de fármacos potencialmente ototóxicos. A audiometria em UHF parece identificar danos auditivos mais precocemente, ainda assintomáticos, no sistema auditivo no grupo com FC.

Descritores: perda auditiva - mucoviscidose – aminoglicosídeos - ototoxicidade

ABSTRACT

Objective: Assess the hearing thresholds through ultra-high frequency (UHF) audiometry for early detection of asymptomatic hearing alterations among patients with Cystic Fibrosis (CF). **Material and methods:** Sixty nine subjects having a mean age from 7 to 20 years, where 35 belong to the group study SG -diagnosed with CF and 34 to the control group CG – not diagnosed with CF - participated in a cross – sectional, case-control type study. Conventional tonal audiometric (250 Hz to 8.000 Hz) and ultra-high frequency audiometric (9.000 Hz a 16.000 Hz) tests were conducted, comparing the hearing thresholds between GS and CC. **Results:** Sixty nine subjects having a mean age of 12,6 (\pm 3,65) were evaluated. The variable age and sex between GS and CG and the hearing assessment between the intra-group ears presented no statistically significant difference. There was statistically significant difference in the hearing threshold in the 2.000 Hz ($p = 0,049$) and 8.000 Hz ($p = 0,006$) frequencies and in the ultra-high frequencies of 10.000 Hz ($p = 0,004$) and 16.000 Hz ($p < 0,001$) between GS and CG. **Conclusion:** The lowering of the thresholds from 6.000 Hz on, the statistically significant difference in 8.000, 10.000 and 16.000 Hz between GS and CG and the greater number of patients of GS presenting alterations in UHF only, suggest that the evaluation of these frequencies as a diagnostic and monitoring instrument of hearing alterations in patients undertaking treatment with potentially ototoxic drugs. The audiometry in UHF appears to early identify hearing damage in the hearing system of the group diagnosed with CF but still asymptomatic.

Key words: hearing loss – mucoviscidosis – aminoglycoside - ototoxicity

INTRODUÇÃO

O sistema auditivo é um sistema complexo, talvez o mais sensível do organismo.

Seu processo de maturação neurológica apresenta-se em duas fases: a primeira, em torno do 6º mês de gestação, com a maturação na parte periférica; a segunda, acontece ao nascimento até os 18 meses de vida, ocorrendo a mielinização das vias auditivas ao longo do sistema nervoso central.¹⁻⁶

A orelha é capaz de reagir a uma infinidade de frequências, considerando que a faixa de audição situa-se entre aproximadamente 15 Hz e 20.000 Hz. Da mesma forma, percebe diferentes níveis de intensidade sonora, podendo detectar mais de 250 níveis diferentes de intensidade.⁷

O sistema auditivo subdivide-se em aparelho auditivo e aparelho vestibular,⁸ estando sujeito a lesões que podem resultar em perdas auditivas que variam de leves a totais. As alterações podem ser subclínicas, ou seja, assintomáticas para o paciente. Em função disso, torna-se necessária a avaliação audiológica nos indivíduos expostos a algum risco auditivo, tais como fármacos potencialmente ototóxicos; em sequelas de otite média; monitoração em pacientes portadores de insuficiência renal, indivíduos expostos ao ruído; presbiacusia; familiares de portadores de doença de origem genética; avaliação dos distúrbios de processamento auditivo; avaliação de pacientes com zumbido.⁹

No tratamento dos pacientes com Fibrose Cística, (FC) existem muitos fármacos ototóxicos que são amplamente utilizados, dentre eles os aminoglicosídeos (AG), podendo

causar perda de audição.¹⁰⁻²⁶ Alguns AG são classificados como sendo mais vestibulotóxicos, outros como mais cocleotóxicos. Assim, torna-se particularmente recomendável o controle da função auditiva e vestibular desses pacientes na busca da detecção precoce de sinais de deterioração e lesão desses sistemas.

Exames audiométricos, avaliando frequências ultra-altas, mencionados na literatura internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas, as quais não são pesquisadas na audiometria convencional de 250 Hz a 8.000 Hz, foram realizados com objetivo de detectar perdas auditivas neurossensoriais (NS), ainda mais precoces, isto é, pré-sintomáticas, que possam ser relacionadas à ototoxicidade.^{24, 27-31}

PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal do tipo caso-controle, incluindo pacientes com Fibrose Cística (FC) constituindo o grupo de estudo (GE) e pacientes sem FC, compondo o grupo controle (GC). O GE foi constituído por crianças e adolescentes dos ambulatórios de Fibrose Cística (FC) adulto e pediátrico do HCPA, nos meses de janeiro a dezembro de 2008. O GC, por crianças e adolescentes provenientes do ambulatório de Otorrinolaringologia do HCPA, estagiários e filhos de funcionários do HCPA e alunos de Escola Estadual de Ensino Fundamental, nos meses de setembro de 2008 a janeiro de 2009. Foram incluídos no GE indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, com idade entre 7 e 20 anos, com curva timpanométrica tipo A,³² compatível com orelha média sem alterações otológicas. O GC foi constituído por indivíduos com idade entre 7 e 20 anos, sem queixas otológicas e audiológicas, que

apresentaram curva timpanométrica tipo A. Foram excluídos do GE indivíduos que apresentaram doenças associadas com repercussão otológica e os que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e do GC indivíduos com história prévia de otite média até a idade escolar, bem como a recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

No cálculo do tamanho da amostra, para um nível de significância de 5%, um poder de 90%, um tamanho de efeito de, no mínimo, 0,8 entre os grupos,³³ calculou-se um total mínimo de 68 pacientes, 34 em cada grupo. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 13.0.

Protocolo de exames. Inicialmente, o indivíduo foi submetido à avaliação otorrinolaringológica para inspeção do meato auditivo externo (MAE) com a finalidade de identificar presença de cerume ou outras alterações que impossibilitem a realização dos exames. Depois, há o encaminhamento para a fonoaudiologia: a avaliação audiológica consta de medidas de imitância acústica, audiometria tonal convencional e em frequências ultra-altas (UHF). As medidas de imitância acústica e audiometria vocal foram feitas pela examinadora responsável pelo projeto e por outra examinadora, supervisionada por ela. As avaliações de audiometria convencional e audiometria tonal em UHF foram realizadas pela examinadora responsável. Da avaliação imitanciométrica, utilizou-se apenas a curva timpanométrica para o critério de inclusão. A bateria de testes foi realizada em um único dia. Foi feito um levantamento dos prontuários no arquivo médico para identificação dos antibióticos mais usados, tanto na internação como no acompanhamento do ambulatório, independentemente dos ciclos ou tempo de administração dos mesmos. Essa verificação não foi feita com o intuito de relacionar diretamente os ototóxicos com perda auditiva. O prontuário eletrônico não foi pesquisado.

Frequências ultra-altas (9.000 Hz a 16.000 Hz). A pesquisa da audiometria tonal convencional (250 Hz a 8.000 Hz) e em UHF foi realizada no equipamento Unity PC, com fone HDA 200. A técnica utilizada foi descendente, com intervalos de 10 dB NA (nível de audição) até que o sujeito não respondesse mais ao som. A partir dessa intensidade, a técnica ascendente foi utilizada com intervalo de 5 dB NA até que o limiar mínimo fosse encontrado. Iniciou-se a audiometria pela frequência de 1000 Hz, a 20 dB NA. Quando não se obtinha resposta com o estímulo em 20 dB, o nível de intensidade era aumentado até ser encontrada a resposta. O procedimento para confirmação do limiar de audição era igual ao do método descendente. Os limiares na audiometria tonal por via aérea foram pesquisados de 1000 Hz a 16.000 Hz, depois confirmando 1000 Hz e testando 500 Hz e 250 Hz. A audiometria 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 então era confirmada com tom modulado (*warble tone*). A audiometria tonal por via óssea iniciava-se pela frequência de 500 Hz até 4000 Hz, utilizando tom modulado.

Como indicador de alteração auditiva na audiometria convencional para frequências de 250 Hz a 8.000 Hz, foi utilizada a classificação da *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment* (1959),³⁴ em que se considera perda auditiva os limiares maiores ou iguais a 25 dB em duas ou mais frequências independentemente da orelha. Esse marcador foi utilizado nos estudos de Piltcher *et al.*³⁵ e Piltcher *et al.*, 2003,²⁵ com pacientes portadores de Anemia Falciforme e FC no mesmo Serviço. Em relação às UHF (9.000 Hz a 16.000 Hz), como indicador de alteração auditiva, foi definido pela equipe que limiar maior que 25 dB, em pelo menos uma frequência, já seria considerado como alteração.

Considerações éticas. Este projeto foi autorizado pelos serviços respectivos e aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é

reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (GPPG do HCPA nº 06-161) e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institucional Review Board (IRB00000921).

RESULTADOS

A amostra foi compreendeu 69 indivíduos, sendo 35 (50,7%) do GE e 34 (49,3%) do GC. A média de idade de ambos os grupos foi de 12,6 (\pm 3,65) anos: sete anos de idade mínima e 20 anos de idade máxima.

Na **Tabela 1**, são apresentados os resultados da análise descritiva da variável idade e sexo para cada grupo, e idade do diagnóstico em meses para GE.

Não houve diferença estatisticamente significativa na variável idade e sexo entre o GE e o GC. Com isso, a amostra foi analisada sem referência a essas duas variáveis (**Tabela 1**). No GE, a idade do diagnóstico da FC foi, em mediana, 13 meses e variou de zero mês a 140 meses.

Na análise dos limiares auditivos entre orelha direita (OD) e orelha esquerda (OE), houve apenas duas diferenças estatisticamente significativas entre elas no GE nas frequências de 250 Hz e 16.000 Hz; nas demais e no GC não houve diferença estatisticamente significativa. As orelhas foram analisadas através de sua média em cada frequência.

