

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

**ESTUDO DA AUDIÇÃO EM FREQUÊNCIAS ULTRA-
ALTAS E EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM
PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIAS:
DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS DE DURAÇÃO DA
DOENÇA E DE EXPOSIÇÃO AO TRATAMENTO**

O IMPACTO DAS HEMOGLOBINOPATIAS NA AUDIÇÃO

TESE DE DOUTORADO

LIESE LOUREIRO WEIGERT

Porto Alegre, Brasil, 2015

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

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS E
EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM PACIENTES COM
HEMOGLOBINOPATIAS: DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS DE
DURAÇÃO DA DOENÇA E DE EXPOSIÇÃO AO TRATAMENTO

O IMPACTO DAS HEMOGLOBINOPATIAS NA AUDIÇÃO

TESE DE DOUTORADO
LIESE LOUREIRO WEIGERT

Orientador Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

A apresentação desta tese 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 Doutora.

Porto Alegre, Brasil, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Weigert, Liese Loureiro

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS E
EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM PACIENTES COM
HEMOGLOBINOPATIAS: DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS DE
DURAÇÃO DA DORÇA E DE EXPOSIÇÃO AO TRATAMENTO - O
IMPACTO DAS HEMOGLOBINOPATIAS NA AUDIÇÃO / Liese
Loureiro Weigert. -- 2015.

148 f.

Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. anemia falciforme. 2. hemoglobinas. 3. audição.
4. perda auditiva. 5. audiometria. I. Menna Barreto,
Sérgio Saldanha, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28/Maio/2015

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

PROF^a ELIARA PINTO VIEIRA BIAGGIO

Universidade Federal de Santa Maria

PROF^a PAULA MARIA EIDT ROVEDDER

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PROF. CLÉCIO HOMRICH DA SILVA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PROF^a CRISTINA LOUREIRO C. SOLDERA

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, pela orientação e parceria desde 2006.
Mestres são poucos!

À Fga. Mestra Lúcia Bencke Geyer, companheira de jornada na Fonoaudiologia, pela realização dos exames audiológicos, colheita e montagem do banco de dados. Podes ter certeza do meu orgulho por teu crescimento.

À Dr^a Liane Daudt, por ter me aberto as portas do ambulatório de Hematologia.

Aos Drs. Christina Bittar e João Friedrisch, pelo acolhimento no seu setor e encaminhamento dos pacientes. Dr^a Christina, incansável nas discussões e ensinamentos sobre as hemoglobinopatias.

Às Dr^{as}. Cláudia Schwenger e Caroline Royer, pela avaliação otorrinolaringológica dos pacientes.

À Fga. Dr^a Adriane Teixeira, pela relação tranquila e muito próxima com nossa área de trabalho: a Fonoaudiologia. Uma co-orientação que chegou tardia, mas muito rica em conhecimento e simplicidade.

À Fga. Mestranda Bruna Seimetz, pela montagem do banco de dados e coleta nos prontuários on-line. Preciosidade que apareceu na minha vida! Foi, literalmente, meu braço direito (e esquerdo também!!!).

Às Fgas. Pâmela Panassol e Dulce Azevedo, pela ajuda na descrição dos exames audiológicos da qualificação do doutorado.

À Fga. Adriana L. Silveira, pelas animações nas montagens das aulas.

Às minhas colegas do setor pela ajuda em todos os momentos: Cassandra, Daniela, Denise, Elza, Simone e Suzana. Catarina, querida, sempre pronta a nos auxiliar.

Ao Dr. Celso Dall'Igna pelo incentivo ao estudo.

À minha família, sempre unida, enfrentando e suprindo as ausências junto à minha filha, Sophia.

Aos pacientes e seus familiares pela disposição em participar das pesquisas clínicas.

Aos amigos, que foram guardados na memória, sempre lembrados em saudade e a certeza de que, em breve, estaríamos juntos novamente.

Ao companheiro de jornada, Luís Eduardo Würdig, por momentos especiais de lazer junto as nossas filhas.

Claro, às minhas tias queridas, Eneida e Thais, corretoras do português dos artigos, tese, projetos. Sinto muito, tive que deixar os agradecimentos fora da vista de vocês. Espero ter “feito bonito”!

RESUMO

Introdução: O sistema auditivo é um sistema complexo, constituído de estruturas sensoriais e conexões centrais responsáveis pela audição. Qualquer injúria a esse sistema poderá levar à perda de audição. As hemoglobinopatias como a anemia falciforme e talassemia podem afetar o sistema auditivo tanto pelas complicações intrínsecas da doença (vasoclusões, isquemia da estria vascular), como pelo tratamento utilizado para combater sua evolução (quelantes de ferro). **Objetivo:** Estudar frequências ultra-altas e emissões otoacústicas em grupos de pacientes com hemoglobinopatias de diferentes faixas etárias, analisando-se a influência dos tempos, duração da doença e de exposição ao tratamento. **Método:** Estudo transversal, observacional, prospectivo, analítico em pacientes do ambulatório de hemoglobinopatias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foi realizada audiometria convencional de 125 Hz a 8.000 Hz, audiometria em frequências ultra-altas de 9.000 Hz a 16.000 Hz, emissões otoacústicas e imitanciometria. **Resultados:** A amostra caracterizou-se por abranger 49 indivíduos com hemoglobinopatias, sendo vinte e três na faixa etária de 7 a 20 anos de idade (46,9%) e vinte e seis na faixa etária de 21 a 35 anos de idade (53,1%). A idade em anos foi em média de $11,6 \pm 2,76$ no grupo de crianças/adolescentes e de $28,1 \pm 4,07$ no grupo de adultos. Nas frequências ultra-altas os adultos apresentaram maior perda auditiva quando comparados com as crianças e adolescentes (65,4% vs 17,4%; $p=0,002$). No grupo de 21 a 35 anos, houve diferença entre as frequências, sendo mais elevada nas ultra-altas ($p<0,001$). Os adultos apresentarem limiares auditivos significativamente mais elevados que as crianças/adolescentes nas frequências de 4.000 Hz e de 8.000 a 16.000 Hz. **Conclusão:** A perda auditiva neurossensorial foi prevalente, principalmente, nas frequências ultra-altas nos adultos. Os achados sugerem que há influência da duração da doença e da exposição ao tratamento na perda de audição.

Palavras-chave: anemia falciforme - hemoglobina - audiometria - audição - perda auditiva

ABSTRACT

Introduction: The auditory system is a complex system consisting of sensory and central connections responsible for hearing structures. Any injury to this system may lead to hearing loss. Hemoglobinopathies such as sickle cell anemia and thalassemia can affect the auditory system both the intrinsic complications of the disease (vascular occlusions, the groove vascular ischemia), as the treatment used to combat its evolution (iron chelators). **Objective:** To study ultra-high frequencies and otoacoustic emissions in groups of patients with hemoglobinopathies of different age groups, analyzing the influence of time, duration of disease and exposure to treatment. **Methods:** Cross-sectional study, observational, prospective, analytic patients in the hemoglobinopathies clinic of Porto Alegre Clinical Hospital (HCPA). Conventional audiometry was carried out from 125 Hz to 8,000 Hz, audiometry in ultra-high frequency of 9,000 Hz to 16,000 Hz, otoacoustics emissions and impedance. **Results:** The sample was characterized by cover 49 subjects with hemoglobinopathies, twenty-three in the age group 7-20 years of age (46.9%) and twenty-six in the age group 21-35 years (53 , 1%). The age in years averaged 11.6 ± 2.76 in the group of children / adolescents and $28.1\% \pm 4.07$ in the adult group. In ultra-high frequencies adults showed greater hearing loss compared to children and adolescents (65.4% vs 17.4%; $p = 0.002$). In the group 21-35 years, there was difference between the frequencies being higher in ultra-high ($p < 0.001$). Adults are significantly higher hearing thresholds that children / adolescents in the frequencies of 4,000 Hz and 8,000-16,000 Hz. Conclusion: Sensorineural hearing loss was prevalent, especially in the ultra-high frequency in adults. The findings suggest that there is influence of duration of disease and exposure to treatment in hearing loss. Keywords: sickle cell anemia - hemoglobin - audiometry - hearing - hearing loss

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Corte semiesquemático mostrando as orelhas externa, média e interna.....	22
Figura 2: Anatomia das orelhas externa, média e interna.....	22
Figura 3. Seis lados ou faces da cavidade timpânica: face lateral, posterior, medial, anterior, superior e inferior.....	23
Figura 4. Cadeia ossicular e suas articulações.....	24
Figura 5. Labirinto ósseo direito: cóclea, vestíbulo, canais semicirculares, janelas oval e redonda.....	25
Figura 6: Corte transversal da cóclea.....	26
Figura 7. 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.....	27
Figura 8. Pormenor esquemático de uma secção transversal do Órgão de Corti:	28
Figura 9: Representação da passagem do som na orelha externa, média e interna e corte transversal da cóclea.....	28
Figura 10: Labirinto membranoso.....	29
Figura 11. Orelhas externa, média e interna com Órgão de Corti.....	30
Figura 12: Amplitude do deslocamento da membrana basilar em função da frequência.....	31
Figura 13. Córtex Auditivo Primário: responsável pela detecção de diferentes frequências correspondentes às regiões da cóclea e Córtex Auditivo Secundário.....	32
Figura 14. Via auditiva aferente: trajetos principais percorridos pelo estímulo auditivo.....	34
Figura 15. Equipamento Unity PC (Siemens) utilizado na realização de audiometria de frequências ultra-altas de 125 Hz a 16000 Hz. Os fones encontram-se dentro da cabina.....	36
Figura 16: Audiograma recomendado pela ASHA, (1990).....	37

Figura 17. Audiograma de sons familiares.....	40
Figura 18: Fone HDA 200 para uso em audiômetros de altas frequências.....	41
Figura 19: Oxigenação e desoxigenação da HbS.....	47
Figura 20: Falcização das hemácias.....	48
Figura 21: Esquema representando a característica química da HbS na ausência ou diminuição da tensão do óxigênio.....	48
Figura 22: Cadeia de hemoglobina.....	55
Figura 23: Representação da cóclea conforme a faixa de frequências desde a base (20 KHz) até o ápice (20 Hz).....	58

ARTIGO 1

Figura 1 – Comparação da perda auditiva entre as faixas etárias nas frequências convencionais ($p=0,624$) e ultra-altas ($p=0,021$).....	111
Figura 2 – Associação entre os resultados das alterações das emissões otoacústicas por produto de distorção e a perda auditiva em frequências convencionais nos adultos ($p=0,013$).....	112
Figura 3 – Associação entre os resultados das alterações das emissões otoacústicas por produto de distorção e a perda auditiva em frequências ultra-altas nas crianças ($p=0,250$).....	113
Figura 4 – Associação entre os resultados das alterações das emissões otoacústicas por produto de distorção e a perda auditiva em frequências ultra-altas nos adultos ($p=0,121$).....	114
Figura 5 – Comparação entre as sensibilidades dos dois exames nas crianças e adultos.....	115

ARTIGO 2

Figure 1 – Comparison of hearing loss between age groups at conventional frequencies ($p = 0.612$) and ultra-high frequencies ($p = 0.002$).....	136
---	------------

FOTO

Foto 1: Três fileiras de Células Ciliadas Externas íntegras.....	32
---	-----------

QUADRO

Quadro 1: Símbolos recomendados pela ASHA, 1990..... 38

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Caracterização da amostra em pacientes com anemia falciforme.....	108
Tabela 2 – Comparação das medidas de relação sinal/ruído das EOAPD entre os grupos.....	109
Tabela 3 – Comparação das alterações nas EOAPD entre os grupos.....	110

ARTIGO 2

Table 1 – Characterization of the sample.....	133
Table 2 - Comparison between right and left ears for hearing thresholds.....	134
Table 3 - Comparison of hearing thresholds between groups.....	135

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAF	Audiometria em Altas Frequências
AF	Anemia Falciforme
ASHA	<i>American Speech-Language- Hearing Association</i>
ATL	Audiometria Tonal Liminar
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
<i>BIAP</i>	<i>Bureau International d'Audiophonologie</i>
CCE	Células Ciliadas Externas
CCI	Células Ciliadas Internas
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
daPa	Deca-Pascal
dB	Decibel
dB NA	Decibel Nível de Audição
dB NPS	Decibel Nível de Pressão Sonora
DF	Doença Falciforme
ECOGh	Eletrococleografia
EH	Eletroforese da Hemoglobina
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas Transientes
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hb	Hemoglobina

HbA	Hemoglobina do Adulto
HbF	Hemoglobina Fetal
HbO ₂	Oxihemoglobina
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
HU	Hidroxiureia
Hz	Hertz
IRB	<i>Institucional Review Board</i>
MAE	Meato Acústico Externo
MAI	Meato Acústico Interno
MT	Membrana Timpânica
NC	Núcleo Coclear
O ₂	Oxigênio
OE	Orelha Externa
OHRP	<i>Office for Human Research Protection</i>
OI	Orelha Interna
OM	Orelha Média
ON	Óxido Nítrico
PAF	Programa Anemia Falciforme
PANS	Perda Auditiva Neurosensorial
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PEPI	<i>Programs of Epidemiologists</i>
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal

RM	Ressonância Magnética
RS	Rio Grande do Sul
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STA	Síndrome Torácica Aguda
TC	Tomografias Computadorizadas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	Traço Falciforme

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 ANATOMIA DA AUDIÇÃO	21
2.1.1 Sistema Auditivo Periférico	21
2.1.2 Sistema Auditivo Central	30
2.2 FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO	30
2.2.1 Via auditiva aferente e eferente	33
2.3 AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA	34
2.3.1 Audiometria Tonal Liminar (ATL) ou Convencional	35
2.3.1.1 Classificações de perda auditiva	38
2.3.1.1.1 Perda auditiva conforme o local	38
2.3.1.1.2 Perda auditiva conforme o grau	39
2.3.2 Audiometria em Altas Frequências (AAF)	41
2.3.3 Imitanciometria	42
2.3.4 Emissões Otoacústicas (EOA)	44
2.3.4.1 Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT)	44
2.3.4.2 Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD)	44
2.4 HEMOGLOBINOPATIAS	45
2.4.1 Hemoglobina	45
2.4.2 Hemoglobinopatias	46
2.4.2.1 Anemia falciforme (AF) / doença falciforme (DF):	47
2.4.2.1.1 Epidemiologia	49
2.4.2.1.2 Manifestações clínicas	50
2.4.2.1.3 Diagnóstico	51
2.4.2.1.4 Tratamento	52
2.4.2.1.5 Prognóstico	52
2.4.2.2 Doença da Hb C	53
2.4.2.3 Doença Hb S-C	53
2.4.2.4 Doença Hb E	53
2.4.2.5 Talassemias	54
2.4.2.5.1 Origem e epidemiologia	54
2.4.2.5.2 Definição e Classificação	54

2.4.2.5.3 α – talassemia	55
2.4.2.5.4 β – talassemia	56
2.5 OTOTOXICIDADE	56
2.5.1 Monitoramento Auditivo na Ototoxicidade: Audiometria	58
2.5.2 A audição nas hemoglobinopatias	59
2.5.3 Risco auditivo nas hemoglobinopatias	60
3 JUSTIFICATIVA	61
4 OBJETIVOS	63
5 HIPÓTESE DE TRABALHO	65
6 METODOLOGIA	67
6.1 Delineamento	68
6.2 <i>Setting/ Cenários</i>	68
6.3 Amostra	68
6.4 Logística, Instrumentos e Medidas	68
6.4.1 Equipamentos utilizados na pesquisa	69
6.5 Critério de inclusão	70
6.6 Critério de exclusão	70
6.7 Cálculo do tamanho amostral	71
6.8 Análise Estatística	71
6.9 Considerações Éticas	71
6.10 Limitações do Estudo	72
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
8 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS 1	87
9 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS 2	116
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	137
11 APÊNDICES	140
Apêndice 1 : Certificado de calibração do equipamento Unity PC Audiometer.	141
Apêndice 2 : Audiometria convencional e em frequências ultra-altas de uma participante da pesquisa do grupo de adultos com anemia falciforme.	143
Apêndice 3 : Exame de emissão otoacústica por produto de inserção da mesma participante.	144
Apêndice 4 : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para menores de idade.	145
Apêndice 5 : Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para maiores de idade.	147

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Hemoglobinopatias são um grupo de doenças intrínsecas dos eritrócitos e que representam as formas mais comuns de anemia hemolítica hereditária. Do ponto de vista clínico, as doenças falciformes e a talassemia β são as principais doenças do grupo (WINTROBE E FOERSTER, 2004; DHALIWAL *et al.*, 2004. MADIGAN E MALIK, 2006; URBINATI *et al.*, 2006).

A doença falciforme (DF) afeta as hemácias, deformando-as, o que dificulta sua mobilidade, resultando no acúmulo dessas células deformadas, podendo ocorrer a vasclusão e, conseqüentemente, insuficiência circulatória ao nível da orelha interna, podendo causar perda auditiva. Na talassemia β maior há redução ou ausência do locus da globina β , que pode ser causada por mutações estruturais na região de codificação do gene, havendo mais de 100 mutações descritas (ROSE E BERLINER, 2010).

As hemoglobinopatias determinam importantes manifestações clínicas. O diagnóstico laboratorial precoce é fundamental para evitar as conseqüências nocivas dessas doenças.

O tratamento desses pacientes com quelantes de ferro devido às transfusões crônicas também poderá afetar sua audição (STYLES E VICHINSKY, 1996; CHEN *et al.*, 2005; KONTOGHIORGHES, 2007), pois esses fármacos são potencialmente ototóxicos, atingindo inicialmente a base da cóclea, causando perdas em altas frequências. A lesão dirige-se ao ápice, afetando, mais tarde, baixas e médias frequências (VALEJJO *et al.*, 2005).

O propósito desta investigação é estudar a audição em diferentes faixas etárias de duração da doença e de exposição ao tratamento. Devido à estimativa de 7% da população mundial ser heterozigota para alguma hemoglobinopatia (WEATHERALL, 2010), acredita-se na relevância do tema, principalmente por usarmos instrumentos de avaliação mais sensíveis a alterações auditivas, através de audiometria em frequências convencionais e ultra-altas (AAF), imitanciometria, emissões otoacústicas transientes e por produto de distorção. A AAF é mencionada na literatura como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas (AL-MALKY *et al.*, 2014).

Foi realizada a comparação entre a população pediátrica e adolescente, de 7 a 20 anos, e a população adulta, de 21 até 35 anos, para estabelecer se existe diferença entre crianças, adolescentes e adultos no que diz respeito ao tipo de perda auditiva nessa população, podendo auxiliar na terapêutica adotada para esses pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A revisão da literatura enfocará as hemoglobinopatias e seus efeitos no sistema auditivo. Para tanto, será feita uma breve descrição da anatomofisiologia da audição, das hemoglobinopatias e dos possíveis danos à audição provocados por estas doenças.

2.1 ANATOMIA DA AUDIÇÃO

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 fase inicia-se 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). Esse sistema é responsável pela percepção do som e pelos efeitos de gravidade e movimento (ZORZETTO, 2006).

A orelha é capaz de reagir a uma infinidade de frequências, considerando-se que a faixa de audição situa-se entre 15 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 (CALDAS NETO, 2005), estando sujeito a lesões que podem resultar em perdas auditivas que variam de leves a totais, as quais podem ser subclínicas. O aparelho auditivo é constituído por estruturas sensoriais e conexões centrais responsáveis pela audição, dividindo-se em sistema auditivo periférico e sistema auditivo central, ambos inter-relacionados (BONALDI, 2013; AQUINO E ARAÚJO, 2002; BESS E HUMMES, 2002).

2.1.1 Sistema Auditivo Periférico

Compreende as estruturas que vão desde a orelha externa, média, interna e do sistema nervoso periférico - VIII par craniano - nervo vestibulococlear (BONALDI, 2013; AQUINO E ARAÚJO, 2002; BESS E HUMMES, 2002). A **Figura 1** mostra as diferentes estruturas do sistema periférico.

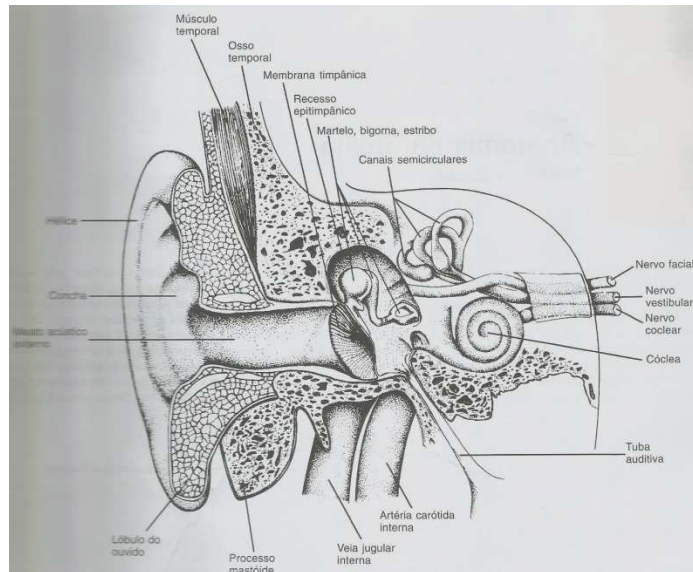


Figura 1: Corte semiesquemático mostrando as orelhas externa, média e interna. Fonte: Zorzetto NL. Anatomia da orelha. In: Costa et al. Otorrinolaringologia - Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2006: p. 23-60.

Envolve a captação e transmissão da onda sonora pela orelha e meato acústico externo (MAE), na orelha externa, faz a transdução sonora na membrana timpânica, cadeia ossicular e músculos intratimpânicos, na orelha média, e realiza o processamento da informação auditiva na cóclea e porção coclear do nervo vestibulococlear, na orelha interna e sistema nervoso periférico (**Figura 2**) (BONALDI, 2013).

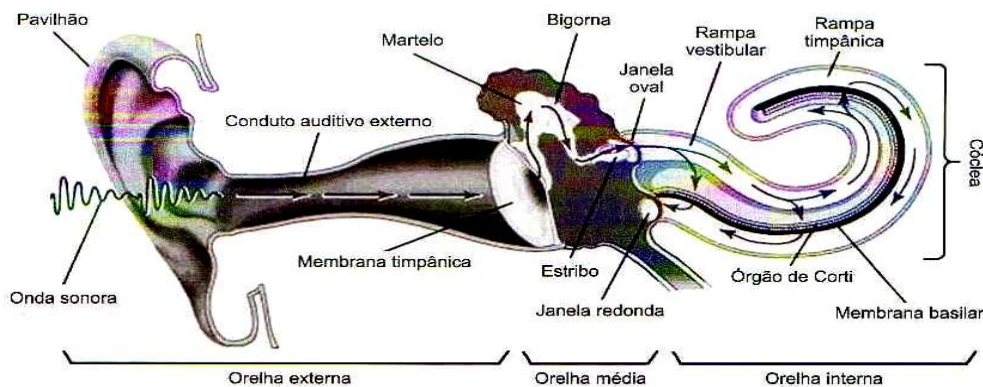


Figura 2: Anatomia das orelhas externa, média e interna. Fonte: Caldas Neto S. Anatomofisiologia da orelha. In: Menezes PL, Caldas Neto S, Motta MA. Biofísica da audição. São Paulo: Lovise; 2005: p. 84- 104.

A **orelha externa (OE)** é composta por duas estruturas que são o pavilhão auricular e o MAE. Seu limite é a membrana timpânica (BONALDI, 2013). A principal função do pavilhão auricular é o de captar o som vindo do ambiente, auxiliando na localização da fonte

sonora (BESS E HUMMES, 2002) e a principal função do MAE é o de conduzir o som até a membrana timpânica (ZEMPLIN, 2000).

A **orelha média (OM)** é representada pela caixa ou cavidade timpânica, o antro mastóideo e a tuba auditiva. A cavidade timpânica é uma pequena cavidade preenchida por ar, escavada no osso temporal, revestida por uma membrana mucosa e apresenta o formato de um cilindro achatado. Limita-se lateralmente com a membrana timpânica (MT) e medialmente com a parede lateral da orelha interna (ZORZETTO, 2006; BESS E HUMMES, 2002; CALDAS NETO, 2005).

A função da MT é transmitir ou refletir a energia sonora, modificando o comprimento da onda, gerando uma ressonância (BESS E HUMMES, 2002). A cavidade timpânica apresenta seis lados, representados a seguir, na **Figura 3**.

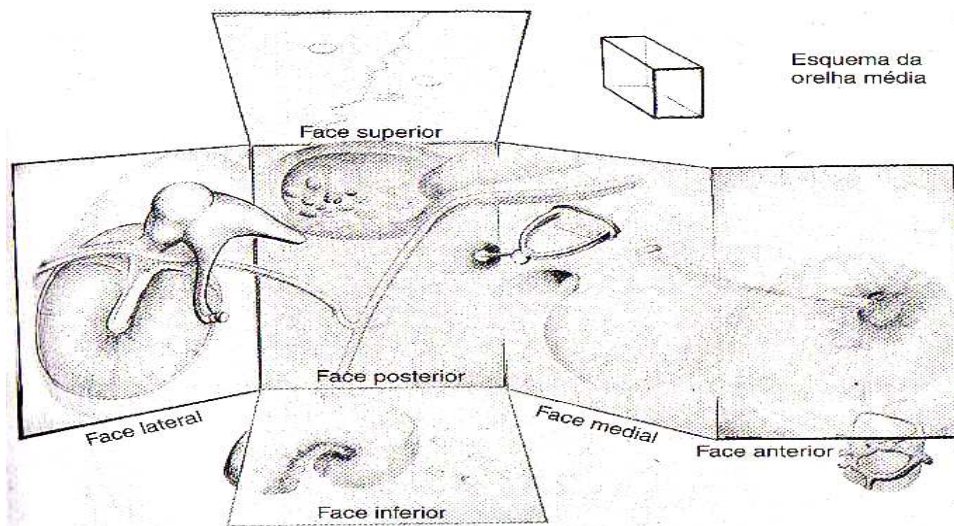


Figura 3. Seis lados ou faces da cavidade timpânica: face lateral, posterior, medial, anterior, superior e inferior. Fonte: ZEMPLIN, 2000 p. 461.

A OM contém três ossículos suspensos com suas articulações (incudomalear, incudoestapedia e sindesmoestapedia), ligamentos (superior, lateral e anterior do martelo; superior e posterior da bigorna; estapedia anular), músculos (tensor do tímpano, innervado pelo nervo trigêmeo; e estapédia, innervado pelo facial, que se insere na cabeça do estribo e a traciona lateralmente, reduzindo a tensão na endolinfa) e pregas da túnica mucosa da cavidade timpânica (prega malear anterior e posterior; prega da corda do tímpano, prega estapedia e prega da bigorna), que fazem sua conexão entre orelha externa e orelha média, entre as paredes lateral e medial. (CALDAS NETO, 2005; BONALDI, 2013).

Ossículos:

a) Martelo: Possui um cabo, um pescoço e uma cabeça. Seu cabo é aderido fortemente à MT. O tendão ou músculo tensor do tímpano se insere no pescoço do martelo. Sua cabeça articula-se com a bigorna. Abaixo da cabeça do martelo, repousa a parte flácida da MT (CALDAS NETO, 2005).

b) Bigorna: Situa-se entre o martelo e o estribo. Possui uma apófise curta, na face anterior, articulada com a cabeça do martelo e uma apófise longa, na sua extremidade inferior, articulada com o capítulo do estribo (CALDAS NETO, 2005).

c) Estribo: Situado entre a bigorna e janela oval. Apresenta duas cruras (anterior e posterior) e uma platina. Na cabeça do estribo articula-se o processo lenticular da bigorna (CALDAS NETO, 2005).

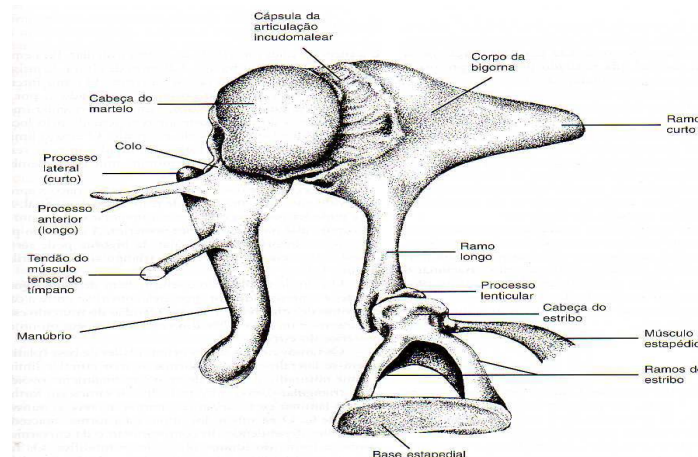


Figura 4. Cadeia ossicular e suas articulações. Fonte: Zorzetto NL. Anatomia da orelha. In: Costa et al. Otorrinolaringologia - Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2006: p. 23-60.

A orelha média tem como principal função transformar a energia aérea em energia mecânica compensando a diferença de impedância acústica entre meio aéreo (som que vem pelo MAE) e o meio líquido (líquidos labirínticos da orelha interna) de forma que não haja perda da energia quando o som penetra nesse meio líquido (BONALDI, 2013).

O ar da cavidade timpânica é fornecido pela tuba auditiva, a qual liga a orelha média à nasofaringe. A abertura da tuba auditiva localiza-se na parede anterior da cavidade da orelha média, na sua porção inferior. Apresenta porções ósseas, cartilaginosas, membranosas e ístmo. Seus principais músculos são o tensor do véu palatino, elevador do véu palatino,

salpingofaríngeo, tensor do tímpano (ZEMPLIN, 2000; CALDAS NETO, 2005; BONALDI, 2013).

Sua função é a de fornecer ar para a cavidade timpânica, permitindo a equalização da pressão entre orelha externa e média, proteger contra secreções e pressão sonora advindas da nasofaringe e permitir a drenagem de líquidos da orelha média para a nasofaringe. O sistema mucociliar existente em algumas partes da caixa do tímpano e da tuba auditiva ajuda na eliminação das secreções da OM (ZEMPLIN, 2000; BESS E HUMMES, 2002; BONALDI, 2013).

Há necessidade de equilíbrio de pressão entre a OE e OM, o que é feito pelo óstio faríngeo, equalizando a pressão aérea. Isso é necessário para que a membrana timpânica tenha seu ponto de máxima complacência, ou seja, possa vibrar de modo completo, transmitindo à OM o máximo de ganho auditivo. Quando há pressão negativa na OM, por volta de 100 mm H₂O, o sistema tímpano-ossicular já responde com uma diminuição na condução do som (ZEMPLIN, 2000; BONALDI, 2013).

A **orelha interna (OI)** localiza-se na porção petrosa do osso temporal. Subdivide-se em labirinto ósseo (cápsula ótica circundante e uma série de cavidades escavada na substância óssea) e membranoso (bolsas membranáceas comunicantes, contidas dentro do labirinto ósseo). O labirinto ósseo é preenchido por um líquido chamado perilinfa, rico em sódio, e o labirinto membranoso, preenchido por endolinfa, líquido rico em potássio (BONALDI, 2013).

A cóclea, que contém o órgão sensorial da audição, é a parte mais anterior do labirinto ósseo (ZORZETTO, 2006) na orelha interna. A **Figura 5** ilustra o labirinto ósseo.

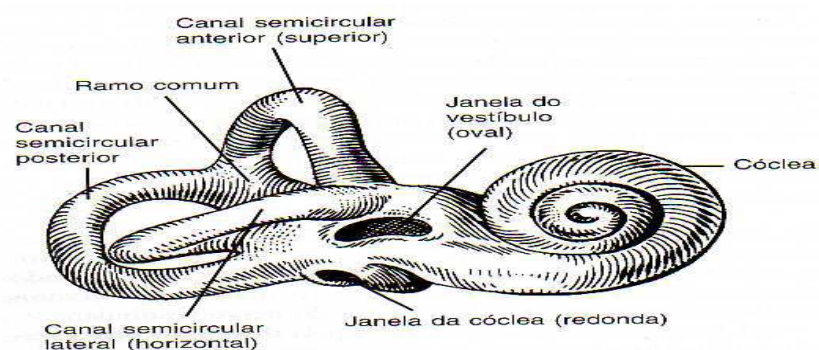


Figura 5. Labirinto ósseo direito: cóclea, vestíbulo, canais semicirculares, janelas oval e redonda. Fonte: Zorzetto NL. Anatomia da orelha. In: Costa et al. Otorrinolaringologia - Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2006: p. 23-60.

Esta estrutura é responsável pela função auditiva e sua principal atribuição é a de transformar energia mecânica em energia neural. Trata-se de 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 base do modíolo corresponde ao fundo do meato acústico interno (MAI). A largura da lâmina espiral óssea diminui à medida que vai subindo em direção à cúpula. No ápice da cóclea está o helicotrema (**Figura 6**), pequeno orifício que liga a rampa timpânica à rampa vestibular. Essa divisão se completa com o ducto coclear membranoso ou rampa média (ZEMLIN, 2000; BONALDI, 2013).

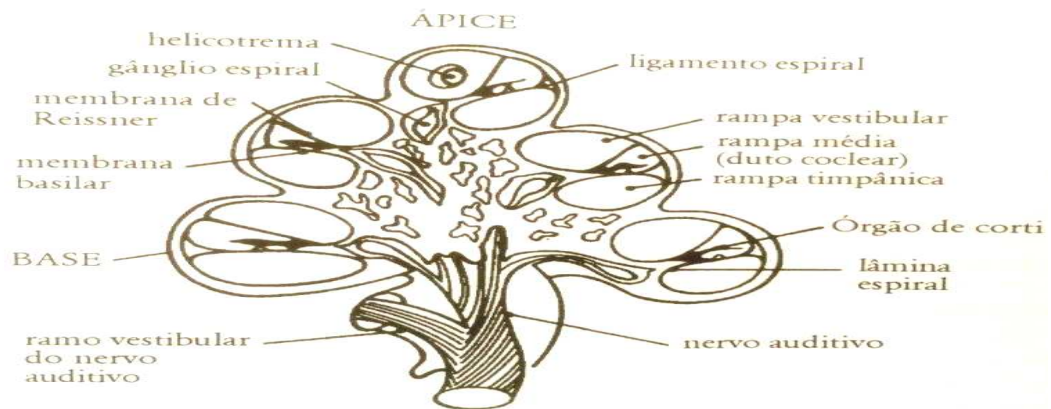


Figura 6: Corte transversal da cóclea. Fonte: Adaptada de Zemlin WR: *Speech and Hearing Science: Anatomy and Physiology*, ed.2. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1988, p.464.

Duas membranas, a basilar e a vestibular (de Reissner), partem da lâmina espiral e fixam-se no ligamento espiral, na parede externa do canal espiral da cóclea, formando uma terceira rampa preenchida por endolinfa: o ducto coclear ou rampa média. A parede lateral do ducto coclear é representada pelo ligamento espiral, que abriga a estria vascular, a qual é muito vascularizada e tem atividades metabólicas, estando envolvida na produção da endolinfa. Na região medial do ducto coclear, a porção superior da lâmina espiral óssea apresenta um espessamento formado por tecido conjuntivo semelhante ao ligamento espiral, denominado limbo espiral, contendo vasos sanguíneos, fazendo contato com a rampa do vestíbulo e o ducto coclear. O limbo espiral tem a função de ancorar e manter a membrana tectória. Sobre a membrana basilar, situa-se o órgão de Corti, que é o órgão sensorial da audição, formado pela membrana tectória, células de sustentação e células ciliadas (CALDAS NETO, 2005; BONALDI, 2013), conforme a **Figura 7**.

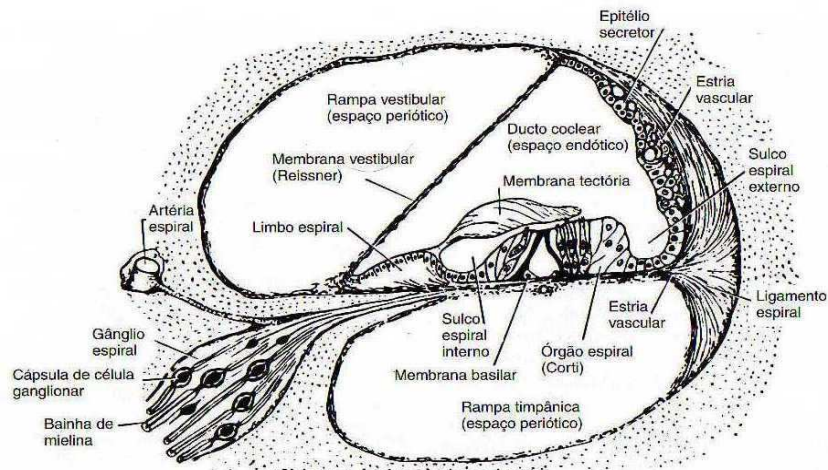


Figura 7. Divisão da cóclea: rampa vestibular, rampa média ou ducto coclear e rampa timpânica. Visualização das membranas vestibular (de Reissner), tectória e basilar e órgão de corti. Fonte: De S.S. Stevens, eds., Handbook of Experimental Psychology, John Wiley & Sons, Inc., Nova York, 1951.

A função do órgão de Corti é a de transformar ondas sonoras em impulsos nervosos. O campo sensorial é o conjunto formado pela membrana tectória, células de sustentação e células ciliadas (BONALDI, 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. (ZEMLIN, 2000; CALDAS NETO, 2005; BONALDI, 2013). A **Figura 8** mostra a membrana basilar sustentando o Órgão de Corti no giro basal da cóclea.

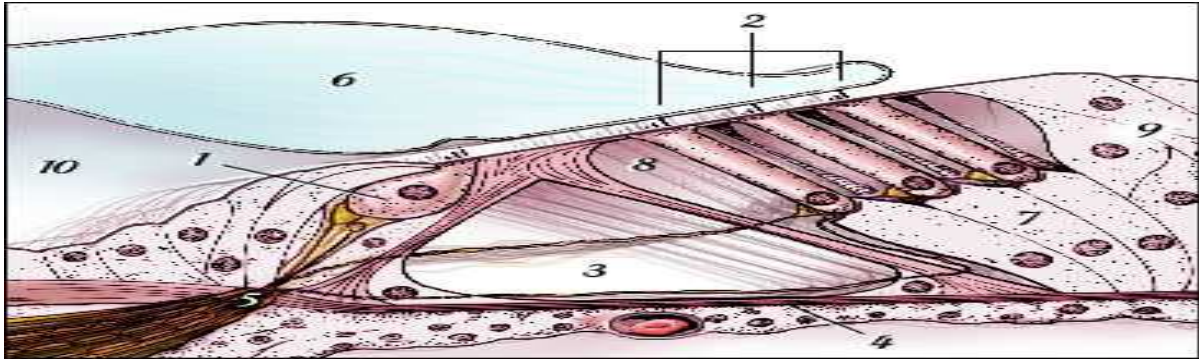


Figura 8. Pormenor esquemático de uma seção transversal do Órgão de Corti: 1. células ciliadas internas; 2. células ciliadas externas; 3. túnel de Corti; 4. membrana basilar; 5. membrana reticular; 6. membrana tectória; 7. células de Deiters; 8. espaço de Nuel; 9. células de Hensen; 10. sulco da espiral interior. Autores Stephan Blatrix e Romy Pujol. Fonte: http://telecom.inescn.pt/research/audio/cienciaviva/constituicao_audicao.htm/

A janela redonda da cóclea está localizada no extremo basal da rampa timpânica. Sua função é a de permitir a equalização das pressões entre a rampa vestibular e a rampa timpânica (ZORZETTO, 2006), conforme mostra a **Figura 9**.