Na **Tabela 2**, é apresentada a análise estatística para variáveis quantitativas não paramétricas, comparando os limiares auditivos na audiometria convencional, entre o GE e GC.

Houve diferença estatisticamente significativa nos limiares auditivos nas frequências de 2.000 Hz ($p= 0.049$) e 8.000 Hz ($p= 0,006$). Apesar de haver diferença significativa apenas nessas duas frequências, observa-se que o percentil 75 é sempre maior no GE, principalmente a partir de 6.000 Hz.

A **Tabela 3** refere-se aos resultados dos limiares auditivos em UHF entre os dois grupos pesquisados.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas UHF de 10.000 Hz ($p=0,004$) e 16.000 Hz ($p<0.001$) entre o GE e GC, e o GE apresentou maiores limiares auditivos nessa faixa de frequência. Apesar de não apresentar diferença estatística significativa nas demais frequências, também foram observados limiares auditivos maiores no GE.

Houve diferença entre as frequências convencionais (250 Hz a 8.000 Hz) tanto no GE ($p < 0,001$) quanto no GC ($p < 0,001$). No GE, as frequências de 6.000 e 8.000 Hz apresentaram os maiores limiares auditivos quando comparadas com as demais e a frequência de 1.000 Hz foi a que apresentou menor limiar auditivo. No GC, a frequência de 6.000 Hz apresentou o maior limiar auditivo quando comparado com as demais e a frequência de 1.000 Hz foi a que apresentou menor limiar auditivo.

Houve diferença entre as UHF (9.000 Hz a 16.000 Hz) tanto no GE ($p < 0,001$) quanto no GC ($p<0,001$). No GE, a frequência de 14.000 Hz foi a que apresentou menor limiar auditivo quando comparada com as frequências de 10.000 Hz a 12.500 Hz. No GC, as frequências de 9.000 Hz e 11.200 Hz apresentaram os maiores limiares auditivos quando comparados com as demais e a frequência de 16.000 Hz foi a que apresentou menor limiar auditivo, seguida pela frequência de 14.000 Hz.

No **Quadro 1**, apresentamos a comparação dos limiares auditivos absolutos entre as frequências convencionais, conforme a classificação da *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment* (1959),³⁴ e UHF, de acordo com o critério adotado neste estudo.

A **Figura 1** a seguir mostra a distribuição dos antibióticos administrados no tratamento dos 35 pacientes com FC. A tobramicina foi o fármaco mais utilizado em nossa população de estudo, administrado em 82,9 ,3% dos pacientes.

DISCUSSÃO

Para atender ao objetivo de avaliar e comparar as audiometrias convencionais e em frequências ultra-altas (UHF) entre pacientes com Fibrose Cística (FC) e normais, optou-se por analisar os resultados das audiometrias em termos das medianas dos limiares. A falta de definições quanto à normalidade de limiares em UHF permite trabalhar apenas com valores de médias e/ou medianas como uma opção possível; somente o acúmulo de informações sobre um novo tipo de avaliação em populações específicas (no caso FC) em comparação com controles normais permitirá análises baseadas em classificações com cunho clínico diretamente.

A audiometria tonal em UHF tem sido descrita como efetiva na avaliação de efeitos ototóxicos.^{30 -31, 36 -39} Muitos dos estudos encontrados pesquisaram apenas frequências até 8.000 Hz,^{12, 15, 17, 25} provavelmente porque os audiômetros com UHF não eram encontrados em qualquer hospital ou clínica devido ao custo elevado e porque sua aplicabilidade clínica não era ainda bem definida.⁴⁰⁻⁴¹ A Academia Americana de Pediatria⁴² recomenda que

pacientes com prejuízo renal ou auditivo preexistente, usando substâncias nefrotóxicas ou ototóxicas, devem ser monitorados. Esta avaliação seria uma forma mais precoce de identificar danos à cóclea causados pelos antibióticos potencialmente ototóxicos, ou seja, uma relação de causa e efeito e, a partir de então, a audição passaria a ser monitorada pela equipe médica.

A literatura refere dificuldades na comparação dos achados de diferentes estudos em decorrência de métodos e critérios não uniformes de avaliação dos limiares auditivos nas UHF. Como exemplos, a falta de consenso quanto à importância dos sons, a ausência de fidelidade nos padrões de calibração, a limitação dos audiômetros e fones de orelha, a variação da metodologia dos estudos e principalmente a falta de consenso na interpretação dos resultados. Resultados em nível de pressão sonora (NPS) não podem ser comparados com resultados em nível de audição (NA). A redução da acuidade auditiva detectada em NPS sugere diminuição da sensibilidade auditiva em função do aumento da frequência, acontece que a orelha humana necessita maior energia sonora para detectar sons de alta frequência, demonstrando um comportamento fisiológico da cóclea em resposta aos sons do teste.⁴³

Não encontramos na literatura uma classificação de grau de perda de audição que contemplasse os resultados da audiometria em UHF para uma avaliação transversal dos pacientes. Estudos nessas frequências referem-se aos limiares auditivos, suas médias ou medianas, mas não estabelecem uma classificação de normalidade a ser seguida.⁴³⁻⁵⁵

Por termos encontrado diferença estatisticamente significativa entre as orelhas em apenas duas (250 e 16.000 Hz) das frequências em toda a faixa estudada (14 frequências), no GE, estabelecemos nosso estudo como não havendo diferença estatisticamente significativa entre as orelhas. Por isso uma das análises considerou as orelhas através de sua média em cada frequência.

Os 34 indivíduos do GC apresentaram limiares auditivos de 250 Hz a 8.000 Hz dentro dos padrões de normalidade,^{43-50, 55} conforme o esperado. No GE, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os limiares auditivos na faixa de frequência de 250 Hz a 16.000 Hz, em concordância com Ramsey *et al.*, mas as frequências, em seu estudo, não foram informadas.²³

Sahyeb *et al.*⁴³ estabeleceram valores de média, desvio padrão e mediana e valores mínimos e máximos para as frequências de 9.000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 e 16.000 Hz, em dB NA. Estes autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as orelhas, assim como em nosso estudo, e também em concordância com os estudos de Frank e Dreisbach.^{37, 41}

Já, segundo Pedalini *et al.*,⁴⁷ não há dados na literatura estabelecendo padrão de normalidade para altas frequências. No seu estudo, com 158 indivíduos entre quatro e sessenta anos, avaliando frequências de 10.000, 12.500, 14.000 e 16.000 Hz, houve perda auditiva na 4ª década a partir de 16.000 Hz, na 5ª década a partir de 12.500 Hz e na 6ª década em todas as frequências, concluindo que a idade pode interferir nas respostas em altas frequências. Na faixa etária correspondente ao nosso estudo, também não foi encontrada alteração de limiares auditivos, bem como diferença significativa entre as orelhas. A calibração do equipamento para a avaliação respeitou o padrão ANSI 3.6 (1986), com fones Sennheiser HDA 200, especiais para medidas em UHF em dB NA, semelhante aos nossos padrões.

A diferença estatisticamente significativa encontrada entre limiares tonais, no GE, na frequência de 8.000 Hz, sugere uma tendência à redução (piora) dos limiares. As frequências de 6.000 Hz e 8.000 Hz apresentaram os maiores limiares. Em estudo de Vallejo *et al.*,⁵⁶ foi realizada a monitoração dos pacientes em uso de amicacina, encontrando diferença

significativa em 6.000 e 8.000 Hz. Os autores referiram que seus pacientes permaneceram assintomáticos e ressaltaram que é importante ter presente que o uso desses fármacos, mesmo por curto período de tempo, pode induzir ototoxicidade subclínica. Apesar de não haver valores de normalidade estabelecidos para UHF, é possível supor que esse aumento dos limiares decorra do uso de antibióticos ototóxicos, os quais já estariam atuando na membrana basilar, atingindo porções quase mediais da cóclea. Seria conveniente o acompanhamento desses pacientes monitorando-lhes a audição até mesmo para que se possa estabelecer se a alteração auditiva deve-se à ototoxicidade.

As diferenças significativas encontradas nos limiares auditivos em UHF, em 10.000 e 16.000 Hz, entre GE e GC, mostram a importância da monitoração dos pacientes submetidos aos tratamentos com fármacos potencialmente ototóxicos. Os percentis 75 maiores no GE e já levemente elevados a partir de 6.000 Hz reforçam a idéia de avaliação em UHF, como rotina nos casos acima especificados, podendo servir de alerta para controle desses pacientes na prevenção de perdas auditivas nessas frequências.

No GC, um paciente apresentou alteração em frequências ultra-altas: 14.000 Hz na OD e 16.000 Hz bilateralmente, o que pode ser atribuído ao fator idade, uma vez que há deterioração do sistema auditivo periférico após 14 anos.⁴⁸ A idade foi um fator favorável aos nossos pacientes tanto no GC quanto no GE, pois a média, no GC, foi de $12,2 \pm 4,01$ e, no GE, ficou em $13,1 \pm 3,27$.

Estudos de Sakamoto *et al.*⁵⁰ e Reis *et al.*⁵⁴ referem melhora dos limiares auditivos em 11.200 Hz, diferentes dos nossos achados, pois encontramos melhor sensibilidade auditiva nas frequências de 14.000 e 16.000 Hz.

Sahyeb *et al.*⁴³ relataram também melhora na sensibilidade auditiva nas frequências a partir de 9.000 Hz e relacionaram este fato à avaliação através de audiômetros calibrados em

NA. Os autores justificaram que os limiares elevados em estudos em NPS ocorrem porque o ouvido humano necessitaria de maior energia sonora para conseguir detectar sons de alta frequência, demonstrando o comportamento fisiológico da cóclea aos tons do teste.