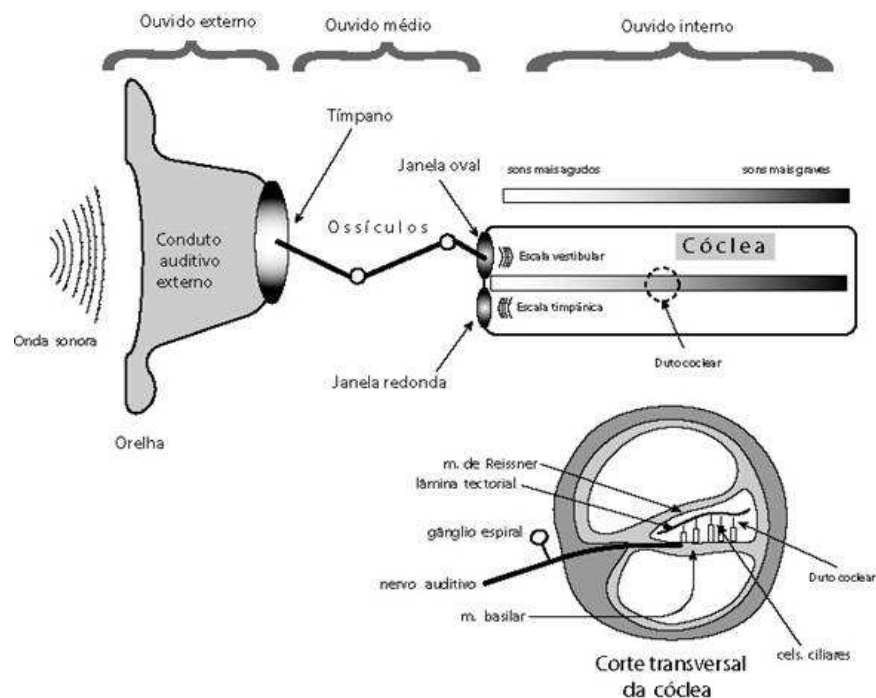


Figura 9: Representação da passagem do som na orelha externa, média e interna e corte transversal da cóclea. Fonte: musicaeadoracao.com.br.

A base da cóclea é a parte do fundo do 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/anterior, posterior e lateral, que se abrem no vestíbulo. Cada canal apresenta uma ampola.

O 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 (**Figura 10**) (CALDAS NETO, 2005).

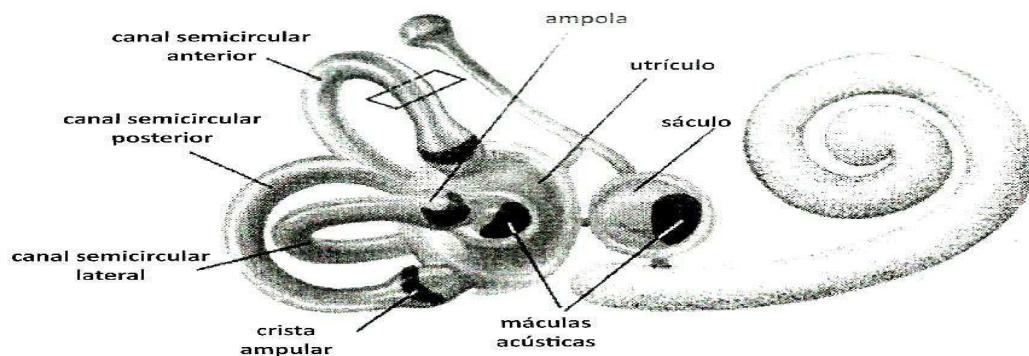


Figura 10: Labirinto membranoso. Fonte: MOR E FRAGOSO, 2012

O ducto coclear engloba o sistema auditivo. Esta estrutura faz parte do labirinto membranoso e é preenchido por endolinfa, conforme descrito anteriormente. O utrículo, o sáculo e os ductos semicirculares englobam o sistema vestibular (CALDAS NETO, 2005). A **Figura 11** mostra o órgão de Corti em destaque.

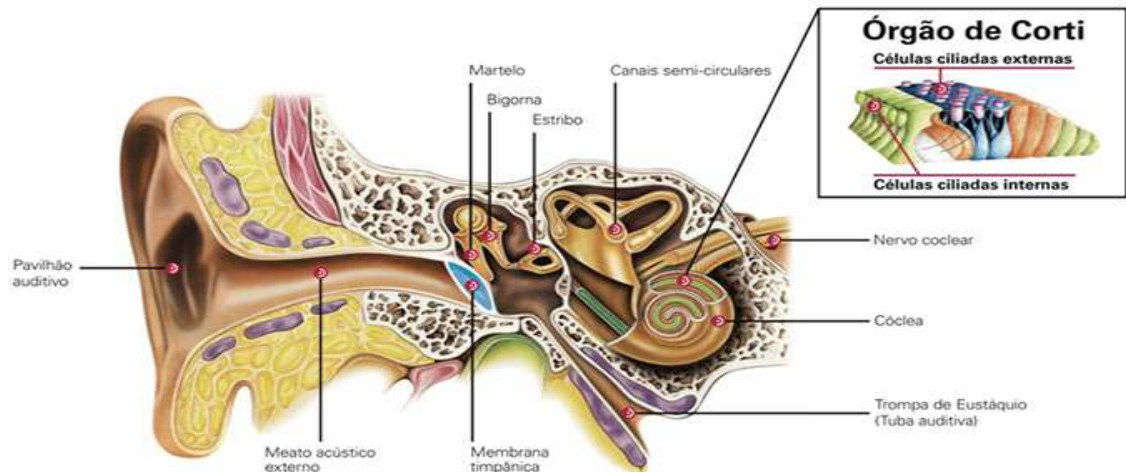


Figura 11. Orelhas externa, média e interna com Órgão de Corti. Fonte: www.medicinapratica.com.br

2.1.2 Sistema Auditivo Central

O Sistema auditivo central refere-se às vias auditivas localizadas no tronco encefálico e áreas corticais. No trajeto auditivo até o córtex cerebral existem muitos centros de integração em que o processamento das informações sonoras é realizado. Os impulsos nervosos são transmitidos através das fibras do VIII par craniano para os núcleos cocleares, tronco encefálico, tálamo e córtex auditivo (HUMES, 1999).

O sistema nervoso auditivo central é uma rede composta por inúmeras fibras nervosas. O sinal elétrico transmitido através das fibras neurais que compõem o nervo auditivo passa para o tronco encefálico, fazendo sinapses em várias estações que transmitem informação acústica para os centros de processamento auditivo no córtex (TEIXEIRA E GRIZ, 2013).

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 MAE e fazendo vibrar a 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; BONALDI, 2013), de acordo com a **Figura 12** abaixo.

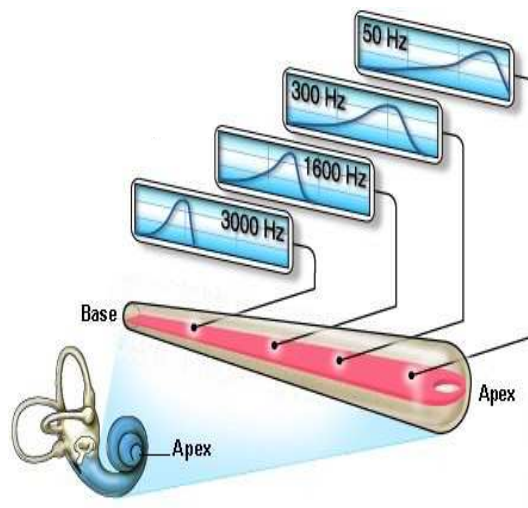


Figura 12: Amplitude do deslocamento da membrana basilar em função da frequência. Fonte: www.cochlea.eu. Ver figura em português

As células sensoriais da região estimulada podem promover a transdução do estímulo em sinal elétrico que será propagado através das fibras da região coclear (MENEGOTTO E COUTO, 2003). 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).

Os feixes de fibras nervosas que formam o ramo coclear do nervo auditivo também estão organizados de forma tonotópica, e as fibras que carregam as informações sobre as frequências altas estão localizadas na periferia do nervo, e as que carregam informações sobre

as frequências baixas estão localizadas no centro do nervo coclear (TEIXEIRA E GRIZ, 2013).

Na **Figura 13**, a seguir, as frequências mostram uma representação no córtex auditivo primário, do ápice (500 Hz) até a base da cóclea (16.000 Hz) e córtex auditivo.

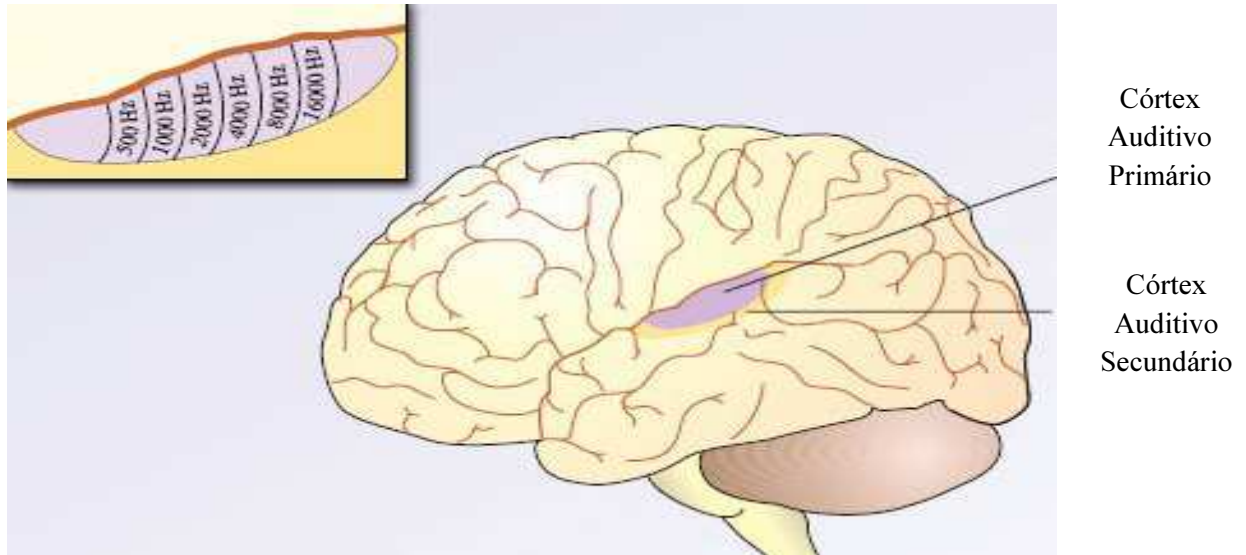


Figura 13. Córtex Auditivo Primário: responsável pela detecção de diferentes frequências correspondentes às regiões da cóclea e Córtex Auditivo Secundário. Fonte: <http://www.edoctoronline.com/medical-atlas.asp?c=4&id=21967>.

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 acaba estimulando as CCI (BONALDI *et al.*, 2003). A **Foto 1** abaixo, mostra as CCE.

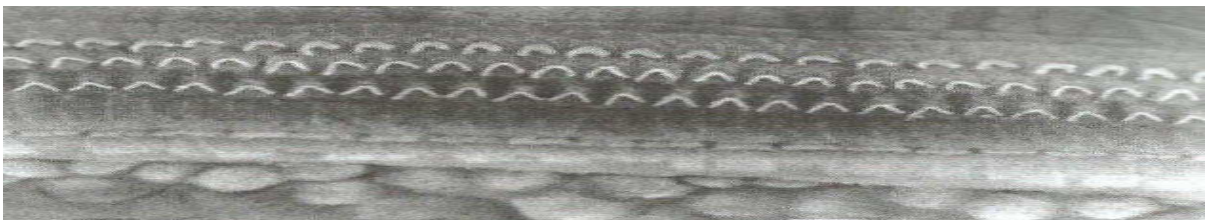


Foto 1: Três fileiras de CCE íntegras. Fonte: Oliveira, 2003.

2.2.1 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 14**, 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).

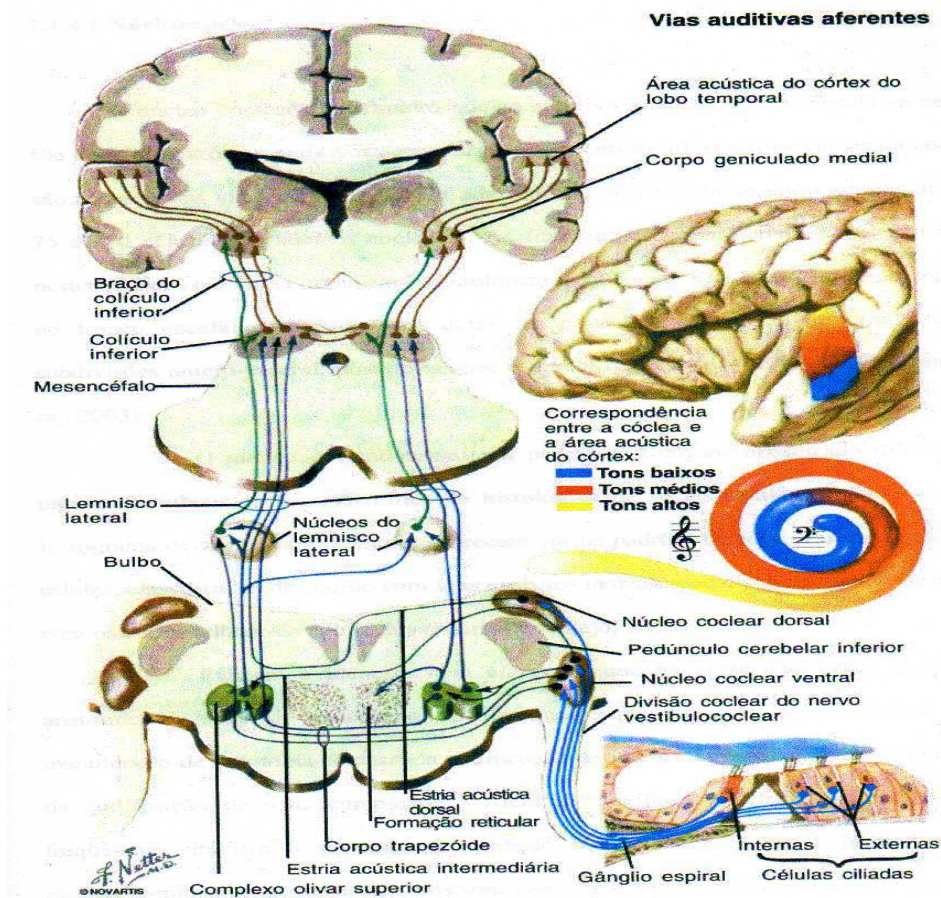


Figura 14. Via auditiva aferente: trajetos principais percorridos pelo estímulo auditivo. Fonte: Modificada de URL: http://www.utdallas.edu/~tres/integ/sen5/display9_21.html

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 AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

A avaliação auditiva é composta por muitos procedimentos, dentre eles, comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos. Esta tem como objetivo diagnosticar o tipo e o grau da perda auditiva, necessidade de tratamento e/ou uso de próteses auditivas (LOPES, 2013).

A seguir, serão descritas as avaliações utilizadas neste estudo.

2.3.1 Audiometria Tonal Liminar (ATL) ou Convencional

É o principal exame para determinar os limiares auditivos, ou seja, para avaliar a audição (LOPES, 2013). Seu objetivo é o de definir a sensibilidade auditiva em diferentes regiões de frequência e sob diferentes condições de chegada do som à cóclea (MENEGOTTO E SOARES, 2006).

Apesar de ser uma avaliação subjetiva, que depende da resposta da pessoa submetida à avaliação, é considerada como o padrão-ouro para a avaliação da audição, possibilitando:

- determinar a existência de perda auditiva, quanto ao tipo (condutiva, neurossensorial, mista ou central) e grau (leve, moderado, severo, profundo);
- auxiliar no diagnóstico diferencial de lesões de orelha externa e/ou média e interna;
- fornecer dados para estabelecer o topodiagnóstico da deficiência auditiva;
- orientar paciente e família sobre a avaliação audiométrica e opções de tratamento;
- auxiliar no direcionamento do processo de habilitação/ reabilitação e aconselhamento do paciente sobre o plano de tratamento;
- verificar a necessidade de encaminhamento para atendimento médico, conforme o tipo de perda auditiva (LOPES, 2013).

Deve ser realizada em cabina acústica ou sala acusticamente tratada, onde o nível de ruído não deve exceder 30 dB Nível de Pressão Sonora (NPS).

Para a realização de audiometria tonal liminar, além da cabina tratada acusticamente, o fonoaudiólogo deve dispor de um audiômetro, no qual estarão acoplados transdutores (fones), para a pesquisa de limiares tonais por via aérea e um vibrador ósseo, para a pesquisa de limiares tonais por via óssea. A **Figura 15** mostra o audiômetro utilizado na pesquisa dos limiares auditivos para este estudo.



Figura 15. Equipamento Unity PC (Siemens) utilizado na realização de audiometria convencional e de frequências ultra-altas de 125 Hz a 16000 Hz.

O paciente deve ser orientado a levantar a mão ou apertar um botão cada vez que ouvir um som (apito), mesmo que este seja muito fraco.

O estímulo usado para obtenção dos limiares é o tom puro, pois permite avaliar diferentes regiões da cóclea, desde a zona basal até a apical. Os limiares são expressos em decibel (dB), e é utilizada uma escala em decibel nível de audição (dB NA) (MENEGOTTO E SOARES, 2006). Normalmente inicia-se o exame pela melhor orelha. Caso o paciente relate não perceber diferença, pode-se testar o tom puro de 1000 Hz nas duas orelhas, iniciando-se na orelha em que o melhor limiar for obtido, ou então iniciar-se pela orelha direita.

Para a obtenção dos limiares auditivos pode-se usar o método ascendente, descendente ou ascendente/descendente. No método descendente, inicialmente, é apresentado um som audível para o paciente. A partir da resposta do mesmo, a intensidade é diminuída de 10 dB em 10dB até que não seja mais audível. Neste momento deve-se realizar incrementos de 5 dB até que o paciente perceba o som novamente, e sendo assim identificado o limiar auditivo (RUSSO E SANTOS, 2011). No método ascendente parte-se de uma intensidade inaudível

para o indivíduo e aumenta-se o tom puro de 10 dB em 10 dB. Quando o paciente ouvir, deve-se diminuir 10 dB e aumentar novamente em passos de 5 dB, até que ele volte a perceber o som.

Buscam-se os limiares de sensação auditiva para tons puros, as menores intensidades em que o paciente perceber o som 50% das vezes em que for apresentado (RUSSO E SANTOS, 2011; MENEGOTTO E SOARES, 2006). Ou seja, o menor nível de pressão sonora em que o paciente detectar a presença de som (tom puro), na via aérea ou óssea. A isso chamamos limiar auditivo. O audiograma é o gráfico em que registramos as informações dos limiares auditivos de cada frequência e de cada orelha, conforme a intensidade e frequência (LOPES, 2013; MENEGOTTO E SOARES, 2006).

O audiograma e o sistema de símbolos para a presença ou ausência dos limiares auditivos por via aérea e via óssea, recomendados pela ASHA (1990), encontram-se na **Figura 16** e no **Quadro 1**, a seguir:

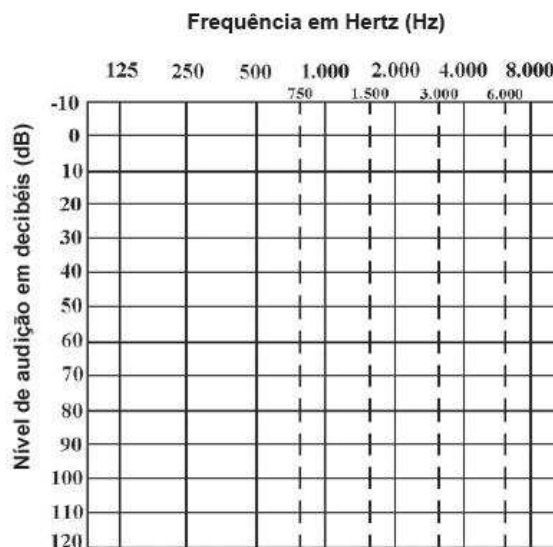



Figura 16: Audiograma recomendado pela ASHA, (1990) Fonte: *AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. Guidelines for audiometric symbols. ASHA 1990; 20(Suppl 2):25-30.*

	VIA AÉREA	VIA ÓSSEA	AUSÊNCIA DE RESPOSTA DO LIMITE MÁXIMO DO AUDIÔMETRO PARA VIA AÉREA	AUSÊNCIA DE RESPOSTA DO LIMITE MÁXIMO DO AUDIÔMETRO PARA VIA ÓSSEA
ORELHA DIREITA SEM MASCARAMENTO	O	<		
ORELHA DIREITA COM MASCARAMENTO	△	[	
ORELHA ESQUERDA SEM MASCARAMENTO	X	>		
ORELHA ESQUERDA COM MASCARAMENTO	□]		

Quadro 1: Símbolos recomendados pela ASHA, 1990. Fonte: *AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. Guidelines for audiometric symbols. ASHA 1990; 20(Suppl 2):25-30.*

Conforme salientado, normalmente inicia-se a audiometria pela frequência de 1000 Hz. Após a determinação dos limiares auditivos, as outras frequências devem ser avaliadas, na seguinte ordem: 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 1000 Hz, 750 Hz, 500 Hz, 250 Hz e 125 Hz (FROTA, 2003; RUSSO E SANTOS, 2011).

2.3.1.1 Classificações 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 descritas as duas primeiras classificações, comumente utilizadas.

2.3.1.1.1 Perda auditiva conforme o local

Condutiva

A lesão está na orelha externa e/ou orelha média, prejudicando a condução do som. Há algum impedimento na passagem do som da orelha externa para a orelha interna, podendo variar desde corpo estranho no MAE, malformação de pavilhão e MAE, otites, disjunção da cadeia ossicular, até a completa malformação do sistema tímpano-ossicular. Todas estas situações podem causar diminuição da acuidade auditiva. No audiograma, percebe-se rebaixamento de via aérea e 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 ou coclear, acometendo o nervo coclear até os núcleos do tronco (LOPES FILHO, 1997). 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.

Mista

A afecção ou lesão encontra-se tanto na via de condução como na de recepção do som, mas a via óssea está mais preservada, 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).

2.3.1.1.2 Perda auditiva conforme o grau

Limiar auditivo é a intensidade na qual um som é percebido em 50% das apresentações, não representando a intensidade sonora mais fraca capaz de ser escutada. (MENEZES, 2013).

Na **figura 17**, mostramos o audiograma de sons familiares, representando o grau de perda auditiva em decibels (dB) e por frequências (Hz), e os sons correspondentes do nosso dia-a-dia. Em cinza, vemos a “banana da fala” com os sons (fonemas) da língua portuguesa (Brasil).

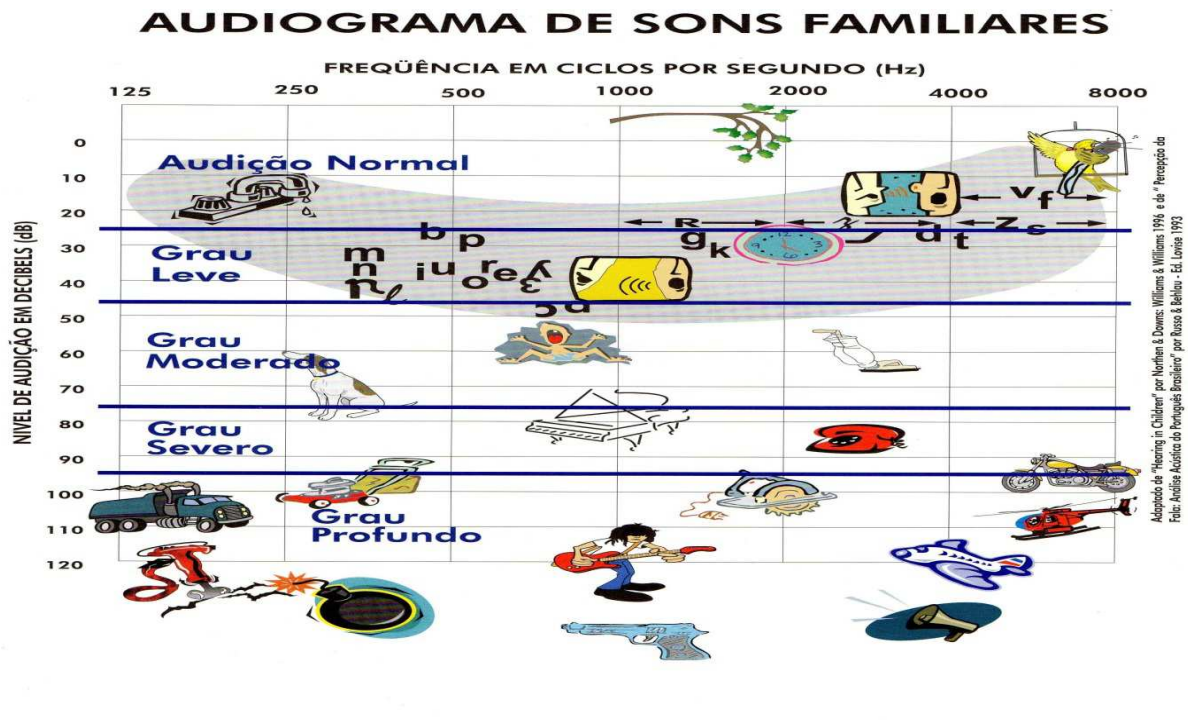


Figura 17. Audiograma de sons familiares. Fonte: Adaptada de "Hearing and Children" por Northern & Downs; Williams & Williams, 1996 e de "Percepção da Fala: Análise Acústica do Português Brasileiro" por Russo & Behlau- Ed. Lovise, 1993.

Em 1997 surgiu a classificação *BIAP* (*Bureau International d'Audiophonologie*), a qual considera a média dos limiares auditivos nas frequências de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz e 4000 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

(BIAP, 1997)

2.3.2 Audiometria em Altas Frequências (AAF)

A AAF nos informa sobre os limiares aéreos em frequências de 9000 Hz a 20000 Hz. Os fones (transdutores) usados são o HDA 200 (Sennheiser E), na **Figura 18**.



Figura18: Fone HDA 200 para uso em audiômetros de altas frequências. Fonte: www.vibrasom.ind.br

Indica-se o uso de tom *warble*, pois ele cobre uma gama maior de frequências, proporcionando maior sensibilidade na obtenção dos limiares auditivos (LOPES E GODOY, 2006). A audiometria de frequências ultra-altas é mencionada na literatura nacional e internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas (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). A AAF é utilizada clinicamente para identificação precoce de alterações auditivas e no acompanhamento da audição de sujeitos expostos a drogas ototóxicas e/ou agentes otoagressores. Muitos investigadores têm declarado que o monitoramento é fundamental para evitar que ocorra um processo de degeneração na espira basal da cóclea (base do ducto coclear) (KLAGENBERG, 2011), embora não exista um critério usado para interpretação dos resultados.

O objetivo principal do monitoramento auditivo é o de identificar a lesão antes que haja um comprometimento dos limiares tonais na faixa de frequências convencional, afetando a habilidade de compreensão da fala. Dessa maneira, é possível preservar sua audição ou detectar precocemente a instalação da perda auditiva, minimizando prejuízos à qualidade de vida, por meio de tratamento médico e fonoaudiológico adequados. Ao detectar perda auditiva, há possibilidade de reabilitação auditiva com a adaptação do aparelho de amplificação sonora individual (JACOB, 2006).

Groh e colaboradores utilizaram a audiometria convencional, em que os limiares auditivos avaliados são de 125 a 8.000Hz, e referiram que os primeiros sinais da perda auditiva em 8.000Hz são detectados na meia idade dos indivíduos, mas em crianças e adolescentes os níveis de audição começam a se deteriorar em frequências acima de 8.000 Hz. Estudos anteriores demonstraram que crianças e adultos jovens são capazes de detectar sinais de até 20.000 a 25.000Hz (GROH *et al.*, 2006). Outro estudo referindo a presbiacusia relata seu início a partir da quinta década de vida, que é considerada a causa mais comum de perda auditiva no adulto (MATTOS E VERAS, 2007). Esta é caracterizada por lesões histopatológicas na orelha interna e nervo coclear que causam perda auditiva neurosensorial (SCHUKNECHT, 1993).

Buren e colaboradores compararam tons puros na via aérea sobre uma faixa de frequências de 125 a 20.000Hz em três grupos de crianças e adolescentes com idades de 10, 14 e 18 anos. Foi detectada queda de sensibilidade nos grupos de 14 e 18 anos, quando comparados aos do grupo de 10 anos na frequência de 14.000 Hz. Portanto 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).

Vale ressaltar, que não há parâmetros de normalidade para AAF, ou seja, não encontramos uma classificação de grau de perda auditiva (SÁ *et al.*, 2007).

2.3.3 Imitanciometria

A imitância acústica analisa a quantidade de energia de um som que se refletiu na membrana timpânica (impedância acústica), e/ou a energia absorvida pelo sistema tímpano-ossicular (admitância acústica) (MENEGOTTO E SOARES, 2006). O equipamento utilizado é o imitanciômetro ou analisador de orelha média, e este possui um fone de ouvido e uma sonda (MENEGOTTO E SOARES, 2006; ROSSI, 2003).

Para o vedamento do meato acústico externo é utilizada uma oliva de borracha acoplada na sonda (MENEGOTTO E SOARES, 2006; CARVALHO, 2013). A imitanciometria é composta por dois testes: timpanometria e pela pesquisa dos reflexos acústicos (MENEGOTTO E SOARES, 2006; LINARES E CARVALHO, 2008), sendo um método objetivo e de fácil aplicação (ROSSI, 2003).

A timpanometria apresenta a mudança na admitância da orelha média conforme ocorrem as variações de pressão no meato acústico externo (MENEGOTTO E SOARES, 2006; ROSSI, 2003; CARVALHO, 2013). Para aquisição dessa medida, certa quantidade de

energia acústica é introduzida no meato acústico externo por meio de um alto-falante localizado na sonda (CARVALHO, 2013).

O resultado é apresentado em um gráfico de volume equivalente (eixo das ordenadas) pela pressão (eixo das abcissas). A classificação utilizada para tom de 226 Hz é de Jerger (1970), que divide as curvas timpanométricas em A, B e C. A curva tipo A tem admitância máxima próxima a 0 daPa, não sendo superior a -100 daPa e é relacionada com orelhas médias com funcionamento normal. A curva tipo B tem um formato plano, não apresentando um pico de admitância máxima em qualquer variação de pressão e é relacionada com imobilidade do sistema tímpano-ossicular ou fluido na cavidade timpânica. A curva tipo C demonstra o ponto de admitância máxima em pressões evidentemente negativas. Ainda há subtipos da curva timpanométrica do tipo A (JERGER, 1974). A curva timpanométrica tipo Ar apresenta rebaixamento do valor máximo de admitância, sugerindo rigidez do sistema tímpano-ossicular e a curva tipo Ad apresenta elevação no valor máximo de admitância, sugerindo excesso de mobilidade do mesmo (MENEGOTTO, 2006). Temos, ainda, a curva do tipo D, em que a curva apresenta duplo pico de máxima admitância (CARVALHO, 2013).

O reflexo acústico é uma contração bilateral do músculo estapédio na presença de sons intensos (MENEGOTTO, 2006; CARVALHO, 2013). A medida mais comumente realizada é a da pesquisa dos limiares ipsilaterais e contralaterais com tom puro nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz (MENEGOTTO, 2006). A medida do reflexo acústico é também utilizada, além de avaliar as condições de orelha média, para se adquirir informações sobre o funcionamento da cóclea, nervo auditivo, tronco encefálico e nervo facial (LINARES, 2013).

A captação do reflexo acústico é feita pela sonda e o nome do reflexo (ipsi e contralateral) é dado pela aferência, sendo contralateral o fone e ipsilateral a sonda. A intensidade do limiar do reflexo contralateral é um aspecto relevante para o diagnóstico de alguns tipos de hipoacusias (ROSSI, 2003). Após a captação dos mesmos, é preciso comparar com os limiares da audiometria tonal. Contudo seu uso de forma isolada não é aconselhado para prever o grau de uma perda auditiva (LINARES, 2013).

Com o procedimento da timpanometria e da pesquisa dos reflexos acústicos, podemos atingir conhecimentos sobre as condições tímpano-ossiculares e sobre a integridade da via auditiva (LINARES, 2013).

2.3.4 Emissões Otoacústicas (EOA)

As emissões otoacústicas proporcionam uma avaliação objetiva do sistema auditivo periférico. É útil para o diagnóstico diferencial de alterações periféricas e centrais, assim como na avaliação da audição de crianças com outros comprometimentos, na triagem auditiva, no monitoramento da função coclear, na análise e prognóstico de perdas auditivas súbitas e perdas auditivas progressivas, nas disfunções cocleares e alterações de cunho metabólico e também na avaliação do sistema eferente olivococlear medial (AZEVEDO, 2003).

As emissões otoacústicas são sons captados no meato acústico externo e são produzidos pelas CCE da cóclea. Esses movimentos das CCE produzem energia mecânica dentro da cóclea e transmitem a energia por meio da orelha média e da membrana timpânica (já transformada em sinal acústico) (SOUSA *et al.*, 2008).

O registro das emissões é realizado por meio de uma sonda no meato acústico externo que contém um gerador de sinal-transdutor, microfone, amplificador, filtros e analisador da resposta (AZEVEDO, 2003). As emissões somente são geradas em bandas de frequências em que as células ciliadas externas são normais ou próximas da normalidade, fornecendo informações sobre diversas partes da cóclea (SOUSA *et al.*, 2008).

As emissões otoacústicas são classificadas em espontâneas e evocadas. As evocadas são divididas em transientes, produto de distorção e estímulo-frequência (AZEVEDO, 2003).

2.3.4.1 Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT)

As emissões otoacústicas transientes (EOAT) são respostas captadas por meio de uma breve estimulação da cóclea. A estimulação pode ser por clique ou *tone burst* (DURANTE, 2013; AZEVEDO, 2003). Quando é por clique, ocorre uma ampla estimulação da cóclea, em torno de 300 a 5000 Hz. Em sujeitos com audição normal, as emissões otoacústicas transientes são registradas em 98% dos sujeitos (AZEVEDO, 2003). As EOAT são importantes para monitorar a fisiologia coclear quando ocorre exposição à ototoxicidade, elementos químicos ou físicos. (DURANTE, 2013; AZEVEDO, 2003). Igualmente, são as mais recomendadas para diagnóstico diferencial de alteração coclear ou retrococlear (AZEVEDO, 2003).

2.3.4.2 Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD)

As emissões otocústicas por produto de distorção (EOAPD) ocorrem pela estimulação por dois tons puros (f_1 e f_2), sendo sinais sonoros de fraca intensidade. A frequência em que a

resposta acontecerá é prevista a partir dos dois tons puros. A resposta é a intermodulação ou produto de distorção produzido pela orelha que foi estimulada (DURANTE, 2013). O produto de distorção ocorre pela incapacidade de a cóclea amplificar de maneira linear dois estímulos diferentes (AZEVEDO, 2003). As emissões evocadas por dois tons puros terão frequências que não estão presentes nos estímulos utilizados (SOUSA *et al.*, 2008).

Para o público infantil, entre outras aplicações, as emissões otoacústicas podem ser usadas para monitorar a função coclear frente ao uso de aminoglicosídeos, vancomicina, furosemida, cisplatina, carboplatina e quinino (DURANTE, 2013).

As emissões otoacústicas devem ser interpretadas como um teste de integridade de função coclear, por ser uma medida fisiológica eletroacústica, e não como um teste direto de audição (DURANTE, 2013). O resultado das emissões otoacústicas deve ser associado às demais avaliações audiológicas (SOUSA *et al.*, 2008).

2.4 HEMOGLOBINOPATIAS

2.4.1 Hemoglobina

A hemoglobina é o pigmento que dá cor aos glóbulos vermelhos (eritrócitos) e tem a função principal de transportar o oxigênio dos pulmões aos tecidos e órgãos. A hemoglobina também ajuda no transporte de nutrientes para as células e recolhe as substâncias tóxicas, como dióxido de carbono, que depois serão retiradas do organismo (WENNING E SONATI, 2007).

A hemoglobina (Hb) consiste em quatro moléculas heme (anéis de porfirina contendo ferro) cada heme combinada com uma cadeia globínica (proteína), como mostra a Figura 21. Assim, a Hb é um heterotetrâmetro com duas cadeias *α-like* (alfa) e duas cadeias *β-like* (beta). Os genes da cadeia *α* se localizam no cromossoma 16 e os da cadeia *β* no cromossoma 11. A molécula heme se liga reversivelmente a uma molécula de oxigênio (O₂) (SONATI E COSTA, 2008).

O peso molecular da Hb é 66.500. A denominação Hb refere-se à forma 2 não oxigenada; a forma contendo O₂ é chamada de oxihemoglobina (HbO₂). A Hb presente na vida fetal (Hb F) difere da Hb do adulto (Hb A), com cadeias globínicas $\alpha_2\gamma_2$. Após o nascimento, este tipo de Hb regride chegando aos valores da vida pós-natal aos seis meses de

idade. O padrão de Hb normal, pela eletroforese da hemoglobina (EH) após este período é o da Hb A ($\alpha_2\beta_2$) 96%, Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$)2%-3% e Hb F 0%-2% (SONATI E COSTA, 2008).

A análise da hemoglobina serve para identificar doenças como anemia falciforme ou talassemia, por exemplo.

2.4.2 Hemoglobinopatias

São anormalidades da hemoglobina devido à alteração genética determinante da estrutura molecular da hemoglobina com as normalidades clínicas e laboratoriais características e frequentemente anemia manifesta. Também pode-se definir como anemia hemolítica excessiva decorrente de defeitos intrínsecos dos eritrócitos que advém de distúrbios da síntese da Hb AS. Hemoglobinopatias resultam, então, de mutações que afetam tanto a estrutura como a síntese dos componentes da Hb. As alterações estruturais produzem as Hb variantes: Hb S, Hb C, Hb D, Hb E e outras. As alterações da síntese afetam as cadeias globínicas α e β (talassemias), podendo ainda ocorrer mutações complexas envolvendo alterações de estrutura e síntese (Hb S β) (FORGET E BUNN, 2013).

As hemoglobinopatias são as doenças genéticas mais comumente encontradas em seres humanos com mais de 300.000 indivíduos severamente afetados em todo o mundo (HIGGS, 2013).

O **traço falciforme** caracteriza o portador assintomático, heterozigoto para Hb S, representado laboratorialmente por Hb AS. Os portadores não apresentam a doença, nem possuem anormalidades no número e forma de hemácias, geralmente evidenciados por análises de rotina (NAOUM, 1999; BONINI-DOMINGOS, 1993). Entretanto no estado de homozigose, (Hb SS), chamado também de **anemia falciforme**, as alterações clínicas e hematológicas são bem evidentes (NAOUM, 1999). A denominação **talassemia** abrange um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos da síntese de hemoglobina, caracterizado por redução na produção de uma ou mais cadeias polipeptídicas de globina, o que resulta no desenvolvimento de anemia microcítica e hipocrômica (NAOUM, 1999; BONINI-DOMINGOS, 1993).

2.4.2.1 Anemia falciforme (AF) / doença falciforme (DF)

Caracterizada por anemia hemolítica crônica, causada por herança homozigótica produzindo Hb S. É a doença hereditária monogênica mais comum na população brasileira, e ocorre predominantemente entre afrodescendentes consistindo em um verdadeiro *pool* genético variado pela intensa miscigenação da população brasileira. É uma das doenças hereditárias mais antigas da humanidade (KIKUCHI, 2007). É comum na África, na Europa Mediterrânea, no Oriente Médio e regiões da Índia (PLATT, 1994).