Para as frequências convencionais, os resultados foram analisados do ponto de vista clínico, utilizando-se a classificação da *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment* (1959).³⁴ Esta classificação considera perda auditiva quando os limiares forem maiores ou iguais a 25 dB em 2 ou mais frequências, independentemente da orelha. Nas frequências ultra-altas nós aceitamos como alteradas qualquer frequência com limiar rebaixado a partir de 25 dB, mesmo que isolada. A justificativa para esta decisão foi baseada na tentativa de uma maior aproximação da prática do dia a dia assistencial, quando descrevemos para os pacientes que qualquer frequência com limiar maior que 25 dB poderia ser resultante de alguma alteração coclear. Essa forma de avaliar os achados também encontra importância no fato desses pacientes não apresentarem queixas auditivas espontâneas.

Em Piltcher *et al.*²⁵ houve perda de audição em 28,6 % de indivíduos expostos a agentes ototóxicos na faixa de frequências de 250 Hz a 8.000 Hz, as quais avaliam a porção medial do órgão espiral. Em nosso estudo, encontramos 8,6 % de alterações auditivas utilizando essa mesma classificação.

Na comparação entre limiares tonais na audiometria convencional (250 Hz a 8.000 Hz) entre GE e GC, ocorreu diferença estatisticamente significativa em 2.000 Hz, mas não a relacionamos com eventos causados por ototóxicos. Esse efeito poderia ter ocorrido em função do tamanho da amostra, visto que a significância estatística foi limítrofe ($p = 0,049$).

A diferença entre os limiares auditivos absolutos nas frequências convencionais e UHF mostra que a audiometria em UHF parece ser mais sensível na detecção de alterações

auditivas ainda não percebidas pelos pacientes; se a avaliação se restringisse somente a frequências convencionais, detectaríamos alteração em apenas um paciente, enquanto na avaliação em UHF, foram detectados nove pacientes com alteração somente nesta faixa de frequência em, pelo menos, uma das orelhas, no grupo com FC.

Limitações

Consideramos que nosso estudo apresentou algumas limitações.

Nossa amostra não foi dividida com relação à comparação entre os gêneros, devido ao reduzido número de pacientes. A associação da dosagem sérica dos fármacos com a perda auditiva não foi possível em função da demora no retorno dessa avaliação e por não ser o objetivo desse estudo. O ciclo de administração dos fármacos não nos pareceu relevante neste estudo, pois os pacientes são multimedicados há longo período, podendo isto ser causa de fator de confusão nesta primeira etapa do trabalho. Não consultamos o prontuário eletrônico. Nossos resultados não puderam ser comparados com dados de estudos de caso-controle com pacientes portadores de FC avaliados com UHF, pois não foram encontrados na literatura. Algumas análises estatísticas não apresentaram significância estatística, mas foram limítrofes ($p < 0,10$). Para essas análises, o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente e o poder pequeno. Desta forma, foi calculado o poder para as associações limítrofes. Para detectar uma diferença entre os grupos na frequência de 1.000 Hz, o poder seria de 50% com a amostra obtida, quando o necessário seria um total de 72 pacientes em cada grupo. Nas frequências de 9.000 Hz a 12.500 Hz, o poder seria de 63% com a amostra obtida, e seriam necessários 53 pacientes em cada grupo.

As dificuldades operacionais para a realização deste estudo foram, em primeiro lugar, com o equipamento para a realização da audiometria em frequências ultra-altas, pois, como referido na bibliografia, a calibração do audiômetro e dos fones HDA 200 na conversão de

NPS para NA foi um pouco difícil, sendo necessária calibração fisiológica cada vez que o mesmo retornava da assistência técnica. Outra dificuldade foi no recrutamento dos pacientes dos ambulatórios de FC, pois muitos vêm ao HCPA para as consultas de rotina e voltam para suas cidades de origem, não disponibilizando tempo para exames extras como a avaliação audiológica. Em função disso, muitos dos pacientes com FC eram avaliados quando estavam internados. Os indivíduos que formaram o grupo controle também foram difíceis de recrutar. Apesar de cartazes-convite colocados em pontos estratégicos do HCPA, quem não tem suspeita de perda de audição, raramente apresenta interesse em fazer exames audiológicos. Para tanto, sensibilizamos funcionários sobre a relevância do estudo para que seus filhos participassem da pesquisa.

CONCLUSÃO

O rebaixamento dos limiares a partir de 6.000 Hz, a diferença estatisticamente significativa em 8.000, 10.000 e 16.000 Hz entre GE e GC e o maior número de pacientes do GE com alteração apenas em UHF sugerem a avaliação nestas frequências como instrumento de diagnóstico e monitoração de alterações auditivas em pacientes em uso de fármacos potencialmente ototóxicos.

A audiometria em UHF parece identificar danos auditivos mais precocemente, ainda assintomáticos, no sistema auditivo no grupo com FC, podendo auxiliar as equipes assistenciais sobre o protocolo a ser utilizado após a avaliação auditiva.

REFERÊNCIAS

1. Cox CI. Infant assesment: developmental and age-related considerations. In: Jacobson JT, edited by. The auditory braistem response. San Diego, California: College-Hill Press; 1985: p. 297-316.
2. Castro Jr NP, Figueiredo MS. Audiometria Eletrofisiológica. In: Lopes Filho O. Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1997: p. 201-19.
3. Silman S, Silverman CA. Auditory Diagnosis - principles and applications. London: Singular Publishing Group; 1997: p. 249-92.
4. Hood LJ. Clinical application of the auditory braistem response. San Diego, London. Singular publishing group, Inc; 1998: p. 12-142.
5. Figueiredo MS, Castro Junior NP. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). In: Figueiredo MS. Emissões otoacústicas e BERA. São José dos Campos, São Paulo. Pulso Editorial; 2003: p. 85-97.
6. Schochat E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: Ferreira LP org. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo, SP. Roca; 2004: p. 656-68.
7. Zemlin WR. Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2000: p. 432-529.
8. Caldas Neto S. Anatomofisiologia da Orelha. In: Menezes PL, Neto SC, Motta MA. Biofísica da audição. São Paulo: Lovise; 2005: p. 85-104.
9. Carvallo RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiars auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. Acta ORL Técnicas em Otorrinolaringologia 2007; 25 (1): 62-6.
10. Dominguez-Ortega JD, Manteiga E, Schilling CA, Juretzcke MA. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. J Investig Allergol Clin Immunol 2007; 17 (1):59-61.

11. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Antibióticos antipseudomona nebulizados para la enfermedad fibroquística (Cochrane review). In: The Cochrane Lybrary, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
12. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003; 63 (22):2501-20.
13. Sermet-Gaudelus I, Le Cocguic Y, Ferroni A. Clairicia M, Barthe J, Delaunay JP, Brousse V, Lenoir G. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatric Drugs* 2002; 4 (7): 455-67.
14. Moss RB. Long term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121 (1): 55-63.
15. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrel CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (9): 1185-1191.
16. Hinojosa R, Nelson EG, Lerner SA, Redleaf I, Schramm DR. Aminoglycoside ototoxicity: A Human temporal bone study. *Laryngoscope* 2001; 111 (10): 1797-1805.
17. 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.
18. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 122 (1): 219-26.
19. Govaerts PJ, Claes J, van de Heyning PH, Jorens PG, Marques J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52 (3): 227-51.
20. Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32 (4): 314-27.
21. Patatanian L. Inhaled tobramycin-associated hearing loss in an adolescent with renal failure. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (3): 276-8.

22. Ahya VN, Doyle AM, Mendez JD, Lipson DA, Christie JD, Blumberg EA, *et al.* Renal and vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24 (7): 932-5.
23. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, *et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 23-30.
24. Fausti AS, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High - frequency audiometry monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994; 15 (3): 232- 9.
25. Piltcher OB, Teixeira VN, Oliveira MW. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 (9): 939-41.
26. Mulrennan AS, Helm J, Bright Thomas R, Dodd M, Jones A, Webb K. Aminoglycoside ototoxicity susceptibility in cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64 (3): 271-2.
27. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72 (6): 36 -44.
28. 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. *Hearing Research* 2006; 212 (1-2): 90-8.
29. Dishtchekian A, Iorio MCM, Petrilli AS, Paiva ER, Azevedo MF. Monitorização auditiva na ototoxicidade. In: Barros APB, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA. *Fonoaudiologia em Cancerologia*, São Paulo: Fundação Oncocentro, 2000: p. 260-9.
30. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45 (9): 2502-9.
31. Correa Pombo B, Martin Martin C. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2001; 28 (2): 175-84.
32. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryng* 1970; 92: 311.

33. Carvalho M. Limiares auditivos tonais em altas frequências e emissões otoacústicas em portadores de desordem pigmentar do tipo vitiligo. São Paulo, FMUSP, 2004. 114 p. [Dissertação – Mestrado - Fisiopatologia Experimental - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
34. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1959; 63: 236-238.
35. Piltcher O, Cigana L, Friedrich J, Ribeiro FA, da Costa SS. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. *Am J Otolaryngol* 2000; 21 (2): 75-9.
36. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone Fº V. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (5): 608-14.
37. Frank T. High-frequency (8 to 16 KHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a Sennheiser HAD 200 earphone. *Ear & Hearing* 2001; 22 (2): 161-8.
38. Tan K, Mulheran M, Knox AJ, Smith AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (6): 819-23.
39. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan K, Lewis S, Stableforth D, Knox, Smith A. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50 (7): 2293-9.
40. Schmuziger N, Probst R, Smurzynski. Test-retest reliability of pure-tone thresholds from 0.5 to 16 kHz using Sennheiser HDA 200 and etymotic research ER-2 earphones. *Ear & Hearing* 2004; 25 (2): 127-32.
41. Dreisbach LE, Torre P, Kramer SJ, Kopke R, Jackson R, Balough B. Influence of ultrahigh-frequency hearing thresholds on distortion-product otoacoustic emission levels at conventional frequencies. *J Am Acad Audiol* 2008; 19 (4): 325-36.
42. Prober G, Walson PD, Jones J. American Academy of Pediatrics Committee on Infections Diseases Technical Report: precautions regarding the use aerolized antibiotics. *Pediatrics* 2000; 106 (6): e89.
43. Sahyeb DR, Costa Filho AO, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiológicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69 (1): 93-9.