A DF pode estar presente em homozigose (HbSS ou AF), ou em heterozigose (Ex: HbSC, HbSβ-talassemia). Vale a pena ressaltar que a heterozigose HbSA, ou traço falciforme (TF), não se enquadra nesta classificação, pois estes pacientes não apresentam as manifestações clínicas e bioquímicas da DF (STEINBERG, 2003; SERJEANT, 2013).

Nos eritrócitos com hemoglobina S, a valina é substituída pelo ácido glutâmico no 6º aminoácido da cadeia β (MAROTTA *et al.*, 1977; ABOUD-ELHAMD, 2012), como mostrado na **Figura 19**, abaixo.

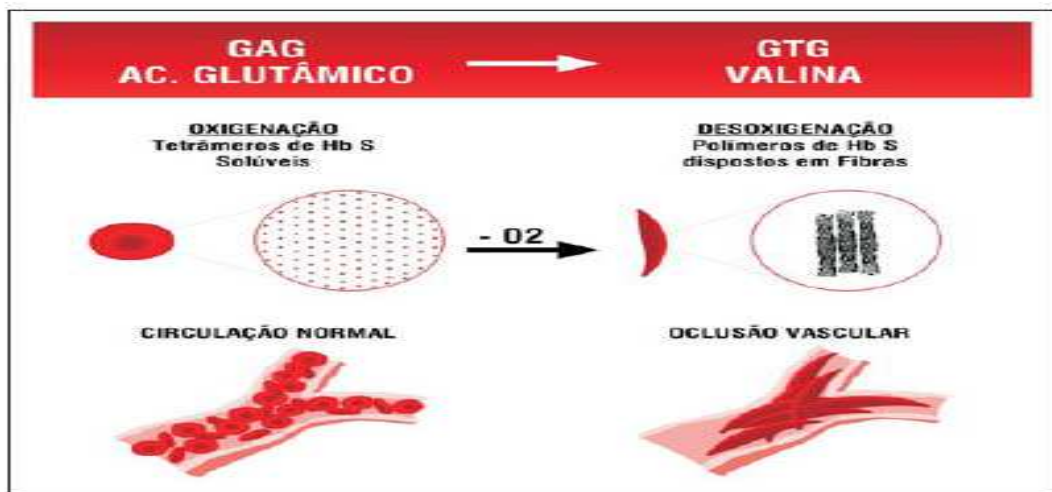


Figura 19: Oxigenação e desoxigenação da HbS com oclusão vascular Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300011

A Hb S oxigenada é muito menos solúvel que a Hb A oxigenada. A mutação pontual da anemia falciforme faz com que a Hb S, quando desoxigenada e em elevada concentração, se polimerize, assumindo a forma de uma foice (TOMÉ-ALVES *et al.*, 2000), de acordo com a **Figura 20**.

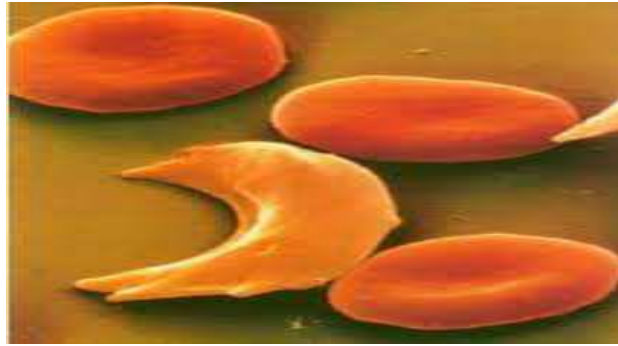


Figura 20: Falcização das hemácias. Fonte: conscienciafalciforme.blogspot.com.

Os eritrócitos ficam distorcidos e rígidos (falcização ou afoçamento das hemácias), aderem ao endotélio vascular e obstruem arteríolas e capilares, levando a um quadro clínico de anemia hemolítica com eventos vaso-oclusivos, base fisiopatológica da doença (SONATI E COSTA, 2008), provocando isquemia e infarto dos tecidos afetados, pela obstrução dos vasos sanguíneos (ZAGO *et al.*, 2004).

A obstrução venosa predispõe à trombose. Como os eritrócitos falciformes são frágeis, o trauma mecânico da circulação produz a hemólise, conforme esquema a seguir, na **Figura 21**. A hiperatividade crônica compensatória da medula deforma os glóbulos (ZAGO *et al.*, 2004).

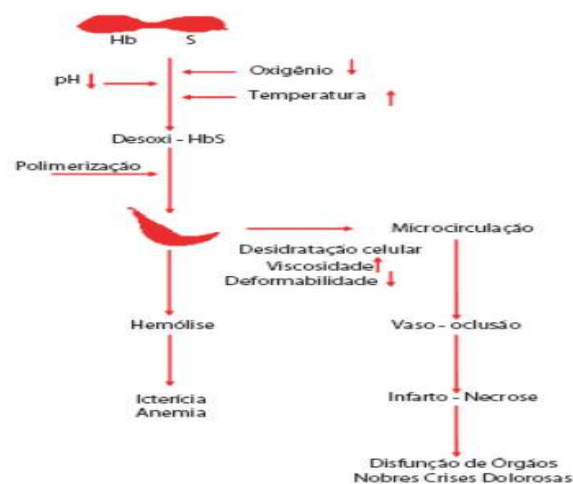


Figura 21: Esquema representando a característica química da HbS na ausência ou diminuição da tensão do oxigênio. Fonte: www.medicinanet.com.br

O genótipo é o fator de risco mais importante para a severidade da doença, sendo os pacientes em homozigose mais afetados, seguidos da HbS⁰-talassemia (ASHLEY-KOCH *et al.*, 2000; BUNN *et al.*, 2010).

2.4.2.1.1 Epidemiologia

A doença falciforme está dentre as doenças genéticas de maior importância epidemiológica no Brasil e no mundo (DINIZ *et al.*, 2009). No mundo, estima-se que nasçam cerca de 275.000 crianças portadoras de formas graves de doença falciforme com taxa de 2,3: 1.000 nascidos vivos (MODELL E DARLISON, 2008).

No Brasil, estima-se que 25 mil a 30 mil pessoas tenham a doença, sendo considerada pela coordenação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme do Ministério da Saúde como um problema que requer medidas de saúde pública. Dados do Ministério da Saúde apontam que 3.500 crianças nascem com a doença por ano e cerca de 200 mil apresentam o traço falciforme, ou seja, possuem apenas um gene da doença e não desenvolvem os sintomas relacionados (Portal Brasil publicado: 12/11/2012 12h31). Estima-se que cerca de 4% da população brasileira e de 6% a 10% dos afrodescendentes são portadores do traço falciforme e que, anualmente, nascem aproximadamente três mil crianças portadoras de doença falciforme, número este que corresponde ao nascimento de uma criança doente para cada mil recém-nascidos vivos (CANÇADO *et al.*, 2009).

O Rio de Janeiro registra a segunda maior prevalência entre os estados - com um caso para cada 1,2 mil nascidos. A cada mês, são diagnosticados aproximadamente 17 casos. A maior parte dos pacientes está na Bahia, devido ao alto número de afrodescendentes, com um caso a cada 500 nascimentos. No Rio Grande do Sul (RS), a incidência de DF varia de 1: 11.000 e, na Bahia, de 1: 650 nascidos vivos (CANÇADO E JESUS, 2007). Estudo realizado no RS, verificou prevalência de 1,2% do gene da Hb S e 0,4% da Hb C em triagem neonatal (DAUDT *et al.*, 2002).

Reconhecendo a importância epidemiológica da doença falciforme, dois importantes passos foram dados pelo Governo Federal: a elaboração do "Programa Anemia Falciforme (PAF)", em 1996, e a criação do "Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)", em

2001, Portaria GM/MS nº 822/01, que estabeleceu a inclusão de testes para identificação da DF nos exames de rotina realizados em todos os recém-nascidos brasileiros, conhecido como "teste do pezinho" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

2.4.2.1.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença podem ocorrer a partir dos primeiros seis meses e podem se estender durante toda a vida do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; LOUREIRO E ROZENFELD, 2005).

São três as manifestações clínicas da DF: vasclusão, anemia crônica e infecção. A vasclusão é a mais comum e a mais precoce das manifestações, podendo envolver qualquer sistema de órgãos, causando complicações graves como acidente vascular cerebral ou encefálico (AVC/AVE) e infarto ósseo (RAMALHO et al., 2003).

Há três fenômenos atuando para a obstrução dos pequenos vasos e, conseqüentemente, na vasclusão: desoxigenação, polimerização e desidratação da hemoglobina. Na anemia hemolítica crônica, a hemólise intravascular diminui a produção das hemácias. (VILLAGRA et al., 2007)

A vasclusão ocorre no baço e leva à asplenia funcional. A disfunção esplênica reduz a vigilância imunológica e aumenta a susceptibilidade para infecções por bactérias encapsuladas (ou encapsulamento de bactérias) como *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo b, *Neisseria meningitides*, *Klebsiella* e *Salmonella* (CARDOSO, 2005; TAKAHASHI, 2005).

Nas manifestações clínicas e radiológicas na cabeça e pescoço, encontramos ainda: vasooclusão; cefaleia; dor focal e inchaço em infarto ósseo, osteomielite; inchaço de glândula lacrimal; perda auditiva, labirintite hemorrágica, labirintite ossificante; alteração visual; infarto da parede orbital e hemorragia subperiosteal; anemia crônica, deficit neurológico; estenose de artéria carótida interna (ACI), ectasia, aneurisma, estenose; obstrução nasal; hematopoiese extramedular; infecção, febre, dor focal, congestão/edema; e linfadenopatias (SAITO et al., 2010).

Enfatizando, as complicações clínicas na DF incluem alguns mecanismos como: anemia hemolítica crônica, de intensidade moderada ou grave, episódios dolorosos e intermitentes de vasclusão, risco permanente de infecções como resultado de autoinfarto esplênico, síndrome torácica aguda, acidentes vasculares encefálicos (AVE), priapismo, retinopatia, infarto e necrose em múltiplos órgãos: ossos e articulações, baço, pulmões e rins

(ZAGO *et al.*, 2004; MADIGAN E MALIK, 2006; SAITO, 2010). De forma aguda, também podem se desenvolver infecção, aplasia da medula óssea, ou envolvimento do pulmão (síndrome torácica aguda) (CASTRO *et al.*, 2003; ATAGA *et al.*, 2004; MACHADO E GLADWIN, 2005; KATO *et al.*, 2007).

Inflamação, ativação endotelial, anormalidades da membrana eritrocitária, adesão de leucócitos, ativação e agregação plaquetária, ativação da coagulação e biodisponibilidade anormal de vários fatores vasoativos desempenham importante papel nos fenômenos vasoclusivos (URBINATI *et al.*, 2006). Aparentemente existe um estado de inflamação crônica nos pacientes com DF.

Crianças possuem elevado risco de infartos nas grandes artérias cerebrais, resultado de um processo vascular envolvendo as grandes artérias do círculo de Willis. Pode haver tumefacção, causada pela obstrução de vasos, nas mãos e nos pés principalmente das crianças, também acompanhada de dor (ADAMS, 2007).

2.4.2.1.3 Diagnóstico

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 2001, pela Portaria GM/MS nº 822/01, implementou o "teste do pezinho" pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo possível a investigação da DF, na rede pública e privada, em várias partes do país. (Brasil 1996) Programa Anemia Falciforme. Secretaria de Assistência à Saúde. Ministério da Saúde, Brasília; Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822/GM de 06/06/2001. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001. O diagnóstico precoce e a rápida avaliação seguidos do tratamento precoce aumentam a sobrevivência e melhoram a qualidade de vida desses pacientes (SOMMER *et al.*, 2006; CANÇADO, 2007). O exame também pode ser realizado considerando a história clínica do paciente, a presença dos sintomas da doença e história familiar. Laboratorialmente, pode apresentar anemia moderada a grave com presença de célula falciforme à microscopia. Requer eletroforese da hemoglobina para que as variantes possam ser distinguidas com a focalização isoelétrica ou a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).

2.4.2.1.4 Tratamento

As crises são tratadas com analgésico e outras medidas de suporte. Transfusões são ocasionalmente necessárias. Vacinas contra as infecções bacterianas, antibióticos profiláticos e tratamento agressivo das infecções são utilizados (QUINN *et al.*, 2010).

A Hidroxiureia (HU) e suplemento de folato prolongam a vida. A HU aumenta a expressão da Hb F, cuja síntese pode resultar na supressão da proliferação dos eritrócitos falciformes. A HU é capaz de gerar óxido nítrico (ON), que é vasodilatador e antitrombótico e é considerada a melhor opção terapêutica, atualmente disponível, para a melhora clínica e hematológica. Outras drogas possuidoras de eficácia terapêutica similares à HU vêm sendo pesquisadas, havendo, portanto, possibilidade de futuramente a HU ser substituída por outra droga destituída de potencial carcinogênico, pois há risco de depressão da função da medula óssea (SCHNOG *et al.*, 2004; MEYAPPAN *et al.*, 2005; COSTA, 2001; ROTTER *et al.*, 2005).

No estudo de Bandeira *et al.* (2004), pacientes entre 7 e 17 anos de idade, quando receberam o tratamento com HU, apresentaram boa resposta clínica com redução do número de internações, dos episódios dolorosos e da necessidade transfusional. No entanto, a utilização é uma experiência recente e há questionamentos quanto aos benefícios e toxicidade desta droga no organismo infantil, quando utilizada por longo período (MEYAPPAN *et al.* 2005; SILVA E SHIMAUTI, 2006).

Também poderão ser realizadas transfusões durante exacerbações da anemia. Pacientes com complicações graves, como acidente vascular cerebral, são submetidos a regimes regulares de transfusão sanguínea ou exsanguíneo transfusão, em geral a cada 28 dias. Pacientes neste regime tendem a acumular ferro no organismo (hemossiderose), o que pode ser controlado com o uso de substâncias quelantes. Se o ferro não for adequadamente quelado, pode se depositar em órgãos como o fígado, coração e rins trazendo outras complicações (PLATT *et al.* 1994; CANÇADO, 2007).

2.4.2.1.5 Prognóstico

Zago relata que avanços no conhecimento de novos aspectos moleculares, celulares e clínicos da DF confirmam ser uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos

cl clinicamente controláveis. Sobre o tratamento, informa que há uma significativa melhora no prognóstico dos pacientes com DF, nos últimos dez anos, mundialmente (ZAGO, 2002).

Inúmeros fatores contribuíram para a melhora da qualidade de vida e redução da taxa de mortalidade nos primeiros cinco anos: diagnóstico neonatal, tratamento com vacinas e penicilina profilática e a orientação do reconhecimento precoce do sequestro esplênico pelas mães ou cuidadoras, a identificação das crianças com maior risco de acidente vascular cerebral/ encefálico (AVC/AVE), início precoce das transfusões de hemácias, diagnóstico e tratamento da Síndrome Torácica Aguda (STA). A introdução da hidroxiureia reduziu o número de crises vasclusivas, número de hospitalizações, tempo de internação, a ocorrência de STA e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos (STEINBERG *et al.*, 2003; CANÇADO, 2007).

2.4.2.2 Doença da Hb C

É uma hemoglobinopatia que causa sintomas similares aos da DF, de intensidade mais leve. Nos Estados Unidos da América, de 2 a 3% dos negros apresentam este traço em um dos pais. Os sintomas dos homozigóticos são geralmente similares, mas menos intensos que os da DF. Na Hb C, os eritrócitos não falcizam. O diagnóstico é por eletroforese das Hb. Nos heterozigotos, a única anormalidade laboratorial é constituída pelos eritrócitos alvos.

2.4.2.3 Doença Hb S-C

É uma hemoglobinopatia que provoca sintomas similares aos do falciforme (DF), porém também mais leves. 10% dos negros americanos manifestam o traço Hb S. A combinação SC é mais comum que a doença homozigótica Hb C. A anemia da doença Hb S-C, é mais leve que na doença C. A maioria dos sintomas é igual, usualmente é menos frequente e menos intensa, entretanto foram encontrados casos com hematúria, hemorragia de retina e necrose asséptica da cabeça femoral.

2.4.2.4 Doença Hb E

Essa doença ocasiona anemia hemolítica leve, em geral, sem esplenomegalia. É a terceira Hb mais prevalente no mundo, após a Hb A e Hb S, primariamente na população negra e na população do sudeste da Ásia, a incidência da doença homozigótica é maior que 15%. Os heterozigóticos (Hb A-E) são assintomáticos. Os pacientes heterozigóticos de Hb E e β -talassemia apresentam doença hemolítica mais forte que a S-talassemia ou doença homozigótica Hb E e usualmente expressam esplenomegalia. Nos heterozigóticos (Hb A-E),

os resultados laboratoriais de rotina são normais. Nos homozigóticos para a Hb E, existe uma anemia microcítica com células alvo (E) proeminentes. O diagnóstico é feito pela eletroforese da Hb. O tratamento para homozigóticos graves é a transfusão.

2.4.2.5 Talassemias

Cooley e Lee, em 1925, descreveram pela primeira vez a doença como uma anemia crônica e fatal da infância, com hipocromia, microcitose e presenças de células em alvo. Posteriormente a doença foi denominada de anemia de Cooley ou anemia do Mediterrâneo. (NEEL E VALENTINE, 1946). Depois houve a descrição de anemias similares; porém, em 1955, Zuelzer e colaboradores aventaram a possibilidade de existir dois genes diferentes associados à talassemia. Em 1958, Rinesmith, Schroeder e Martin descreveram a existência das cadeias alfa e beta da Hb A, e dessa forma, em 1959, Ingram e Stretton associaram a talassemia às cadeias alfa e beta da Hb (HILL *et al.*, 1962).

2.4.2.5.1 Origem e epidemiologia

São doenças originárias do Mediterrâneo (Itália, Grécia, Turquia) e sudeste Asiático. Assim como na DF, a migração dessas populações e a miscigenação genética resultaram na proliferação das talassemias por diversas partes do mundo. No Brasil, encontramos principalmente na região sudeste, onde a frequência de β - talassemia na população caucasóide é de cerca de 1% (SONATI E COSTA, 2008). Estimativa de 56.000 nascimentos com a forma grave da doença no mundo, dos quais 30.000 necessitariam de transfusão crônica (MODELL E DARLISON, 2008).

2.4.2.5.2 Definição e Classificação

As talassemias são um grupo de anemias microcíticas e hemolíticas hereditárias caracterizadas por defeitos quantitativos nas sínteses globínicas. São divididas em α e β , de acordo com a cadeia que tem sua produção diminuída ou ausente, podendo ocorrer deleção parcial α^+ ou total α^0 de um ou mais dos quatro genes da α - globina, levando a um acúmulo de cadeias β . Na β - talassemia, ocorre diminuição na cadeia da β - globina com acúmulo de cadeias α (FORGET E BUNN, 2013), conforme a **Figura 22**.

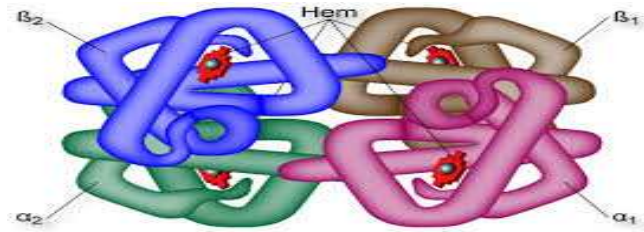


Figura 22: Cadeia de hemoglobina. Fonte: Ferreira, 2014

As cadeias em excesso são instáveis e se precipitam, levando às alterações da membrana eritrocitária e à destruição precoce das células (eritropoiese ineficaz). Anormalidades desse tipo de doença são a hipocromia e microcitose, resultantes da hemoglobinizacão deficiente dos eritrócitos. Junto com a hemólise, estas são as bases fisiopatológicas da talassemia. Esse desequilíbrio provoca ainda hemoglobinizacão deficiente causando hipocromia e microcitose que, juntamente com a hemólise, são as bases fisiológicas da talassemia (KOHNE, 2011).

2.4.2.5.3 α - talassemia

O gene da α - globina se localiza no cromossoma 16 e a α - talassemia é mais comumente causada por deleções de um ou mais destes genes, e mais raramente pelas mutações pontuais, esta última provoca fenótipo mais grave (FUCHAROEN E VIPRAKASIT, 2009). Atualmente, há cerca de 128 defeitos moleculares descritos que podem causar a doença (HARTEVELD E HIGGS, 2010).

Os grupos fenotípicos encontrados são: α - talassemia mínima ou portador silencioso, α - talassemia menor ou traço talassêmico, Doença da Hb H (β_4), Doença de Bart's e ainda associação da α -talassemia com outras Hb variantes, além da associação com a β - talassemia (VICHINSKY, 2013).

No Brasil, são estimados 20% de heterozigotos e 2% de homozigotos dentre as populações afrodescendentes e de descendência europeia (WAGNER *et al.*, 2010).

O diagnóstico é realizado pelo hemograma, EH e HPLC, esta última em populações de alto risco (VICHINSKY, 2013).

As manifestações clínicas mais frequentes são crises hemolíticas, associadas a infecções.

O tratamento varia conforme a doença, muitas vezes sendo necessárias transfusões sanguíneas, quelação de ferro, reposição de ácido fólico e antibioticoterapia adequada. (FUCHAROEN E VIPRAKASIT, 2009). A terapêutica com transfusões sanguíneas crônicas

leva ao acúmulo de ferro em tecidos vitais, com complicações cardíacas, hepáticas e endócrinas, como a pigmentação escura e metálica da pele, diabetes, hipopituitarismo, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, cirrose e arritmias cardíacas e miopatia, principais causas de morte. Uma parte dos pacientes pode ainda ser portadora de doenças infecciosas, como possível complicação das transfusões crônicas (ZAGO, 2004; URBINATI, 2006).

2.4.2.5.4 β - talassemia

O gene da β - globina está situado no cromossoma 11. Cerca de 200 mutações que conduzem à talassemia β têm sido descritas, causando redução ou ausência do locus da globina β (GALANELLO E ORIGA, 2010). O fenótipo da doença está associado ao tipo de mutação, algumas deleções aumentam a produção de Hb F, levando a um quadro mais brando. É possível determinar três fenótipos clínicos importantes: β - talassemia menor ou traço, β - talassemia intermédia ou traço, β - talassemia maior (NIENHUIS E NATHAN, 2012).

2.5 OTOTOXICIDADE

A ototoxicidade é definida como a reação tóxica que gera lesões nas estruturas da orelha interna, afetando o sistema coclear e/ou vestibular, o que pode levar à perda auditiva e a 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 neurosensorial 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. O tratamento desses pacientes com quelantes de ferro devido às transfusões crônicas pode afetar sua audição (STYLES E VICHINSKY, 2005; CHEN *et al.*, 2005; KONTOGHORGES, 2007).

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 B e E; colistina, que pertence ao grupo das polimixinas (DOMINGUEZ-ORTEGA *et al.*, 2007). 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. 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).

Estudos como o de Oliveira e colaboradores, em cobaias, mostram que há um fenômeno de otoproteção contra a ototoxicidade da amicacina, quando doses menores do fármaco são administradas por 30 dias antes da dose ototóxica ou de tratamento. Parece que há 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, 2007).

Em função da dificuldade de estudos de seguimento dos pacientes pediátricos submetidos a tratamentos com fármacos ototóxicos, Oliveira refere que não se pode ter uma ideia 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).

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).

2.5.1 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, AAF, imitanciometria com pesquisa de reflexos acústicos e emissões otoacústicas (EOA) (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), de acordo com a **Figura 23**.

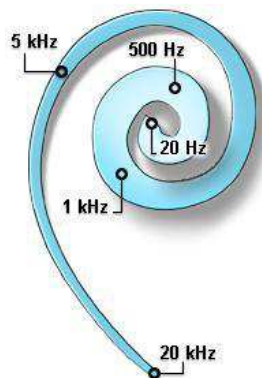


Figura 23: Representação da cóclea conforme a faixa de frequências desde a base (20 KHz) até o ápice (20 Hz). Fonte: www.cochlea.eu

Para monitoração da audição, sugere-se a utilização da audiometria convencional e de AAF, 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; portadores de doenças genéticas que possam causar perda de audição; avaliação de pacientes com zumbido (CARVALLO *et al.*, 2007).

2.5.2 A audição nas hemoglobinopatias

O diagnóstico dos acometimentos de cabeça e pescoço na DF pode ser feito por radiografias, tomografias computadorizadas (TC) e imagem de ressonância magnética (RM). A RM é superior aos demais na detecção de anormalidades sutis da medula óssea, como o infarto e osteomielite em casos agudos. Imagens de alta resolução do osso temporal são essenciais para um diagnóstico seguro de lesões em pacientes com sintomas envolvendo a orelha interna (SAITO *et al.*, 2010).

A perda auditiva neurossensorial (PANS) é uma complicação bem reconhecida da DF, tendo alta prevalência nos pacientes com essa doença (MGBOR *et al.*, 2004; JAVANOVIC-BATERMAN E HEDREVILLE, 2006; ONAKOYA *et al.*, 2002; LIU *et al.*, 2009; PILTCHER *et al.*, 2000). Pode ocorrer de 3,8% a 21,4% das crianças e jovens de até 15 anos de idade com DF (MGBOR *et al.*, 2004). Em jovens acima de 15 anos e adultos com SCD, a prevalência é de 46 a 66% de PANS (JOVANOVIC-BATERMAN E HEDREVILLE, 2006; ONAKOYA *et al.*, 2002).

A patogênese mais aceita da PANS é a vasoclusão recorrente dos vasos sanguíneos labirínticos, quer na distribuição da artéria cerebelar ântero-inferior ou um ramo da artéria basilar, o que pode resultar em hemorragia labiríntica e labirintite ossificante (WHITEHEAD *et al.*, 1998; MGBOR E EMODI, 2004; JOVANOVIC-BATERMAN E HEDREVILLE, 2006; ONAKOYA *et al.*, 2002; LIU *et al.*, 2009). Hemorragia labiríntica é decorrente de alterações nos capilares hemodinâmicos ou lesão de reperfusão (WHITEHEAD *et al.*, 1998). Uma associação entre a hemorragia labiríntica e labirintite ossificante não tem sido plenamente demonstrada, mas há uma teoria que defende que a hemorragia labiríntica provoca uma resposta reparadora de cascatas de fibrose à esclerose e, finalmente, ossificação das estruturas da orelha interna (LIU *et al.*, 2009).

A hemorragia labiríntica é descoberta quando os pacientes apresentam surdez súbita e vertigem. Normalmente é uma complicação de doença sanguínea, mais comumente a leucemia. Apenas alguns casos de hemorragia labiríntica na presença da DF foram relatados (WHITEHEAD *et al.*, 1998). Esses casos são encontrados através da RM.

A labirintite ossificante é uma ossificação patológica das estruturas do labirinto membranoso, como a cóclea, vestíbulo e canais semicirculares. TC de alta resolução do osso temporal mostra calcificação ou ossificação do labirinto membranoso (SAITO *et al.*, 2010.)

Existem várias causas de labirintite ossificante, como labirintite supurativa bacteriana secundária à meningite bacteriana e, geralmente, à otite média. Outras causas conhecidas incluem labirintite viral, otosclerose avançada, trauma, doença autoimune da orelha interna, leucemia e tumores do osso temporal (NEMZEK, 2003). Pode não ser possível diferenciar essas causas apenas com o exame de imagem.

2.5.3 Risco auditivo nas hemoglobinopatias

A surdez vascular ocasiona uma perda auditiva neurossensorial, decorrente de uma insuficiência circulatória ao nível da orelha interna. Como a orelha interna não possui circulação colateral, as alterações decorrentes de distúrbios vasculares e isquemia consequente dependem da localização e da duração do processo isquêmico, que pode ser causado por trombose ou embolia, vasoespasmos e até hemorragias (HUNGRIA, 1995).

A avaliação da audição de crianças e adolescentes que apresentam DF deve ser realizada rotineiramente, pois a condição da doença e do seu tratamento poderiam desenvolver danos à audição e também ao sistema vestibular.

Autores relatam que a crise mais frequente em pacientes com doença falciforme é a vasoclusiva (RUBIN E FARBER, 2002). Na surdez súbita, as causas mais prováveis são a vascular e a virótica, não sendo possível evidenciar exatamente a etiologia, sendo chamada de idiopática. A insuficiência vascular causa: espasmos vasculares, trombozes, embolia, hemorragia no ouvido interno e hipercoagulação, sendo frequentemente mencionadas como os fatores mais comuns da surdez súbita (STYLES E VICHINSKY, 1996).

Estudo como o de Styles e Vichinsky, Chen e colaboradores e Kontoghiorghes demonstram o efeito ototóxico de alguns fármacos utilizados no tratamento dos pacientes com doença falciforme, o que poderia afetar tanto a cóclea (audição) como o vestíbulo (equilíbrio). (STYLES E VICHINSKY, 1996; CHEN *et al.*, KONTOGHIORGHES, 2007)

3 JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

Estudo da audição em pacientes com hemoglobinopatias para estabelecer se existe diferença entre crianças, adolescentes e adultos no que diz respeito ao tipo e grau de perda auditiva nessa população, priorizando exames com maior sensibilidade e possibilidade de diagnóstico precoce de alterações na função auditiva, podendo auxiliar na terapêutica adotada.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

Estudar frequências ultra-altas no rastreamento audiométrico em grupos de pacientes com hemoglobinopatias de diferentes faixas etárias, e analisar a influência da duração da doença e da exposição ao tratamento.

5 HIPÓTESE DE TRABALHO

5 HIPÓTESE DE TRABALHO

A duração da doença e eventuais efeitos adversos do tratamento exporiam os pacientes a ampliação de manifestações fisiopatológicas da doença, com potencial repercussão na função auditiva.

6 METODOLOGIA

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Estudo transversal, prospectivo, analítico, de fins diagnósticos.

6.2 Setting/ Cenários

Os pacientes foram atendidos nas consultas marcadas no ambulatório de Hematologia, onde receberam informações sobre a pesquisa e convidados a dela participar. Então, foram encaminhados para o ambulatório de Otorrinolaringologia, onde é feita a avaliação pelo Otorrinolaringologista. Após, houve encaminhamento para a Fonoaudiologia para que fosse feita a anamnese, para que lessem e assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização da avaliação audiológica.

Os resultados foram colocados no prontuário do paciente para que a equipe de Hematologia pudesse ter acesso com o intuito de diagnosticar possíveis danos à audição, sua monitoração com o propósito de realizar eventuais modificações no protocolo de administração das medicações quando verificado dano ao sistema auditivo.

6.3 Amostra

A colheita foi realizada de 31/10/2011 com o início dos exames clínicos até setembro de 2014 com a colheita de dados no prontuário on-line.

6.4 Logística, Instrumentos e Medidas

Todos os participantes da pesquisa realizaram:

- Inspeção do meato acústico externo para remoção de cerume, se necessário.
- Questionário breve sobre antecedentes auditivos.
- Avaliação audiológica.

Os pacientes eram encaminhados do ambulatório de Hematologia para o ambulatório de Otorrinolaringologia (ORL). Realizavam otoscopia com as ORLs Dr^{as} Caroline Royer e Cláudia Schweiger. Eram passados para a equipe de Fonoaudiologia, onde liam e assinavam o TCLE com as Fg^{as}. Lúcia Geyer e Liese Weigert. Foram feitas perguntas sobre antecedentes auditivos e sobre uso de equipamentos eletrônicos individuais (fones de ouvido) antes dos exames. Todos os exames foram realizados pela Fg^a, Lúcia Geyer. Realizavam imitanciometria, audiometria e emissões otoacústicas. Após, eram liberados. Os exames eram anexados ao prontuário de cada paciente para que o ambulatório de Hematologia tivesse acesso.

Alguns pacientes não foram incluídos no estudo por terem idade acima do ponto de corte de 35 anos. Nenhum paciente recusou-se a assinar o TCLE.

Uma das pacientes apresentou perda auditiva e foi encaminhada para inscrever-se no Programa de Doação de Aparelhos de Amplificação Sonora pelo SUS.

6.4.1 Equipamentos utilizados na pesquisa.

- audiometria em frequências convencionais e ultra-altas (equipamento Siemens Unity PC Audiometer com fones via aérea HDA 200 e ósseos B-71);
- imitanciometria (equipamento Interacoustics Impedance Audiometer AZ26);
- emissões otoacústicas transientes e por produto de distorção (equipamento ILO 292-Otodynamics DPEchoport).

As audiometrias tonal liminar (ATL) e de altas frequências (AAF) foram realizadas com o audiômetro Siemens Unity PC (Alemanha), calibrado em dB NA de acordo com a norma ANSI s 3.6-1989 (Anexo 1), com fones aéreo HDA 2000 e ósseo B-71. A audiometria tonal por via aérea foi realizada nas frequências de 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1.000 Hz, 1.500 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz, 4.000 Hz, 6.000 Hz, 8.000 Hz, 9.000 Hz, 10.500 Hz, 11.200 Hz, 12.500 Hz, 14.000 Hz e 16.000 Hz. Por via óssea em 500 Hz, 750 Hz, 1.000 Hz, 1.500 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz, 4.000 Hz. Foi utilizada a técnica descendente, em que inicialmente é apresentado um tom audível e, após a primeira resposta do paciente, são realizadas diminuições de 10 dB NA até que o indivíduo não responda mais ao som. A seguir são realizados aumentos de 5 dB NA até que o indivíduo responda novamente, estabelecendo assim o limiar auditivo para cada frequência. Iniciava-se a audiometria pela frequência de 1.000 Hz na orelha direita. Os limiares na audiometria tonal por via aérea eram pesquisados de 1.000 a 16.000 Hz, depois novamente testado o limiar em 1000 Hz e testado 500 Hz, 250 Hz e 125 Hz. A audiometria por via aérea foi realizada inicialmente com tom puro. Após a obtenção dos limiares em todas as frequências, os fones eram retirados e recolocados com a ajuda do paciente. A audiometria era então confirmada com tom modulado (*warble tone*). A audiometria tonal por via óssea era iniciada pela frequência de 500 Hz até 4.000 Hz, utilizando o tom modulado.

O critério de normalidade utilizado para a ATL (125 Hz a 8.000 Hz) foi a classificação da BIAP (*International Bureau for Audiophonology*), na qual a média das frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz menor de 20 dBNA é considerada audição normal.

Para AAF (9.000 Hz a 16.000 Hz) foi utilizado como critério de normalidade limiaries até 25 dB NA, conforme estudos prévios em indivíduos audiológicamente normais (PEDALINI *et al.*, 2000; SAHYEB *et al.*, 2003; SÁ *et al.*, 2007; CARVALLO *et al.*, 2007; WEIGERT *et al.*, 2013).

Na imitanciometria, avaliamos a curva timpanométrica e reflexos acústicos contralaterais em 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz e 4.000 Hz e ipsi-laterais em 1.000 Hz e 2.000 Hz. As medidas de imitância acústica foram realizadas com a colocação da sonda revestida por uma oliva de látex no meato acústico externo. Utilizamos a classificação de Jerger (1970).

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

As emissões otoacústicas transientes foram realizadas da mesma forma. Como critério de normalidade, considerou-se como respostas presentes a reprodutibilidade de 50 %, relação sinal/ ruído positiva (+ ou - 3 dB) e estabilidade acima de 70 %.

6.5 Critério de inclusão

- Pacientes do ambulatório de hemoglobinopatias do Serviço de Hematologia do HCPA, de 07 a 35 anos de idade, em tratamento preconizado, e que assinaram o TCLE.

A idade mínima de 07 anos de idade deve-se à necessidade de uma boa resposta à avaliação audiológica, podendo assim ser realizada como em pessoas adultas. Para idade máxima optou-se por fazer o ponto de corte aos 35 anos de idade, para não termos a influência da prebiacusia. De acordo com estudos encontrados, a prevalência de presbiacusia foi de 36,1% na amostra com idade média de 50,5 anos, variando de 40 a 86 anos (SOUSA *et al.*, 2009; GROH *et al.*, 2006).

6.6 Critério de exclusão

- Exposição a ruído nas 14 h antecedentes ao exame;
- Pacientes com comorbidade aguda no momento do exame.

6.7 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa PEPI (*Programs for Epidemiologists*) versão 4.0. Para um nível de significância de 5%, poder de 90% e uma diferença de perda auditiva de 50% entre os grupos (adultos e adolescentes), serão necessários 21 pacientes em cada grupo. Os parâmetros utilizados foram obtidos de um estudo piloto de 20 pacientes (10 em cada grupo).

6.8 Análise Estatística

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

Para comparar médias entre os grupos, o teste *t-student* para amostras independentes (distribuição simétrica) foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi aplicado.

Para comparar proporções, o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados.

A associação entre as variáveis quantitativas foi avaliada pelos coeficientes de correlação de Pearson (distribuição simétrica) ou Spearman (distribuição assimétrica).

Os limiares auditivos, a idade, tempo de doença, foram avaliados por média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartilica (distribuição assimétrica). Quando classificados os limiares auditivos em perda auditiva, sexo e faixa etária, as frequências absolutas e relativas foram utilizadas.

A comparação entre as orelhas foi avaliada pelo teste de Wilcoxon.

O nível de significância adotado foi o de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas pelo programa SPSS versão 21.0.

6.9 Considerações Éticas

Este projeto foi inscrito 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 e pelo *Office for Human Research Protections (OHRP)/ USDHHS*, como *Institucional Review Board (IRB00000921)*, sob o número 11-0245.

Serão preservados os princípios éticos que protegem os direitos, a dignidade e o bem-estar dos participantes da pesquisa.

6.10 Limitações do estudo

Teve-se grande dificuldade no recrutamento dos pacientes para a realização da otoscopia e exames audiológicos. Apesar de todos serem do ambulatório de hematologia do HCPA, as consultas médicas eram no final da tarde, não restando tempo para a realização dos exames audiológicos. A abordagem dos pacientes foi modificada por várias vezes.

Outra dificuldade encontrada foi a suspensão da colheita de dados dos prontuários dos pacientes incluídos por 15 meses consecutivos, decorrentes da licença de saúde da autora.

Com relação ao estudo, o projeto inicial foi ajustado, incluindo seu delineamento. Para tanto, fez-se uma análise estatística do material coletado, o projeto adaptado foi apresentado ao coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente para apreciação e aprovação.

Nesse ínterim, o projeto, seguindo nova resolução para projetos não concluídos até dezembro de 2013, foi inscrito na Plataforma Brasil. Os TCLEs já estavam todos assinados na versão inicial e prontas a inclusão e colheita de dados.

Apesar de a amostra não ser grande e de ter sido de conveniência, conseguimos atingir nosso objetivo inicial, que era estudar frequências ultra-altas no rastreamento audiométrico em grupos de pacientes com hemoglobinopatias de diferentes faixas etárias, analisando a influência do tempo/duração da doença e da exposição ao tratamento.

Um estudo com todos os pacientes do ambulatório de hemoglobinopatias seria ideal, principalmente porque avaliaria as crianças menores de sete anos, correspondendo a trabalho de prevenção auditiva. Entretanto, a pesquisa atual foi projetada para responder a outros objetivos.

Fica como sugestão o desenvolvimento de uma linha de pesquisa ampliando a abrangência da investigação.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS

ABOUD-ELHAMD, K.E.A. Otorhinolaryngological manifestations of sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, v. 76, p. 1-4, 2012.

ADAMS, R.J. Big strokes in small persons. *Arch Neurol.*, v. 64, p. 1567-1574, 2007.