44. 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 anos sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (2): 215-25.
45. Martinho T, Zeigelboim BS, Marques JM. Perfil audiológico nas altas frequências em indivíduos de 30 a 40 anos com audição normal. *Arquivos de Otorrinolaringologia* 2005; 9 (1): 18-25.
46. Azevedo LL, Iorio MCM. Estudo dos limiares de audibilidade nas altas frequências em indivíduos de 12 a 15 anos com audição normal. *Acta Awho* 1999; 18 (2): 78-85.
47. Pedalini MEB, Sanchez TG, Antonio AD, Antonio WD, 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.
48. Retamal MCR, Marochi R, Zeigelboim BS, Marques JM. Estudo dos limiares de audibilidade nas altas frequências em indivíduos normo-ouvintes de 12 a 19 anos. *Distúrbios da Comunicação* 2004; 16 (1): 35-42.
49. Buren M, Solem BS, Laukli E. Treshold of hearing (0.125-20 KHz) in children and youngsters. *Br J Audiol* 1992; 26 (1): 23-31.
50. Sakamoto M, Sugasawa M, Kaga K, Kamio T. Average thresholds in the 8 to 20 KHz range as a function of age. *Scand. Audio.* 1998; 27 (3): 189-92.
51. Beltrami CHB. Dos limiares de audibilidade nas frequências de 250 a 18.000 Hz em indivíduos expostos a ruído ocupacional. São Paulo, EPM, 1999. 152 p [Tese-Doutorado-Distúrbios da Comunicação Humana- Escola Paulista de Medicina].
52. Frank T, Dreisbach LE. Repeatibility of high-frequency tresholds. *Ear Hear* 1991; 12 (4): 294-5.
53. Fernandes JB, Mota HB. Estudo dos limiares de audibilidade nas altas frequências em trabalhadores expostos a ruído e solvente. *Pró - Fono* 2001; 13 (1): 1-8.
54. Reis HG, Tschiedel B, Broto JP. Limiares audiométricos de altas frequências em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente. *Scientia Medica*, Porto Alegre: PUCRS, 2006; 16 (1): 16-22.

55. Silva IMC, Feitosa MAG. Audiometria de alta frequência em adultos jovens e mais velhos quando a audiometria convencional é normal. Rev Bras Otorrinolaringol 2006; 72 (5): 665-72.

56. Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC, *et al.* Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. Rev Bras Otorrinolaringol 2001; 67 (6): 845-51.

TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Características	GE (n=35)	GC (n=34)	P
Idade (anos) – Média ± DP	13,1 ± 3,27	12,2 ± 4,01	0,337*
Sexo – n(%)			
Masculino	21 (60,0)	13 (38,2)	0,117**
Feminino	14 (40,0)	21 (61,8)	
Idade do diagnóstico (meses) – Mediana (P25 – P75)	13 (5 – 43)	-	-

DP, desvio padrão; P25, percentil 25; P75 percentil

* teste t-Student; ** teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 2 – Comparação dos limiares tonais em dB NA para as frequências de 250 Hz a 8.000 Hz entre GE e GC

Limiares Tonais		Mediana	P25 – P75	P*
250 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 7,5	0,163
	Controles	5,0	0,0 – 5,0	
500 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 10,0	0,134
	Controles	5,0	2,5 – 7,5	
1000 Hz	Estudos	2,5	0,0 – 5,0	0,097
	Controles	1,3	0,0 – 2,5	
2000 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 7,5	0,049
	Controles	2,5	0,0 – 5,0	
3000 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 7,5	0,456
	Controles	5,0	2,5 – 5,0	
4000 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 7,5	0,558
	Controles	5,0	2,5 – 7,5	
6000 Hz	Estudos	7,5	5,0 – 12,5	0,679
	Controles	7,5	5,0 – 10,0	
8000 Hz	Estudos	7,5	5,0 – 15,0	0,006
	Controles	5,0	2,5 – 7,5	

Hz, Hertz; P25, percentil 25; P75 percentil

* teste de Mann-Whitney

Tabela 3 – Comparação dos limiares tonais em dB NA para as frequências de 9.000 Hz a 16.000 Hz entre GE e GC

Limiares Tonais		Mediana	P25 – P75	P*
9000 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 15,0	0,074
	Controles	5,0	2,5 – 7,5	
10000 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 10,0	0,004
	Controles	2,5	0,0 – 5,6	
11200 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 12,5	0,384
	Controles	5,0	2,5 – 7,5	
12500 Hz	Estudos	5,0	2,5 – 10,0	0,078
	Controles	2,5	0,0 – 5,0	
14000 Hz	Estudos	2,5	0,0 – 10,0	0,179
	Controles	0,0	0,0 – 2,5	
16000 Hz	Estudos	2,5	0,0 - 12,5	<0,001
	Controles	0,0	0,0 – 0,0	

Hz,Hertz; P25, percentil 25; P75 percentil

* teste de Mann-Whitney

ILUSTRAÇÕES

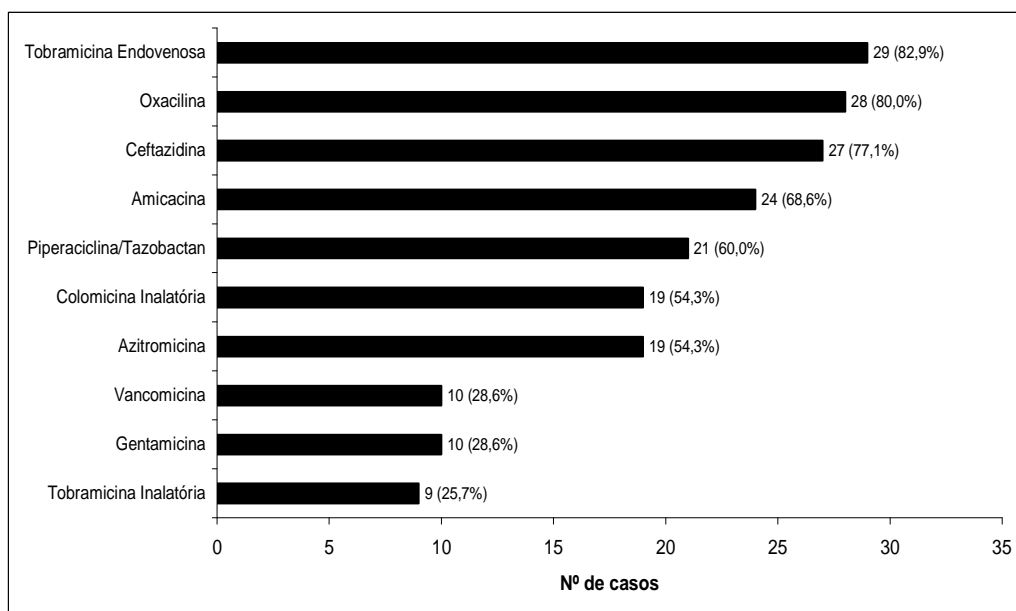


Figura 1. Antibióticos mais utilizados nos pacientes do GE

Dos 35 pacientes do GE:

- vinte e quatro (68,6%) não apresentaram nenhuma alteração auditiva;
- seis (17,1%) apresentaram alteração somente em UHF bilateralmente;
- dois (5,7%) apresentaram alteração em UHF unilateralmente;
- um (2,9%) apresentou alteração em UHF bilateralmente e uma orelha também com alteração em convencionais;
- um (2,9%) apresentou alteração em convencionais e UHF bilateralmente;
- um (2,9%) apresentou alteração somente em frequências convencionais unilateralmente.

Dos 34 pacientes do GC:

- trinta e três (97,1%) não apresentaram nenhuma alteração auditiva;
- um (2,9%) apresentou alteração auditiva apenas em UHF.

Quadro 1. Comparação dos limiares auditivos absolutos entre as frequências convencionais e UHF

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Ultra-high frequencies audiometric assessment for early detection of hearing impairment in asymptomatic patients with cystic fibrosis

Running head: ultra-high frequencies audiometry in cystic fibrosis

Authors. Weigert LL, ¹ Piltcher OB, ² Procianoy EFA, ³ Buss CH, ⁴ Rocha VO, ⁵ Menna-Barreto SS, ⁶.

Credits.

Work carried out in the ORL services, Pneumology and Pediatric of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

1. Audiologist, Otorhinolaryngology Service, HCPA
2. Otorhinolaryngologist Physician, Otorhinolaryngology Service, HCPA.
3. Physician from the Pediatric Pneumology Department, Pediatric Service, HCPA.
4. Audiologist, Adjunct Professor, Audiology Department Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).
5. Audiologist.
6. Head Professor, Internal Medicine Department, College of Medicine, UFRGS.

Address of the AA in charge. lweigert@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Assess the hearing thresholds through ultra-high frequency (UHF) audiometry for early detection of asymptomatic hearing alterations among patients with Cystic Fibrosis (CF). **Material and methods:** Sixty nine subjects having a mean age from 7 to 20 years, where 35 belong to the group study SG -diagnosed with CF and 34 to the control group CG – not diagnosed with CF - participated in a cross – sectional, case-control type study. Conventional tonal audiometric (250 Hz to 8.000 Hz) and ultra-high frequency audiometric (9.000 Hz a 16.000 Hz) tests were conducted, comparing the hearing thresholds between GS and CC. **Results:** Sixty nine subjects having a mean age of 12,6 (\pm 3,65) were evaluated. The variable age and sex between GS and CG and the hearing assessment between the intra-group ears presented no statistically significant difference. There was statistically significant difference in the hearing threshold in the 2.000 Hz ($p = 0,049$) and 8.000 Hz ($p = 0,006$) frequencies and in the ultra-high frequencies of 10.000 Hz ($p = 0,004$) and 16.000 Hz ($p < 0,001$) between GS and CG. **Conclusion:** The lowering of the thresholds from 6.000 Hz on, the statistically significant difference in 8.000, 10.000 and 16.000 Hz between GS and CG and the greater number of patients of GS presenting alterations in UHF only, suggest that the evaluation of these frequencies as a diagnostic and monitoring instrument of hearing alterations in patients undertaking treatment with potentially ototoxic drugs. The audiometry in UHF appears to early identify hearing damage in the hearing system of the group diagnosed with CF but still asymptomatic.

Key words: hearing loss – mucoviscidosis – aminoglycoside - ototoxicity

INTRODUCTION

The ear is capable of reacting to an infinite number of frequencies, considering that the hearing range is placed approximately between 15 Hz and 20.000 Hz. Likewise, it realizes different levels of sonorous intensity, being able to detect more than 250 different levels of intensity. ¹

The auditory system is subdivided into auditory device and vestibular device, ² being subject to injuries that can result in hearing losses that vary from light to total. The alterations can be subclinical, that is, asymptomatic for the patient. Due to this, it becomes necessary the audiological assessment in the individuals exposed to some kind of auditory risk, such as potentially ototoxic drugs; in consequence of otitis media; monitoring in patients with renal insufficiency, individuals exposed to the noise; presbycusis; family members of patients who have genetic illnesses; assessment of the disturbance of auditory processing; ³ evaluation of patients with humming.

In the treatment of the patients with Cystic Fibrosis, (CF) there are many ototoxic drugs that are widely administered. ⁴⁻²⁰

With the objective of detecting neurosensorial hearing losses (NS) even earlier, that is, pre-symptomatic, which can be related to ototoxicity. ^{18, 21-25} there has been carried out audiometric exams evaluating ultra-high frequencies, mentioned in international literature as a sensitive procedure in the early detection of hearing alterations caused by ototoxic drugs, which are not researched in the conventional audiometry from 250 Hz to 8.000 Hz.

MATERIAL AND METHOD

Patient Population

We included 69 subjects from 7 to 20 years old, 35 from the group under study (GS) and 34 from the control group (CG). GS was made up by children and teenagers from CF adult and pediatric ambulatory of HCPA, with diagnosis confirmed of CF, with ages between 7 and 20 years old, with tympanometry curve type A, ²⁶ compatible with media ear without otology alterations.in the months of January until December of 2008. The CG, by children and teenagers from the ambulatory of Otorhinolaryngology of the HCPA, interns and employees' children from the HCPA and students from the State School of Elementary Education, in the months of September of 2008 until January of 2009. The CG was made up by subjects with age between 7 and 20 years old, without otology and audiology complaints, which presented tympanometry curve type A. GS subjects who had illnesses connected to otology repercussion were excluded and the ones who refused to sign the term of free and clarified consent and from the CG subjects with previous history of otitis media in the 1st infancy were also excluded, as well as the ones who refused to sign the term of free and clarified consent.

Delineation. Prospective cross study of the case- control type.

Audiological assessment

Conventional tonal audiometry (250 to 8.000 Hz) and in UHF (9.000 to 16.000 HZ) was carried out, in Unity PC, with HDA 200 phone using descending technique, comparing

hearing thresholds between GS and CG. From the imitanciometry testing, only the tympanometry curve was used for the inclusion criterion.

The audiometry was carried out, initially, with pure tone. After the attainment of the thresholds in all the frequencies, the phones were removed and replaced with the help of the patient. The audiometry then was confirmed with warble tone. In the tonal audiometry via osseous way the modulated tone was used.

As an indicator of hearing alteration in the conventional audiometry for frequencies from 250 Hz to 8.000 Hz, the classification of the *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide will be the evaluation of hearing impairment (1959)* was used,²⁷ which considers hearing loss the thresholds higher or equal to 25 dB in two or more frequencies independently on the ear. This marker was used in the studies of Piltcher et al.²⁸ and Piltcher et al., 2003,¹⁹ with patients with sickle cell disease and CF in the same Service. In relation to UHF (9.000 Hz to 16.000 Hz), as indicator of hearing alteration, it was defined by the team that threshold higher than 25 dB, in at least one frequency, it would already be considered an alteration.

Statistical Analysis

In the calculation of the size of the sample, to a level of significance of 5%, a power of 90%, an effect size of at least 0,8 between the groups,²⁹ a minimum total of 68 patients was calculated, 34 in each group. The adopted level of significance was of 5% and the analyses had been carried out in the SPSS program (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 13.0. The quantitative variable were described through average and shunting line standard (symmetrical distribution) or medium and interquartilic range (anti-symmetrical distribution), depending on the distribution of the data.

The qualitative variables were described through absolute and relative frequencies. In order to compare the groups, the t-student tests (symmetrical distribution) or Mann-Whitney (anti-symmetrical distribution) tests were applied. For the comparison of the auditory thresholds between the right and left ears in each group, the Wilcoxon test was applied. In order to compare the conventional frequencies (250 Hz - 8,000 Hz) and ultra-high (9,000 Hz - 16,000 Hz) between themselves in each group, the Friedman test was used. In order to complement this analysis, the Wilcoxon test was applied. The association between the categorical variable was carried out through the Pearson's χ^2 (qui- square) test. The adopted level of significance was of 5% and the analyses were carried out in SPSS program (Statistical Package will be the Social Sciences) version 13.0.

This project was authorized by the respective services and approved by the Scientific Commission and the Commission of Research and Ethics in Health, which is recognized by the National Commission of Ethics in Research (CONEP) /MS as Committee of Ethics in Research of the HCPA (GPPG of the HCPA n° 06-161) and by the Office For Human Research Protections (OHRP) /USDHHS, as Institutional Review Board (IRB00000921).

RESULTS

The sample was constituted by 69 individuals, being 35 (50.7%) of the group under study (GS) and 34 (49.3%) controls (CG). The average age of both groups was of 12,6 ($\pm 3,65$) years old: 7 years old the minimum age, 20 years old the maximum age.

Table 1 presents the results of the descriptive analysis of the age and sex variables for each group and the age of the diagnosis in months for GS.

There was no statistically significant difference in the age and sex variables between GS and the CC. Therefore, the sample was analyzed without reference to these two variables (**Table 1**). In GS, the age of the diagnosis of the CF was, on average, 13 months and varied from zero to 140 months.

The ears were analyzed through their average in each frequency, by absence of statistically significant difference between them.

Table 2, presents the statistical analysis for quantitative variables not parametric, comparing the auditory thresholds in the conventional audiometry between GS and CG.

There was statistically significant difference in the auditory thresholds in the 2.000 Hz ($p= 0,049$) and 8,000 Hz ($p= 0,006$) frequencies. Although there was significant difference only in these two frequencies, it is noticed that the percentile 75 is always higher in GS, mainly from 6.000 Hz on.

Table 3 refers the results of the auditory thresholds in UHF between the two researched groups.

Statistically significant difference in UHF of 10.000Hz ($p=0,004$) and 16,000 Hz ($p<0.001$) was found between GS and CG, and GS presented greater auditory thresholds in this band of frequency. Although there was no statistically significant difference in the remaining frequencies, it was also observed higher auditory thresholds in GS.

There was difference between conventional frequencies (250 Hz to 8,000 Hz) not only in GS ($p < 0.001$) but also in the CG ($p < 0.001$). In GS, the frequencies of 6.000 and 8.000Hz presented the highest auditory thresholds when compared with the remaining ones and the 1.000Hz frequency was the one that presented the lowest auditory threshold. In the CG, the 6.000 Hz frequency presented the highest auditory threshold when compared with the

remaining ones and the 1.000 Hz frequency was the one that presented the lowest auditory threshold.

There was difference between the UHF (9,000 Hz to 16,000 Hz) not only in GS ($p < 0.001$) but also in the CG ($p < 0,001$). In GS, the 14.000 Hz frequency was the one that presented the lowest auditory threshold when compared to 10.000 to 12,500 Hz frequencies. In the CG, the 9.000 Hz and 11,200 Hz frequencies presented the highest auditory thresholds when compared with the remaining ones and the 16.000 Hz frequency was the one that presented the lowest auditory threshold, followed by the 14.000 Hz frequency.

In the picture, we present a comparison of absolute auditory thresholds between the conventional frequencies, according to the classification of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide will be the evaluation of hearing impairment (1959),²⁷ and UHF, in accordance with the criterion adopted in this study.

DISCUSSION

The tonal audiometry in UHF has been described as effective in the assessment of ototoxic effects.^{24-25, 30-33} Many of the studies found, researched only frequencies up to 8.000 Hz,^{6, 9, 11, 19} probably because the audiometers with UHF were not found in any hospital or clinic due to the high cost and because its clinical applicability was not still well defined.^{34, 35} The American Academy of Pediatrics³⁶ recommends that patients with preexisting renal or auditory damage, using nephrotoxic or ototoxic substances, must be monitored. This evaluation would be an early way to identify damages to the cochlea caused by potentially

ototoxic antibiotics, that is, a relation of cause and effect and, from that time on, the hearing would start to be monitored by the medical team.