AL-MALKY, G. *et al.* High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.*, v. 14, n. 2, p. 248-254, 2015.

AQUINO, A.M.C.M.; ARAÚJO, M.S. Vias auditivas: periférica e central. *In: Aquino, AMCM (org). Processamento auditivo - eletrofisiologia & psicoacústica.* São Paulo: Lovise, 2002. p. 17-31.

ASHLEY-KOCH, A.; YANG, Q.; OLNEY, R.S. Sickle hemoglobina (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.*, v. 151, p. 839-845, 2000.

ATAGA, K.I. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol.*, v. 134, p.109-115, 2006.

AZEVEDO, M.F. Emissões Otoacústicas. *In: FIGUEIREDO, M.S. Emissões Otoacústicas e BERA.* São José dos Campos: Pulso, 2003. p.35-83.

BANDEIRA, F.M.G.C. *et al.* Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 26, n. 3, p.189-194, 2004.

BESS, F.H.; HUMES, L.E. *Fundamentos de audiologia.* 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

BONALDI L.V.; DE ANGELIS, M.A.; SMITH, R.L. Anatomia funcional do sistema vestibulococlear. *In: FROTA, S. Fundamentos em Fonoaudiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.1-17.

BONALDI, L.V. Sistema Auditivo Periférico. In: BEVILACQUA, M.C. *et al.* *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Santos, 2013. p. 3-15.

BONINI-DOMINGOS, C.R. *Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial*. 1993. 138 p. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas: Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 1993.

BRASIL. Programa Anemia Falciforme. Secretaria de Assistência à Saúde. Ministério da Saúde, Brasília; Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria GM/MS nº 822/GM de 06/06/2001*. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2001.

BUNN, H.F. *et al.* Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*. v. 116, p. 687-692, 2010.

BUREN, M.; SOLEM, B.S.; LAUKI, E. Threshold of hearing (0.125-20KHz) in children and youngsters. *Br J Audiol.*, v. 26, n. 1, p. 23-31, 1992.

CALDAS NETO, S. Anatomofisiologia da orelha. In: MENEZES, P.L.; CALDAS NETO, S.; MOTTA, M.A. *Biofísica da audição*. São Paulo: Lovise, 2005. p.84-104.

CANÇADO, R.D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 29, n. 3, p. 316-326, 2007.

CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 29, p. 204-206, 2007.

CANÇADO, R.D.; LOBO, C. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 31, n. 5, p. 361-366, 2009.

CARDOSO, G.L. *Estudo de fatores genéticos moduladores da heterogeneidade fenotípica da Anemia Falciforme no estado do Pará*. 2005. 123 p. Dissertação (Mestrado) - UFPA, Belém, 2005.

CARVALLO, R.M.M. *et al.* Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta ORL.*, v. 25, p. 62-66, 2007.

CARVALLO, R.M.M. Timpanometria. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos, 2013. p.123-133.

CASTRO JR., N.P.; FIGUEIREDO, M.S. Audiometria Eletrofisiológica. *In: LOPES FILHO, O. Tratado de Fonoaudiologia.* São Paulo: Roca, 1997. p.201-219.

CASTRO, O.; HOQUE, M.; BROWN, B.D. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood.*, v. 101, p. 1257-1261, 2003.

CHEN, S.H. *et al.* Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol.*, v. 27, n. 12, p. 651-653, 2005.

CORREA POMBO, B.; MARTIN MARTIN, C. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. *An Otorrinolaringol Ibero Am.*, v. 28, n. 2, p. 175-184, 2001.

COSTA, F.F. Anemia falciforme. *In: ZAGO M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. Hematologia: Fundamentos e Prática.* São Paulo: Atheneu, 2001. p.305.

COX, C.I. Infant assesment: developmental and age-related considerations. *In: JACOBSON, J.T. The auditory braistem response.* San Diego, California: College-Hill Press; 1985. p.297-316.

DAUDT, L.E. *et al.* Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Cad. Saúde Pública.*, v. 18, p. 833-841, 2002.

DHALIWAL, G.; CORNETT, P.A.; TIERNEY JR., L.M. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician.*, v. 69, p. 2599-2606, 2004.

DINIZ, D. *et al.* Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. *Cad. Saúde Pública.*, v. 25, n. 1, p. 188-94, 2009.

DISHTCHEKENIAN, A. *et al.* Monitorização auditiva na ototoxicidade. *In: BARROS, A.P.B. et al. Fonoaudiologia em Cancerologia.* São Paulo: Fundação Oncocentro, 2000. p.260-269.

DOMINGUEZ-ORTEGA, J.D. *et al.* Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, v. 17, n. 1, p. 59-61, 2007.

DURANTE, AS. Emissões Otoacústicas. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos, 2013. p.145-158.

FAUSTI, A.S. *et al.* High -frequency audiometry monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear.*, v. 15, n. 3, p. 232, 1994.

FIGUEIREDO, M.S.; CASTRO JUNIOR, N.P. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). *In: FIGUEIREDO, M.S. Emissões otoacústicas e BERA.* São José dos Campos: Pulso Editorial, 2003. p.85-97.

FORGET, B.G.; BUNN, H.F. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* v. 3, p. a011684, 2013.

FROTA, S. Avaliação Básica da Audição. *In: FROTA S. Fundamentos em fonoaudiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.41-60.

FUCHAROEN, S.; VIPRAKASIT, V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* v. 2009, p. 26-34, 2009.

GALANELLO, R.; ORIGA, R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.*, v. 5, n. 11, 2010.

GRIZ, S.; LINS, O.G.; MENEZES, P.L. Neurofisiologia da Audição. *In: MENEZES, P.L. et al. Biofísica da audição.* São Paulo: Lovise, 2005. p.105-124.

GROH, D. *et al.* Changes in otoacoustic emissions and high-frequency hearing thresholds in children and adolescents. *Hearing Research.*, v. 212, n. 1-2, p. 90-98, 2006.

HARTEVELD, C.L.; HIGGS, D.R. Alpha-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.*, v. 5, p. 13, 2010.

HILL, R.J. *et al.* The structure of human hemoglobin. I. The separation of the alpha and beta chains and their amino acid composition. *J Biol Chem.*, v. 237, p. 1549-1554, 1962.

HOOD, L.J. *Clinical application of the auditory brainstem response*. San Diego, London: Singular publishing, 1998. p.12-142.

HUMES, L.E. Considerações psicoacústicas em audiologia clínica. In: KATZ, J. *Tratado de Audiologia Clínica*. 4.ed. São Paulo: Manole, 1999. p.56-72.

HUNGRIA, H. *Otorrinolaringologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

HYPPOLITO, M.A.; OLIVEIRA, J.A.A. Ototoxicidade, otoproteção e autodefesa das células ciliadas da cóclea. *Medicina*, v.38, p. 279-289, 2005.

INTERNATIONAL BUREAU FOR AUDIOPHONOLOGY. Disponível em: <<http://www.biap.org/biapespagnol/esprecom021.htm>>. Acesso em: 15 mar. 2015.

JERGER, J. *et al.* Studies in impedance audiometry: Middle ear disorders. *Arch Otolaryngol.*, v. 99, p.165-171, 1974.

JERGER, S.A. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.*, v. 92, p. 311-324, 1970.

JOVANOVIC-BATEMAN, L.; HEDREVILLE, R. Sensorineural hearing loss with brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). *J Laryngol Otol.*, v. 120, n. 8, p. 627-630, 2006.

KATO, G.J.; ONYEKWERE, O.C.; GLADWIN, M.T. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol.*, v. 24, p. 159-170, 2007.

KIKUCHI, B.A. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. *Rev Bras Hematol. Hemoter.*, v. 29, n. 3, p.331-338, 2007.

KLAGENBERG, K.B. *et al.* Audiometria de frequências ultra-altas no diagnóstico complementar em audiologia: uma revisão da literatura nacional. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.*, v. 16, n. 1, p. 109-114, 2011.

KOHN, E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.*, v. 108, p. 532-540, 2011.

KONTOGHIOGHES, G.J. Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. *Expert Opin. Drug Saf.*, v. 6, n. 3, p. 235-239, 2007.

LINARES, A.E. Reflexo Acústico. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos, 2013. p.134-144.

LINARES, A.E.; CARVALHO, R.M.M. Medidas imitanciométricas em crianças com ausência de emissões otoacústicas. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, v. 74, n.3, p. 410-416, 2008.

LIU, B.P. *et al.* Labyrinthitis ossificans in a child with sickle cell disease: CT and MRI findings. *Pediatr Radiol.*, v. 39, n. 9, p. 999-1001, 2009.

LOPES, A.C. Audiometria Tonal Liminar. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos, 2013. p. 64-80.

LOPES, A.C.; GODOY, J.B. Considerações metodológicas para a investigação dos limiares de frequências ultra-altas em indivíduos expostos ao ruído ocupacional. *Salusvita.*, v. 25, n. 2, p. 149-160, 2006.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública*, v. 39, p. 943-949, 2005.

MACHADO, R.F.; GLADWIN, M.T. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol.*, v. 129, p. 449-464, 2005.

MADIGAN, C.; MALIK, P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. *Expert Rev Mol Med.*, v. 8, p. 1-23, 2006.

MAROTTA, C.A. *et al.* Human beta-globin messenger RNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *J Biol Chem.*, v. 252, p. 5040-5053, 1977.

MATTOS, L.C.; VERAS, R.P. Prevalência da perda auditiva em uma população de idosos da cidade do Rio de Janeiro: um estudo seccional. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, v. 73, p. 654-659, 2007.

MENEGOTTO, I.H.; COUTO, C.M. Tópicos de acústica e psicoacústica relevantes em audiologia. *In: FROTA, S. Fundamentos em Audiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 19-39.

MENEGOTTO, I.H.; SOARES, C.D. Audiometria clínica e imitanciometria. *In: COSTA, S.S.; CRUZ, O.L.M.; OLIVEIRA, J.A.A. Otorrinolaringologia: princípios e prática.* 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 142-155.

MENEZES, P.L. Psicoacústica. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos, 2013. p. 29-49.

MEYAPPAN, J.D. *et al.* Parents' assessment of risk in sickle cell treatment with hydroxyurea. *J Pediatr Hematol Oncol.*, v. 27, n. 12, p. 644-650, 2005.

MGBOR, N.; EMODI, I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, v. 68, n. 11, p. 1413-1416, 2004.

MODELL, B.; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived servisse indicators. *Bull World Health Organ.*, v. 86, n. 6, p. 480-487, 2008.

MOR, R.; FRAGOSO, M. *Vestibulometria na prática fonoaudiológica: anatomia e fisiologia do aparelho vestibular*. São José dos Campos: Pulso Editorial, 2012.

MULHERAN, M. *et al.* Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high- dose aminoglycoside therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, v. 45, n. 9, p. 2502-2509, 2001.

NAOUM, P.C. *Eletroforese, Técnicas e Diagnósticos*. 2.ed. São Paulo: Santos, 1999.

NEEL, J.V.; VALENTINE, W.N. Further Studies on the Genetics of Thalassemia. *Genetics.*, v. 32, p. 38-63, 1947.

NIENHUIS, A.W.; NATHAN, D.G. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, v. 2, p. a011726, 2012.

ODETOYINBO, O.; ADEKILE, A. Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, v. 96, n. 3, p. 258-260, 1987.

OLIVEIRA, J.A.A. Fisiologia da audição - cóclea ativa. In: FIGUEIREDO, M.S. *Emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos: Pulso Editorial, 2003. p.11-32.

OLIVEIRA, J.A.A. Ototoxicidade. In: COSTA, S.S. *et al.* *Otorrinolaringologia - Princípios e prática*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.385-391.

OLIVEIRA, J.A.A.; CANEDO, D.M.; ROSSATO, M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, v. 68, n. 1, p.7-13, 2002.

ONAKOYA, P.A.; NWAORGU, O.G.; SHOKUNBI, W.A. Sensorineural hearing loss in adults with sickle cell anaemia. *Afr J Med Med Sci.*, v. 31, n. 1, p. 21-24, 2002.

PILTCHER, O. *et al.* Sensorio-neural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. *Am J Otolaryngol.*, v. 21, n. 2, p. 75-79, 2000.

PLATT, O.S. *et al.* Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.*, v. 330, n. 23, p. 1639-1644, 1994.

PROBER, G.; WALSON, P.D.; JONES, J. American Academy of Pediatrics Committee on Infections Diseases Technical Report: precautions regarding the use aerolized antibiotics. *Pediatrics.*, p. 106, 2000.

QUINN C.T. *et al.* Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood.*, v. 115, p. 3447-3452, 2010.

REDONDO, M.C.; LOPES FILHO, O. Testes básicos de avaliação auditiva. *In: LOPES FILHO, O. et al. Tratado de Fonoaudiologia.* São Paulo: Roca, 1997. p.83-108.

ROSE, M.G.; BERLINER, N. Disorders of red blood cells. *In: ANDREOLI, T.E. et al. Andreolie Carpenters. Cecil Essentials of medicine.* 8.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. p. 520-532.

ROSSI, A.G. Imitanciometria. *In: FROTA, S. Fundamentos em fonoaudiologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.77-86.

ROTTER, M. *et al.* Molecular crowding limits the role of fetal hemoglobin in therapy for sickle cell disease. *J Mol Biol.*, v. 347, p. 1015-1023, 2005.

RUBIN, E.; FARBER, J.L. *Patologia.* 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RUSSO I.C.P.; SANTOS, T.M.M. *A prática de audiologia clínica.* 8.ed. São Paulo: Cortez, 2011.

RUSSO, I.C.P.; SANTOS, T.M.M. *Audiologia infantil.* São Paulo: Cortez, 1994. p.29-70.

SÁ, L.C.B. *et al.* Avaliação dos limiares de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 anos sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, v. 73, n. 2, p. 215-225, 2007.

SAITO, N. *et al.* Clinical and Radiologic Manifestations of Sickle Cell Disease in the Head and Neck. *Radiographics.*, v. 30, p. 1021-1034, 2010.

SCHNOG, J.B. *et al.* Sickle cell disease; a general overview. *The Journal of Medicine*, v. 62, n. 10, p. 364-374, 2004.

SCHOCHAT, E. Avaliação eletrofisiológica da audição. In: FERREIRA, L.P. (Org.). *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Roca, 2004. p. 656-668.

SCHUKNECHT, H.F.; GACEK, M.R. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, v. 102, p. 1-16, 1993.

SERJEANT, G.R. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, v. 3, p. a011783, 2013.

SILMAN, S.; SILVERMAN, C.A. *Auditory Diagnosis - principles and applications*. London: Singular Publishing Group, 1997.

SILVA, A.M. *et al.* A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* v. 73, n. 5, p. 608-614, 2007.

SILVA, M.C.; SHIMAUTI, E.L.T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SOMMER, C.K. *et al.* Neonatal screening for hemoglobinopathies: a one-year experience in the public health system in Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saude Publica.*, v. 22, p. 1709-1714, 2006.

SONATI, M.F.; COSTA, F.F. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr.*, v. 84, n.4 Suppl, p. S40-51, 2008.

SOUSA, C.S. *et al.* Risk factors for presbycusis in a socio-economic middle-class sample. *Braz J Otorhinolaryngol.*, v. 75, n. 4, p.530-536, 2009.

SOUSA, L.C.A. *et al.* *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas – Princípios e aplicações clínicas.* São Paulo: Tecmedd, 2008.

STEINBERG, M.H. *et al.* Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*, v. 289, p. 1645-1651, 2003.

STYLES, L.A.; VICHINSKY, E.P. Ototoxicity in hemoglobinopathy patients chelated with desferrioxamine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.*, v. 18, n. 1, p. 42-45, 1996.

TAKAHASHI, E.K. *Haplótipos do alelo βS em pacientes portadores de traço falciforme.* 2005. 146 p. Dissertação (Mestrado) - UFPA, Belém, 2005.

TEIXEIRA, C.F.; GRIZ, S.M.S. Sistema Auditivo Central. *In: BEVILACQUA, M.C. et al. Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos, 2013. p.17-27.

TOMÉ-ALVES, R. *et al.* Hemoglobinas AS/ alfa talassemia: importância diagnóstica. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 22, n. 3, p.388-394, 2000.

URBINATI, F.; MADIGAN, C.; MALIK, P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part II: thalassaemias. *Expert Rev Mol Med.*, v. 8, p. 1-26, 2006.

VALLEJO, J.C. *et al.* Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, v. 67, n. 6, p. 845-851, 2001.

VICHINSKY, E.P. Clinical manifestations of alfa-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, v. 3, p. a01174, 2013.

VILLAGRA, J. *et al.* Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood.*, v. 110, p. 2166-2172, 2007.

WAGNER, S.C. *et al.* Prevalence of common alpha-thalassemia determinants in south Brazil: Importance for the diagnosis of microcytic anemia. *Genet Mol Biol.*, v. 33, p. 641-645, 2010.

WEATHERALL, D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.*, v. 115, p. 4331-4336, 2010.

WENNING, M.R.; SONATI, M.F. Hemoglobinopatias hereditárias. *In: LOPES, A.C. (Ed.). Diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Manole, 2007. p.310-314.

WHITEHEAD, R.E. *et al.* Spontaneous labyrinthine hemorrhage in sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol.*, v. 19, n. 8, p.1437-1440, 1998.

WINTROBE, M.M.; FOERSTER, J. (Ed.). *Wintrobe's clinical hematology.* 11.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

ZAGO, M.A. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. *In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Org.). Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes.* Brasília: Ministério da Saúde, 2002, p.9-11.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia. Fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004.

ZEMLIN, W.R. *Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia.* Porto Alegre: Artmed, 2000.

ZOCOLI, R.; REICHOW, S.L.; ZOCOLI, A.M.F. Emissões otoacústicas x cisplatina: detecção precoce da ototoxicidade em pacientes oncológicos. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, v. 69, n. 2, p. 222-225, 2003.

ZORZETTO, N.L. Anatomia da orelha. *In: COSTA, S.S. et al. Otorrinolaringologia: princípios e prática.* 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.23-60.

8 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS 1

8 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS 1

Limiares auditivos em frequências ultra-altas e emissões otoacústicas em pacientes com anemia falciforme

Ultra-high frequencies thresholds and otoacoustics emissions in patients with sickle cell anemia

Título resumido: Perda auditiva na anemia falciforme

Running title: Hearing in sickle cell anemia

Weigert LL¹, Geyer LB², Teixeira AR³, Bittar CM⁴, Schweiger C⁵, Seimetz BM⁶, Menna Barreto SS⁷

1. Doutoranda do Pós- Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fonoaudióloga, Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.
2. Fonoaudióloga, Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.
3. Professora Adjunto do Departamento de Saúde e Comunicação Humana da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
4. Médica, Serviço de Hematologia, HCPA.
5. Doutoranda do Pós- Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Médica, Serviço de Otorrinolaringologia, HCPA.
6. Mestranda do Pós- Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fonoaudióloga.
7. Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina e Orientador do curso de Pós- Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Créditos: Trabalho realizado nos serviços de Hematologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Autora: Liese Loureiro Weigert. Rua Ramiro Barcelos, 2350- Porto Alegre-RS Brasil- CEP: 90035-903. E-mail: lweigert@hcpa.ufrgs.br

Projeto financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse financeiro, pessoal ou de qualquer tipo, atual ou potencial, com outras pessoas ou organizações que possam ter influenciado no estudo.