Literature refers to difficulties in the comparison of the findings of different studies in result of uneven assessment methods and criteria of the hearing thresholds in the UHF.³⁷

We have not found a classification of degree of hearing loss in the literature which contemplates the audiometry results in UHF for a cross evaluation of the patients. Studies in these frequencies refer to the hearing thresholds, their media or medium, but they do not establish a classification of normality to be followed.³⁷⁻⁴⁹

The 34 individuals of the CG presented auditory thresholds from 250Hz to 8,000Hz inside the standards of normality,^{37-44, 49} according to what is expected. In GS, there were no statistically significant differences between the hearing thresholds in the range of frequency of 250 Hz to 16,000 Hz, in accordance with Ramsey et al.¹⁷.

Sahyeb et al.³⁷ established values of average, shunting line standard and medium and minimum and maximum values for the frequencies of 9,000, 10,000, 11,200, 12,500, 14,000 and 16,000 Hz, in dB NA. These authors have not found statistically significant difference between the ears, as well as in our study, and also in accordance with the studies of Frank and Dreisbach.^{31, 35}

Yet, according to Pedalini et al.,⁴¹ there are no data in the literature establishing standard of normality for high frequencies. In his study, with 158 subjects between four and sixty years old, assessing frequencies of 10,000, 12,500, 14,000 and 16,000 Hz, there were hearing losses in the 4th. decade from 16,000 Hz on, in the 5th. decade from 12,500 Hz on and in the 6th. decade in all the frequencies, concluding that the age can interfere with the answers in high frequencies. In the corresponding age range in our study, neither an alteration of

hearing thresholds was found, nor a significant difference between the ears. The calibration of the equipment for the evaluation observed the standard ANSI 3, 6 (1986), with Sennheiser HDA 200 phones, specially used for measuring UHF in dB HL, similar to our standards.

The statistically significant difference found between tone thresholds, in GS, at 8.000 Hz frequency, suggests a trend towards the reduction of the thresholds. The 6.000 Hz and 8,000 Hz frequencies presented the highest thresholds. In study of Vallejo et al.,⁵⁰ it was carried out the monitoring of the patients taking amikacin, having found significant difference in 6.000 and 8.000 Hz. The authors reported that their patients remained asymptomatic and highlighted that it is important to stand out that the use of these drugs, even for a short period of time, may induce to subclinical ototoxicity. Although there are no established values of normality for UHF, it is possible to assume that this increase of the threshold originate from the use of ototoxic antibiotics which were already acting in the fundamental membrane, reaching medial areas of the cochlea. The follow up of these patients would be convenient so that their hearing is monitored in order to establish if the auditory alteration is caused by ototoxicity.

The significant differences found in the auditory thresholds in UHF, in 10.000 and 16.000 Hz, between GS and CG, show the importance of the monitoring of the patients undergoing treatments with potentially ototoxic drugs. The percentiles 75 higher in GS and yet slightly raised from 6.000 Hz on, strengthen the idea of evaluation in UHF, as routine in the cases above specified, working as an alert for patient control in order to prevent auditory losses in these frequencies.

The age was a favorable factor for our patients both in CG and in GS, since the average, in the CG, was of $12, 2 \pm 4.01$ and in GS, it remained at $13, 1 \pm 3, 27$.

Studies carried out by Sakamoto et al.⁴⁴ and Reis et al.⁴⁸ refer to an improvement of the hearing thresholds in 11.200 Hz, different from our findings, which found auditory sensitivity in the frequencies of 16.000 and 14.000Hz.

Sahyeb et al.³⁷ also reported that there was an improvement in auditory sensitivity in the frequencies from 9.000 Hz on, and they related this fact to the assessment through audiometers calibrated in NA. The authors stated that the high thresholds in studies in NPS occur because the human ear would need higher sonorous energy in order to detect sounds of high frequency, demonstrating the physiological behavior of the cochlea in relation to the tones of the test.

Our results have been analyzed from the clinical point of view, using the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide will be the evaluation of hearing impairment (1959)²⁷ classification, for the conventional frequencies. We followed the same criterion so that it would be possible to compare our studies with Piltcher's et al.,¹⁹ in patients with CF because both were carried out in the same institution. For UHF, we accepted as an alteration any frequency higher than 25 dB, for a higher approach to the assistance practice. This way of evaluating the findings is also important to consider the fact that these patients did not report spontaneous auditory complaints.

In Piltcher et al.¹⁹ there was hearing loss in 28, 6% of subjects exposed to ototoxic agents in the frequency range from 250 Hz to 8,000 Hz, which evaluate the medial portion of the spiral organ. In our study, we found 8.6% of auditory alterations using this same classification.

In the comparison between tone thresholds in the conventional audiometry (250 Hz to 8,000 Hz) between GS and CG, there was statistically significant difference in 2000 HZ, but

we did not relate with events caused by ototoxic drugs. This effect could have occurred due to the size of the sample, significance statistics was bordering ($p = 0,049$).

The difference between the absolute conventional hearing thresholds frequencies and UHF shows that the audiometry in UHF is more sensitive at detecting hearing alterations which are not realized by the patients; if the assessment was limited strictly to conventional frequencies, we would therefore detect alteration in one patient, while in the UHF assessment we were able to detect nine patients with alterations only on this frequency range in at least, one ear.

CONCLUSION

The lowering of the thresholds from 6.000 Hz on, the statistically significant difference in 8.000, 10.000 and 16.000 Hz between GS and CG and the greater number of patients of GS presenting alterations in UHF only, suggest that the evaluation of these frequencies as a diagnostic and monitoring instrument of hearing alterations in patients undertaking treatment with potentially ototoxic drugs. The audiometry in UHF appears to early identify hearing damage in the hearing system of the group diagnosed with CF but still asymptomatic.

REFERENCES

1. Zemlin WR. Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2000: p. 432-529.
2. Caldas Neto S. Anatomofisiologia da Orelha. In: Menezes PL, Neto SC, Motta MA. Biofísica da audição. São Paulo: Lovise; 2005: p. 85-104.
3. Carvalho RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiars auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta ORL Técnicas em Otorrinolaringologia* 2007; 25 (1): 62- 6.
4. Dominguez-Ortega JD, Manteiga E, Schilling CA, Juretzcke MA. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 (1): 59- 61.
5. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Antibióticos antipseudomona nebulizados para la enfermedad fibroquística (Cochrane review). In: *The Cochrane Lybrary*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
6. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003; 63 (22): 2501-20.
7. Sermet-Gaudelus I, Le Cocguic Y, Ferroni A, Clairicia M, Barthe J, Delaunay JP, Brousse V, Lenoir G. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatric Drugs* 2002; 4 (7): 455-67.
8. Moss RB. Long term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121 (1): 55-63.
9. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrel CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (9): 1185- 1191.
10. Hinojosa R, Nelson EG, Lerner SA, Redleaf I, Schramm DR. Aminoglycoside ototoxicity: A Human temporal bone study. *Laryngoscope* 2001; 111 (10): 1797-1805.

11. 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.
12. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 122 (1): 219- 26.
13. Govaerts PJ, Claes J, van de Heyning PH, Jorens PG, Marques J, De Broe ME. Aminoglycoside- induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52 (3): 227-51.
14. Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32 (4): 314-27.
15. Patatanian L. Inhaled tobramycin- associated hearing loss in an adolescent with renal failure. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(3): 276-8
16. Ahya VN, Doyle AM, Mendez JD, Lipson DA, Christie JD, Blumberg EA, et al. Renal and vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24 (7): 932- 5.
17. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 23-30.
18. Fausti AS, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High - frequency audiometry monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994; 15 (3): 232- 9.
19. Piltcher OB, Teixeira VN, Oliveira MW. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 (9): 939- 41.
20. Mulrennan AS, Helm J, Bright Thomas R, Dodd M, Jones A, Webb K. Aminoglycoside ototoxicity susceptibility in cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64 (3): 271-2.
21. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72 (6): 36- 44.

22. 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. *Hearing Research* 2006; 212 (1-2): 90-8.
23. Dishtchekenian A, Iorio MCM, Petrilli AS, Paiva ER, Azevedo MF. Monitorização auditiva na ototoxicidade. In: Barros APB, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA. *Fonoaudiologia em Cancerologia*, São Paulo: Fundação Oncocentro, 2000: p. 260- 9.
24. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high- dose aminoglycoside therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45 (9): 2502- 9.
25. Correa Pombo B, Martin Martin C. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. *An Otorrinolaringol Ibera Am* 2001; 28 (2): 175- 84.
26. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryng* 1970; p. 92-311.
27. American Academy of Ophtalmology and Otolaryngology Committee on Conservation of Hearing: Guide for the evaluation of hearing impairment. *Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol* 1959; 63: 236-238.
28. Piltcher O, Cigana L, Friedrich J, Ribeiro FA, da Costa SS. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. *Am J Otolaryngol* 2000; 21 (2): 75-9.
29. Carvalho M. Limiares auditivos tonais em altas frequências e emissões otoacústicas em portadores de desordem pigmentar do tipo vitiligo. São Paulo, FMUSP, 2004. 114 p. [Dissertação – Mestrado - Fisiopatologia Experimental - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]. [Tone hearing thresholds at high-frequencies and otoacoustic emissions in patients with pigment disorder of the type vitiligo. São Paulo, FMUSP, 2004. 114 p. Dissertation - Master´s Degree - Fisiopatologia Experimental - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]
30. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone Fº V. High frequency thresholds in adults with no auditory complaints the prevalence of hearing loss in children and adolescents with câncer . *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (5): 608-14.
31. Frank T. High-frequency (8 to 16 KHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a Sennheiser HAD 200 earphone. *Ear & Hearing* 2001; 22 (2): 161- 8.

32. Tan K, Mulheran M, Knox AJ, Smith AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (6): 819- 23.
33. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan K, Lewis S, Stableforth D, Knox, Smith A. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50 (7): 2293- 9.
34. Schmuziger N, Probst R, Smurzynski J. Test- retest reliability of pure-tone thresholds from 0.5 to 16 kHz using Sennheiser HDA 200 and etymotic research ER-2 earphones. *Ear & Hearing* 2004; 25 (2): 127- 32.
35. Dreisbach LE, Torre P, Kramer SJ, Kopke R, Jackson R, Balough B. Influence of ultrahigh-frequency hearing thresholds on distortion-product otoacoustic emission levels at conventional frequencies. *J Am Acad Audiol* 2008; 19 (4): 325- 36.
36. Prober G, Walson PD, Jones J. American Academy of Pediatrics Committee on Infections Diseases Technical Report: precautions regarding the use aerolized antibiotics. *Pediatrics* 2000; 106 (6): e 89.
37. Sahyeb DR, Costa Filho AO, Alvarenga KF. High frequency audiometry study with normal audiological subjects. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69 (1): 93-9.
38. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, Santos GA, Garcia TR. Analysis of high frequency auditory thresholds in individuals aged between 18 and 29 years with no otological complaints. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (2): 215- 25.
39. Martinho T, Zeigelboim BS, Marques JM. Audiologic Profile at the High Frequencies in Individuals Between 30 to 40 Years with Normal Hearing. *Arquivos de Otorrinolaringologia* 2005; 9 (1): 18- 25.
40. Azevedo LL, Iorio MCM. Study of high-frequency thresholds in normal hearing people between 12 and 15 years old. *Acta Awho* 1999; 18 (2): 78-85.
41. Pedalini MEB, Sanchez TG, Antonio AD, Antonio WD, Balbani A, Hachiya A, Liberman S, Bento RF. Threshold measure at extended high frequency audiometry in normal listeners from 4 to 60 years old. *Pró-Fono* 2000; 12 (2): 17-20.

42. Retamal MCR, Marochi R, Zeigelboim BS, Marques JM. High frequency auditory threshold study in normal individuals from 12 to 19 years old. *Distúrbios da Comunicação* 2004; 16 (1): 35-42.
43. Buren M, Solem BS, Laukli E. Treshold of hearing (0.125-20 KHz) in children and youngsters. *Br J Audiol* 1992; 26 (1): 23- 31.
- 44 Sakamoto M, Sugasawa M, Kaga K, Kamio T. Average thresholds in the 8 to 20 KHz range as a function of age. *Scand. Audio.*1998; 27 (3): 189- 92.
45. Beltrami CHB. Dos limiares de audibilidade nas frequências de 250 a 18.000 Hz em indivíduos expostos a ruído ocupacional. São Paulo, EPM, 1999. 152 p [Tese-Doutorado-Distúrbios da Comunicação Humana-Escola Paulista de Medicina].
46. Frank T, Dreisbach LE. Repeatability of high-frequency tresholds. *Ear Hear* 1991; 12 (4): 294-5.
47. Fernandes JB, Mota HB. Study of the hearing threshold levels in high frequencies of workers who are exposed to solvent and noises. *Pró - Fono* 2001; 13 (1): 1-8.
48. Reis HG, Tschiedel B, Broto JP. High frequency threshold in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS*, 2006; 16 (1): 16-22.
49. Silva IMC, Feitosa MAG. High-frequency audiometry in young and older adults when conventional audiometry is normal.. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72 (5): 665-72.
50. Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC, et al. Ototoxicity early detection using distortion product otoacoustic emissions. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67 (6): 845- 51.

TABLES

Table 1 - Anthropometric characterization of the sample

Characteristics	GS (n=35)	CG (n=34)	P
Age (years) – Mean± SD	13,1 ± 3,27	12,2 ± 4,01	0,337*
Sex – n(%)			
Male	21 (60,0)	13 (38,2)	0,117**
Female	14 (40,0)	21 (61,8)	
Diagnosis Age (months) – Median (P25 – P75)	13 (5 – 43)	-	-

percentile 25; P75 percentile; SD, standard deviation

* t-Student test; ** Pearson's qui-square test

Table 2 - Comparison of the tone thresholds in dB NA for frequencies from 250 Hz to 8,000 Hz between GE and GC

Tone Thresholds		Median	P25 – P75	P*
250 Hz	Studies	5,0	2,5 – 7,5	0,163
	Controls	5,0	0,0 – 5,0	
500 Hz	Studies	5,0	2,5 – 10,0	0,134
	Controls	5,0	2,5 – 7,5	
1000 Hz	Studies	2,5	0,0 – 5,0	0,097
	Controls	1,3	0,0 – 2,5	
2000 Hz	Studies	5,0	2,5 – 7,5	0,049
	Controls	2,5	0,0 – 5,0	
3000 Hz	Studies	5,0	2,5 – 7,5	0,456
	Controls	5,0	2,5 – 5,0	
4000 Hz	Studies	5,0	2,5 – 7,5	0,558
	Controls	5,0	2,5 – 7,5	
6000 Hz	Studies	7,5	5,0 – 12,5	0,679
	Controls	7,5	5,0 – 10,0	
8000 Hz	Studies	7,5	5,0 – 15,0	0,006
	Controls	5,0	2,5 – 7,5	

Hz, Hertz; percentile 25; P75 percentile; SD, standard deviation

* Mann-Whitney test

Table 3 - Comparison of the tone thresholds in dB NA for the frequencies from 9.000 Hz to 16,000 Hz between GS and CG

Tone thresholds		Median	P25 – P75	P*
9000 Hz	Studies	5,0	2,5 – 15,0	0,074
	Controls	5,0	2,5 – 7,5	
10000 Hz	Studies	5,0	2,5 – 10,0	0,004
	Controls	2,5	0,0 – 5,6	
11200 Hz	Studies	5,0	2,5 – 12,5	0,384
	Controls	5,0	2,5 – 7,5	
12500 Hz	Studies	5,0	2,5 – 10,0	0,078
	Controls	2,5	0,0 – 5,0	
14000 Hz	Studies	2,5	0,0 – 10,0	0,179
	Controls	0,0	0,0 – 2,5	
16000 Hz	Studies	2,5	0,0 - 12,5	<0,001
	Controls	0,0	0,0 – 0,0	

Hz, Hertz; percentile 25; P75 percentile; SD, standard deviation

* Mann-Whitney test

FIGURES

Out of the 35 GS patients:

- Twenty-four (68,6%) did not present any hearing alteration;
- six (17,1%) presented alteration only in UHF bilaterally;
- two (5,7%) presented alteration only in UHF unilaterally;
- one (2,9%) presented alteration only in UHF bilaterally and one ear also presented alteration in conventional ones;
- one (2,9%) presented alteration in conventional ones and in UHF bilaterally;
- one (2,9%) presented alteration in conventional frequencies unilaterally.

Out of the 34 patients of the GC:

- thirty-three (97,1%) did not present any hearing alteration;
- one (2,9%) presented hearing alteration only in UHF.

Figure 1. Comparison of absolute auditory thresholds between the conventional and UHF frequencies.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

O aumento dos limiares a partir de 6.000 Hz e o aumento do número de pacientes do GE com alteração apenas em UHF sugerem a avaliação nestas frequências como instrumento de diagnóstico e monitoração de alterações auditivas em pacientes em uso de fármacos potencialmente ototóxicos.

A audiometria em UHF mostrou-se mais sensível a danos precoces, ainda assintomáticos, no sistema auditivo, no grupo com FC, podendo auxiliar as equipes assistenciais sobre o protocolo a ser utilizado após a avaliação auditiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da apresentação de trabalho científico, constatei grande receptividade da área da Pneumologia com relação à Fonoaudiologia, evidenciando o espaço a ser preenchido, possibilitando muitos estudos em comum. A interface com a Otorrinolaringologia torna visível a necessidade do controle audiológico dos pacientes com qualquer risco auditivo.

Acredito que, embora as inúmeras dificuldades, a pesquisa clínica seja possível. Temos de buscar parcerias, como neste estudo, pois sem elas não teríamos tido sequer o instrumento principal de nosso trabalho: o audiômetro de frequências ultra-altas.

O término deste trabalho, sem dúvida, nos remete ao desafio de ser um pesquisador, de ter um pensamento clínico, epidemiológico e, principalmente, de caráter preventivo no binômio saúde/doença.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título. Relação entre limiares auditivos em altas frequências e o uso de aminoglicosídeos em pacientes com Fibrose Cística: um estudo de caso-controle

Convite à participação do estudo como voluntário (a).

Este projeto tem o objetivo de analisar se existe associação entre limiares auditivos em altas frequências para sons agudos e o uso de aminoglicosídeos nos pacientes com Fibrose Cística comparando-os a indivíduos sem FC, atendidos no ambulatório de Otorrinolaringologia do HCPA.

Para tanto, a rotina do ambulatório de FC será respeitada, aproveitando a primeira avaliação auditiva que normalmente é solicitada,

Na avaliação auditiva, serão realizados exames de rotina: audiometria tonal e vocal, imitanciometria e emissões otoacústicas.

A diferença da audiometria que é realizada de rotina, atualmente, é que será incluída audiometria tonal em sons agudos, ou seja, estamos ampliando a faixa de sons avaliada, testando os sons muito agudos (finos), praticamente ouvidos até por volta dos 18 anos de idade, tornando o exame mais completo.

O principal objetivo desse procedimento é fazer o diagnóstico precoce da perda auditiva, antes que atinja as frequências usadas na comunicação, ou seja, as frequências da fala.

Esse estudo não traz prejuízo à saúde física ou mental dos participantes. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento,

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
27 / 06 / 08
06161 f

sem que isso leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Telefone para contato: 21018241

Pesquisador participante: Liese Loureiro Weigert

Telefone para contato: 21018228

Porto Alegre,

Nome e assinatura do participante:

Nome e assinatura do responsável (para pacientes menores de 18 anos de idade):

Nº do prontuário:

Eu, _____, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante ou responsável.

HCPA / GPPG
ERSÃO APROVADA
27 / 06 / 08
06161 f

**APÊNDICE B. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 250 A 8.000
HZ ENTRE OD E OE NO GC.**

Limiares Tonais		Mediana	P25 – P75	p*
250 Hz	OE	5,0	0,0 – 5,0	0,058
	OD	5,0	0,0 – 5,0	
500 Hz	OE	5,0	0,0 - 5,0	0,782
	OD	5,0	0,0 – 5,0	
1000 Hz	OE	0,0	0,0- 5,0	0,593
	OD	0,0	0,0- 5,0	
2000 Hz	OE	5,0	0,0-5,0	0,830
	OD	5,0	0,0-5,0	
3000 Hz	OE	5,0	0,0-5,0	0,674
	OD	5,0	0,0-5,0	
4000 Hz	OE	5,0	0,0-5,0	0,297
	OD	5,0	0,0-5,0	
6000 Hz	OE	10,0	5,0-10,0	0,557
	OD	10,0	5,0-10,0	
8000 Hz	OE	5,0	0,0-6,3	0,414
	OD	5,0	0,0-10,0	

* Teste de Wilcoxon

**APÊNDICE C. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 250 A 8.000
HZ ENTRE OD E OE NO GE.**

Limiares Tonais		Mediana	P25 – P75	p*
250 Hz	OE	5,0	0,0-5,0	<0,001
	OD	5,0	5,0-10,0	
500 Hz	OE	5,0	0,0-10,0	0,985
	OD	5,0	5,0-10,0	
1000 Hz	OE	0,0	0,0-5,0	0,782
	OD	5,0	0,0-5,0	
2000 Hz	OE	5,0	5,0-5,0	0,123
	OD	5,0	0,0-5,0	
3000 Hz	OE	5,0	0,0-10,0	0,322
	OD	5,0	5,0-10,0	
4000 Hz	OE	5,0	0,0-5,0	0,868
	OD	5,0	0,0-5,0	
6000 Hz	OE	10,0	5,0-15,0	0,514
	OD	10,0	5,0-15,0	
8000 Hz	OE	5,0	5,0-15,0	0,048
	OD	10,0	5,0-15,0	

* Teste de Wilcoxon

**APÊNDICE D. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 9.000 A
16.000 HZ NAS OD E OE NO GC.**

Limiares Tonais		Mediana	P25 – P75	P*
9000 Hz	OE	5,0	3,8-5,0	0,882
	OD	5,0	0,0-6,3	
10000 Hz	OE	0,0	0,0-5,0	0,369
	OD	5,0	0,0-5,0	
11200 Hz	OE	5,0	5,0-6,3	0,922
	OD	5,0	3,8-10,0	
12500 Hz	OE	5,0	0,0-5,0	0,554
	OD	2,5	0,0-5,0	
14000 Hz	OE	0,0	0,0-5,0	0,512
	OD	0,0	0,0-1,3	
16000 Hz	OE	0,0	0,0-0,0	0,705
	OD	0,0	0,0-0,0	

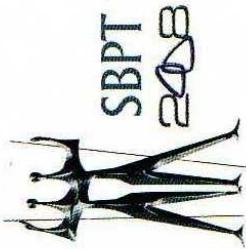
* Teste de Wilcoxon

**APÊNDICE E. TABELA COMPARANDO LIMIARES AUDITIVOS DE 9.000 A 16.000
HZ NAS OD E OE NO GE**

Limiares Tonais		Mediana	P25 – P75	P*
9000 Hz	OE	5,0	5,0-10,0	0,528
	OD	5,0	5,0-15,0	
10000 Hz	OE	5,0	5,0-15,0	0,225
	OD	5,0	0,0-10,0	
11200 Hz	OE	5,0	5,0-10,0	0,921
	OD	5,0	5,0-10,0	
12500 Hz	OE	5,0	0,0-10,0	0,789
	OD	5,0	0,0-10,0	
14000 Hz	OE	0,0	0,0-10,0	0,771
	OD	0,0	0,0-10,0	
16000 Hz	OE	0,0	0,0-10,0	0,117
	OD	0,0	0,0-15,0	

* Teste de Wilcoxon

APÊNDICE F. CERTIFICADOS DE TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSOS E JORNADAS.



XXXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
VI ALAT - ASSOCIACIÓN LATINOAMERICANA DEL TÓRAX
V CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA
XVI CONGRESSO IBEROAMERICANO DE CIRURGIA TORÁCICA
X CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA

Brasília, 21 a 25 de novembro de 2008

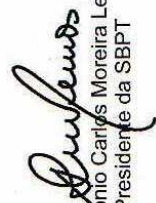
CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

WEIGERT, L.L.; MENNA BARRETO, S.S.; BUSS, C.H

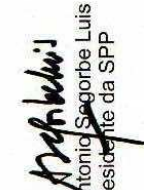
PARTICIPARAM DAS ATIVIDADES DO XXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, VI ALAT - ASSOCIACIÓN LATINOAMERICANA DEL TÓRAX, V CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA, XVI CONGRESSO IBEROAMERICANO DE CIRURGIA TORÁCICA E X CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA, NO PERÍODO DE 21 A 25 DE NOVEMBRO DE 2008, COM CARGA HORÁRIA DE 36 HORAS, COMO AUTORES DO TRABALHO - AO 008 - LIMIARES AUDITIVOS NAS FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS NOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

BRASÍLIA-DF, 25 DE NOVEMBRO DE 2008


Dr. Antonio Carlos Moreira Lemos
Presidente da SBPT


Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas
Presidente do SBPT 2008


Dr. Mauro Zamboni
Presidente da ALAT


Dr. Antonio Sagorbe Luis
Presidente da SPP

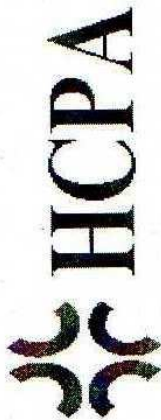


REALIZAÇÃO

PATROCÍNIO



Boehringer
Ingelheim



Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Pneumologia

CERTIFICADO

Certificamos que **SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO**; **WEIGERT, L. L.**; **BUSS, C. H.** participou da XIIª Jornada Pneumológica Mário Rigatto apresentando o pôster Pneumopediatria – **LIMIARES AUDITIVOS NAS FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS NOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.**

Porto Alegre, 05 de dezembro de 2008.

Chefe do Serviço

Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Coordenação:

Profª Marli Maria Knorst
Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin

APÊNDICE G. RESUMO DE TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO.



LIMIARES AUDITIVOS NAS FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS NOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Weigert LL, Menna-Barreto SS, Buss CH. Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brasil, 2008

Palavras-chave: Limiars auditivos; Frequências ultra-altas; Fibrose cística; Aminoglicosídeos.

Introdução: Os aminoglicosídeos são os fármacos mais utilizados no tratamento antimicrobiano profilático e terapêutico dos pacientes com Fibrose Cística. Por serem ototóxicos, podem causar perda de audição, iniciando por frequências muito agudas, as quais não são avaliadas na audiometria convencional até 8.000 Hz.

Objetivos: Detectar precocemente limiars auditivos alterados nas frequências ultra-altas, de 9.000 Hz a 16.000 Hz, nos pacientes atendidos no ambulatório de Fibrose Cística do HCPA.

Métodos: Realizamos audiometria tonal de 250 Hz a 16.000 Hz com método descendente, utilizando audiômetro Unity PC, marca Siemens, fones HDA 200, calibração conforme norma ANSI s 3.6-1989.

Resultados: O grupo ficou constituído de 25 pacientes, de 7 a 20 anos de idade, sendo 15 (60%) do sexo masculino. A média de idade foi de 12,8 anos \pm 3,64. Na audiometria tonal em altas frequências, não houve diferença significativa entre as orelhas e não houve diferença significativa entre as frequências. Na orelha direita, os piores limiars foram em 9.000 Hz e 11.200 Hz; na orelha esquerda, foram em 10.000 Hz, 11.200 Hz e 9.000 Hz. Os limiars auditivos observados estão na tabela abaixo.

Conclusões: Os resultados preliminares deste estudo mostram aumento (piora) dos limiars auditivos a partir da frequência de 6.000 Hz, apontando para a necessidade de avaliação das frequências ultra-altas como indicador de potencial lesão por ototoxicidade.

Limiars auditivos nas frequências de 9.000 Hz a 16.000 Hz em pacientes com fibrose cística

Frequências (Hz)	Orelha direita		Orelha esquerda		p*
	Média \pm DP	Mediana (P25-P75)	Média \pm DP	Mediana (P25-P75)	
9.000	12,6 \pm 17,7	5 (5 – 15) ^b	11,8 \pm 17,4	5 (2,5 – 15) ^b	0,454
10.000	10,4 \pm 18,2	5 (0 – 12,5) ^b	13,2 \pm 17,1	5 (5 – 15) ^b	0,218
11.200	12,0 \pm 19,6	5 (5 – 12,5) ^b	14,2 \pm 21,5	5 (5 – 12,5) ^b	0,764
12.500	9,8 \pm 18,3	5 (0 – 12,5) ^{ab}	12,0 \pm 21,2	5 (0 – 10) ^b	0,847
14.000	7,6 \pm 17,4	0 (0 – 5) ^a	8,0 \pm 18,5	0 (0 – 5) ^a	0,493
16.000	9,4 \pm 16,0	0 (0 – 15) ^{ab}	6,8 \pm 14,0	0 (0 – 7,5) ^a	0,106
p**	<0,001		<0,001		

* teste de Wilcoxon

** teste de Friedman

^{ab} Letras iguais não diferem pelo teste de Wilcoxon