Pesquisadores:

- 1- Autora e redatora do projeto
- 2- Audiologista responsável pela aplicação do TCLE e realização dos exames
- 3- Supervisora e revisora do trabalho
- 4- Responsável pelo encaminhamento dos pacientes do ambulatório de Hematologia e revisora do trabalho
- 5- Responsável pela avaliação otorrinolaringológica dos pacientes da pesquisa
- 6- Coletora dos dados on line e responsável pelo banco de dados
- 7- Orientador e revisor do projeto

RESUMO

Objetivo: Verificar limiares auditivos em frequências convencionais e ultra-altas e presença de emissões otoacústicas por produto de distorção em pacientes falcêmicos, analisando a influência da variável faixa etária. **Método:** Estudo transversal, prospectivo, analítico, de fins diagnósticos. Realizada audiometria convencional de 125 Hz a 8.000 Hz, audiometria em frequências ultra-altas (AAF) de 9.000 Hz a 16.000 Hz e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) em pacientes portadores da doença. **Resultados:** Avaliados 38 pacientes, sendo 16 (42,1%) na faixa etária de 7 a 20 anos de idade e 22 (57,9 %), de 21 a 35 anos. A perda auditiva na audiometria convencional foi de 6,3% na faixa etária de 7 a 20 anos e 13, 6%, entre 21 e 35 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as

faixas etárias. Na AAF, se observou uma alteração em 25% das crianças e adolescentes e em 68,2% dos adultos. Os adultos apresentaram maior perda auditiva ($p=0,021$). Não houve diferença significativa na comparação das medidas de relação sinal/ruído das EOAPD entre as orelhas, tanto na amostra total quanto por faixa etária. Não houve associação significativa entre os resultados das alterações das EOAPD e a perda auditiva em frequências ultra-altas tanto nas crianças e adolescentes ($p=0,250$) quanto nos adultos ($p=0,121$). Na comparação entre as sensibilidades dos exames AAF e EOAPD, houve diferença significativa entre eles somente nos adultos ($p=0,004$). **Conclusão:** Os adultos apresentaram elevação dos limiares em AAF, bem como alteração das EOAPD.

Descritores: anemia falciforme – audiometria – limiar auditivo – audição – perda auditiva

ABSTRACT

Purpose: To investigate auditory thresholds in conventional frequency and ultra-high and presence of distortion product otoacoustic emissions in sickle cell disease patients, analyzing the influence of the age variable. **Methods:** A cross-sectional study, prospective, analytical, of diagnostic purposes. It was conducted conventional audiometry from 125 Hz to 8,000 Hz, audiometry in ultra high frequency (UHF) 9,000 Hz to 16,000 Hz and by distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) in patients with the disease. **Results:** This study assessed 38 patients, 16 (42.1%) aged 7-20 years old and 22 (57.9%), 21-35 years. The hearing loss in conventional audiometry was 6.3% in the age group 7-20 years and 13, 6%, between 21 and 35 years. There was no statistically significant difference between age groups. In the UHF, there were changes in 25% of children and adolescents and 68.2% of adults. The adults had higher hearing loss ($p = 0.021$). There was no significant difference when comparing the relative measures signal / noise ratio of DPOAE between the ears, both the total sample and by age group. There was no significant association between the results of changes in DPOAE and hearing loss in ultra-high frequency both in children and adolescents ($p = 0.250$) and in adults ($p = 0.121$). Comparing the sensitivity of the UHF and DPOAE tests, there was significant difference only in adults ($p = 0.004$). **Conclusion:** Adults with longer duration of exposure to the disease had elevated thresholds in UHF and change DPOAE.

Keywords: Sickle cell anemia – audiometry – auditory threshold – hearing – hearing loss

INTRODUÇÃO

Doença falciforme

O termo **doença das células falciformes ou doença falciforme (DCF ou DF)** é usado para descrever todos os pacientes que tem uma cadeia Hb S e uma cadeia β -globina anormal. A DF pode estar presente em homozigose (Hb SS ou anemia falciforme-AF), ou em heterozigose (exemplo: Hb SC, Hb S β - talassemia). Na heterozigose Hb SA ou traço falciforme (TF), os pacientes não apresentam manifestações clínicas e bioquímicas da DF ⁽¹⁾.

A Doença Falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum na população brasileira, ocorrendo predominantemente entre afrodescendentes consistindo em um verdadeiro *pool* genético variado pela intensa miscigenação da população brasileira. A prevalência de heterozigotos para a Hb S é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) ⁽²⁾.

Um passo importante para o diagnóstico foi a inclusão da eletroforese de hemoglobina nos testes de triagem neonatal reconhecendo as hemoglobinopatias como problema de saúde pública. O tratamento deve ser iniciado já aos três meses de idade ⁽³⁾.

São três as manifestações clínicas da DF: vasclusão, anemia crônica e infecção. A vasclusão é a mais comum e mais precoce das manifestações, podendo envolver qualquer sistema de órgãos, causando complicações graves como acidente vascular cerebral ou encefálico (AVC/AVE) e infarto ósseo ⁽⁴⁾.

Na doença falciforme, os fenômenos de vasclusão de repetição e a hemólise intravascular crônica determinam fenômenos isquêmicos agudos e crônicos que acabam determinando a vasculopatia crônica com prejuízo especialmente da microcirculação ⁽⁵⁾.

Na anemia hemolítica crônica, a hemólise intravascular diminui a produção das hemácias. São realizadas transfusões durante exacerbações da anemia. Pacientes neste regime tendem a acumular ferro no organismo (hemossiderose), o que pode ser controlado com o uso de substâncias quelantes. Se o ferro não for adequadamente quelado pode se depositar em órgãos como fígado, coração e rins trazendo outras complicações⁽²⁾. O acúmulo de ferro é extremamente tóxico para o organismo, pois este elemento é extremamente reativo, gerando processos oxidativos, destruindo proteínas, lípidos e moléculas do DNA⁽⁶⁾.

De acordo com Porter, quanto mais precocemente for utilizada a quelação de ferro, menores serão as doses terapêuticas do agente quelante, minimizando efeitos nocivos ou adversos⁽⁷⁾.

A Hidroxiureia (HU), uma droga utilizada para o tratamento das neoplasias hematológicas, tem sido administrada com bons resultados por induzir o aumento da síntese de Hb F, diminuindo a concentração de Hb S, reduzindo a falciformação e diminuindo a eritrose, trombose e a neutroporese e por consequência o número de reticulócitos e de moléculas de adesividade, aumentando os níveis de óxido nítrico melhorando o fluxo sanguíneo sem apresentar eventos adversos sérios em adultos e crianças⁽⁸⁾.

Risco auditivo da doença falciforme

O sistema auditivo tem irrigação vascular rica, principalmente na estria vascular, situada no órgão de Corti, dentro da cóclea. A alta taxa de consumo de oxigênio e a pobre capacidade de metabolismo anaeróbico nesta região torna a orelha interna sensível à anóxia/hipóxia⁽⁹⁾.

Com essa insuficiência circulatória ao nível da orelha interna, ocorre uma surdez vascular e conseqüente isquemia ⁽¹⁰⁾. Sabe-se também que o tratamento para controle de Acidentes Vasculares Encefálicos (AVEs) e demais sequelas da crise vasclusiva possui ação ototóxica ⁽¹¹⁾.

A perda auditiva neurossensorial (PANS), é uma complicação bem reconhecida da DF, tendo alta prevalência nos pacientes com essa doença ^(9, 12). Pode ocorrer de 3,8% a 21,4% das crianças e jovens de até 15 anos de idade com DF ⁽⁹⁾. Em jovens acima de 15 anos e adultos com DF, a prevalência é de 46 a 66% de PANS ⁽¹²⁾.

A patogênese mais aceita da PANS é a vasoclusão recorrente dos vasos sanguíneos labirínticos, o que pode resultar em hemorragia labiríntica e labirintite ossificante ^(9, 12). Alguns casos de hemorragia labiríntica na presença da DF foram relatados, podendo ser encontrados através da ressonância magnética ⁽¹³⁾. A labirintite ossificante é uma ossificação patológica das estruturas do labirinto membranoso, como a cóclea, vestíbulo e canais semicirculares, podendo ser diagnosticada através de tomografia computadorizada de alta resolução do osso temporal, mostrando calcificação ou ossificação do labirinto membranoso ⁽¹⁴⁾.

Outro exame bastante utilizado para a avaliação auditiva dos pacientes é a pesquisa de emissões otoacústicas (EOA). As EOA evocadas são sensíveis à detecção precoce ou subclínica de danos cocleares ainda imperceptíveis em audiometria. Atuam como indicador da condição fisiológica coclear, através da contração das células ciliadas externas (CCE) ⁽¹⁵⁾. Os decréscimos na amplitude e na área dinâmica das respostas como também a perda de resposta das EOAPD podem ser percebidas quando há mudança na função das células ciliadas externas ⁽¹⁶⁾.

Em 2009, para pesquisa das EOAPD, protocolo utilizado considerou como emissões presentes quando registradas pelo menos 3 dB e 6 dB acima do ruído de fundo e considerado exame normal quando pelo menos quatro das cinco frequências estiveram presentes. Concluíram que, quanto maior a perda auditiva, menor o aumento da amplitude das EOAPD, com relação ao grau da perda auditiva⁽¹⁷⁾.

Estudo com EOAPD demonstrou que as amplitudes apresentaram diferenças estatisticamente significativas antes e após quelação, estando menores após a quelação de ferro⁽¹¹⁾.

Alguns autores em estudos com drogas ototóxicas identificaram que a AAF é mais sensível na detecção precoce de alterações auditivas do que as EOA⁽¹⁶⁾.

A investigação da audição nas pessoas portadoras de anemia falciforme se faz relevante em função do grande número de indivíduos afetados e que podem ter seu sistema auditivo e vestibular comprometidos pelo agravo da doença e pelas medicações utilizadas em seu tratamento, muitas vezes, ainda, ototóxicas, principalmente pelas alterações subclínicas, que poderão ser detectadas através da audiometria de frequências ultra-altas associadas às EOAPD.

MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi inscrito 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 Hospital X e pelo *Office for Human Research Protections (OHRP)/ USDHHS*, como *Institucional Review Board (IRB00000921)*, sob o número GPPG 11-0245.

Foram preservados os princípios éticos que protegem os direitos, a dignidade e o bem-estar dos participantes da pesquisa.

Delineamento: Estudo transversal observacional, prospectivo, analítico, de fins diagnósticos. Todos os participantes da pesquisa foram provenientes de um ambulatório especializado em hemoglobinopatias de hospital terciário no sul do Brasil. Realizaram: inspeção do meato acústico externo para remoção de cerume, se necessário, questionário breve sobre antecedentes auditivos e avaliação audiológica.

Crítérios de inclusão: Pacientes atendidos no ambulatório de hemoglobinopatias do Serviço de Hematologia deste hospital, de 07 a 35 anos de idade, em tratamento preconizado, e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crítério de exclusão: Exposição a ruído nas 14 h antecedentes ao exame; pacientes com comorbidade aguda no momento do exame.

Instrumentos e medidas: O protocolo seguido para realizar os exames foi o mesmo utilizado no ambulatório de otorrinolaringologia e fonoaudiologia do HCPA. Todos os exames foram realizados pela mesma fonoaudióloga, devidamente familiarizada e treinada com os equipamentos usados na pesquisa.

Foram feitas perguntas sobre antecedentes auditivos e sobre uso de equipamentos eletrônicos individuais (fones de ouvido) antes do exame.

As audiometrias tonal liminar (ATL) e de altas frequências (AAF) foram realizadas com o audiômetro Siemens Unity PC (Alemanha), calibrado em dB NA de acordo com a norma ANSI s 3.6-1989 (anexo 1), com fones aéreo HDA 200 e ósseo B-71. A audiometria tonal por via aérea foi realizada nas frequências de 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1.000 Hz, 1.500 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz, 4.000 Hz, 6.000 Hz, 8.000 Hz, 9.000 Hz, 10.500 Hz,

11.200 Hz, 12.500 Hz, 14.000 Hz e 16.000 Hz. Por via óssea em 500 Hz, 750 Hz, 1.000 Hz, 1.500 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz, 4.000 Hz. Foi utilizada a técnica ascendente/descendente, em que inicialmente é apresentado um tom audível e, após a primeira resposta do paciente, são realizadas diminuições de 10 dB NA até que o indivíduo não responda mais ao som. A seguir são realizados aumentos de 5 dB NA até que o indivíduo responda novamente, estabelecendo assim o limiar auditivo para cada frequência. Iniciava-se a audiometria pela frequência de 1.000 Hz na orelha direita. Os limiares na audiometria tonal por via aérea eram pesquisados de 1.000 a 16.000 Hz, depois retestado o limiar em 1.000 Hz e testado 750 Hz, 500 Hz, 250 Hz e 125 Hz. A audiometria foi realizada com tom modulado (*warble tone*). Após a obtenção dos limiares em todas as frequências, os fones eram retirados e recolocados com a ajuda do paciente para confirmação dos limiares por via aérea. A audiometria tonal por via óssea era iniciada pela frequência de 1000 Hz até 4.000 Hz, depois, 750 Hz e 500 Hz, utilizando o tom modulado. O critério de normalidade utilizado para a ATL (125 Hz a 8000 Hz) foi a classificação da BIAP, na qual a média das frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz menor de 20 dBNA é considerada audição normal⁽¹⁸⁾.

Para AAF (9.000 Hz a 16.000 Hz) foi utilizado como critério de normalidade limiares até 25 dB NA em uma ou mais frequências, conforme estudos prévios em indivíduos audiologicamente normais⁽¹⁹⁾.

Os resultados da imitanciometria não serão analisados neste trabalho. A timpanometria foi utilizada apenas para verificarmos se havia ou não alteração de orelha média, o que impediria a avaliação das EOA.

As emissões otoacústicas por produto de distorção foram realizadas em sala acusticamente tratada. Para realizar o exame era colocada uma sonda revestida por uma oliva de látex no meato acústico externo do paciente. O exame foi realizado nas frequências de

1.000, 1.400, 2.000, 2.800, 4.000 e 6.000 Hz em ambas as orelhas, separadamente. A sonda inserida na orelha do paciente apresentava um estímulo sonoro gerado por dois tons puros de frequências diferentes (F1 e F2) simultaneamente, sendo F1=65 dB e F2=55 dB e F2/F1=1,22. O exame foi analisado pelo gráfico PD-grama e considerou-se presença de resposta de amplitudes iguais ou maiores do que 3 dB NPS acima do nível de ruído⁽²⁰⁾. Considerou-se presença de EOAPD quando três ou mais frequências consecutivas apresentaram relação S/R \geq 3 dB, protocolo utilizado no setor de fonoaudiologia do Hospital que sediou o estudo.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre os grupos, o teste *t-student* para amostras independentes foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. A comparação entre as orelhas foi avaliada pelo teste de Wilcoxon. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 21.

RESULTADOS

Estudo realizado com 38 pacientes, sendo 16 (42,1%) na faixa etária de 7 a 20 anos de idade e 22 (57,9 %) de 21 a 35 anos de idade. O tempo de diagnóstico em anos foi equivalente para os 2 grupos estudados, conforme caracterização da amostra na **Tabela 1**.

Como na análise estatística dos resultados não foi encontrada diferença significativa entre sexo e orelhas, foi feito o agrupamento apenas por idade.

Verificou-se alteração auditiva na audiometria convencional de 6,3% na faixa etária de 7 a 20 anos de idade e 13,6% na faixa etária entre 21 e 35 anos de idade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias ($p=0,624$). Na AAF, houve alteração auditiva em 25% das crianças e adolescentes e de 68,2% dos adultos. Nestas frequências, os adultos apresentaram maior perda auditiva ($p=0,021$), ilustrado na **Figura 1**.

No grupo de 7 a 20 anos, não houve diferença significativa entre as frequências convencionais e ultra-altas ($p=0,250$). No grupo de 21 a 35 anos, houve diferença entre as frequências, sendo mais elevada nas ultra-altas ($p<0,001$).

Com relação às EOAPD, não houve diferença significativa na relação sinal/ruído (S/R) entre as orelhas tanto na amostra total quanto por faixa etária ($p>0,05$). Para tanto, fizemos a comparação das medidas de relação (S/R) entre os grupos. Nessa comparação, as EOAPD foram mais baixas partir de 2.800 Hz nos adultos (**Tabela 2**).

Na **Tabela 3**, foi realizada a comparação das alterações nas EOAPD entre os grupos, de acordo com o critério de presença de emissões através das medidas de relação $S/R \geq 3$ dB em três ou mais frequências consecutivas. Encontrou-se diferença significativa entre os grupos quanto às alterações na frequência de 2.800 Hz na orelha esquerda e 6.000 Hz na orelha direita, sendo maior no grupo de adultos.

Na associação das alterações das EOAPD com as frequências convencionais, foi realizada somente com os adultos, porque, nas crianças, apenas uma apresentou perda auditiva. Nesta associação, houve significância ($p=0,013$), ou seja, pacientes adultos com alteração nas EOAPD também apresentaram perda auditiva nas frequências convencionais. Na associação das alterações das EOAPD e a perda auditiva em frequências ultra-altas nas

crianças não houve associação significativa entre os resultados ($p=0,250$), assim como nos adultos ($p=0,121$), ilustrado na **Figura 2**.

Não houve associação significativa entre os resultados das alterações das EOAPD e a perda auditiva em frequências ultra-altas tanto nas crianças ($p= 0,250$) quanto nos adultos ($p= 0,121$), mostrado nas **Figuras 3 e 4**.

Quando comparamos a sensibilidade entre os dois exames (EOAPD e AAF) nas crianças e adultos, encontramos diferença significativa somente nos adultos ($p=0,004$). Nas crianças, apesar da diferença encontrada, o resultado não foi significativo ($p=0,250$), apresentado na **figura 5**.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados obtidos evidenciou que não foi encontrada diferença significativa nos limiares auditivos entre as faixas etárias ($p=0,624$), considerando-se as frequências convencionais. No entanto, nas frequências ultra-altas os adultos apresentaram maior grau de perda auditiva quando comparados com as crianças e adolescentes (68,2% vs 25%; $p=0,021$). Associamos esses resultados com o fato da doença já ter atuado, causando maior prejuízo nos adultos⁽²¹⁾, pois o tempo de diagnóstico entre o grupo mais jovem e o grupo de adultos foi praticamente o mesmo, em média seis anos. O diagnóstico precoce, o acompanhamento, a imunização e dietas também mudaram o quadro clínico dos pacientes portadores da anemia falciforme, incluindo a preservação da audição.

No grupo de 7 a 20 anos, não houve diferença significativa entre as frequências convencionais e ultra-altas ($p=0,250$), apresentando 6,3% e 25% de perda auditiva, respectivamente, mostrando que nessa faixa etária ainda não temos danos auditivos

sintomáticos. Porém, a presença de limiares significativamente mais elevados entre as frequências ultra-altas ($p < 0,001$) no grupo de 21 a 35 anos, sugere que os agentes agressores da doença estão agindo, pois a idade máxima estabelecida no estudo para controlar o fator de presbiacusia foi de 35 anos para os adultos⁽²²⁾. As altas frequências são mais sensíveis às alterações no sistema auditivo^(19, 23, 24). Então, essa elevação dos limiares conforme aumenta a frequência, nos reporta à sensibilidade na detecção de alterações auditivas com a AAF, estando de acordo com estudos com fibrocísticos⁽¹⁹⁾ e demais⁽²³⁾.

A maioria dos estudos analisa a média e DP das amplitudes das EOA^(25, 26). Em função de nossa distribuição ter sido assimétrica, as análises foram realizadas com a mediana e intervalo interquartilico. Isso dificultou a comparação com muitos artigos.

No resultado apresentado na tabela 3, comparou-se alterações nas EOAPD, entre os grupos (valores absolutos). Houve diferença significativa entre eles na frequência de 2.800 Hz na orelha esquerda e 6.000 Hz na orelha direita, sendo maior no grupo de adultos. Como os adultos tiveram o sistema auditivo mais afetado, seria esperado EOAPD mais rebaixadas.

Kemp avaliou 80 sujeitos de 8 a 20 anos de idade (praticamente com a mesma faixa de idade das crianças e adolescentes avaliados em nossa pesquisa), 40 do grupo controle e 40 portadores de DF: 34 pacientes com gene Hb SS (85%), três Hb SC (7,5%) e três Hb SB-talassemia (7,5%), onde nenhum dos participantes apresentou curva tipo B, como em nosso estudo. Com relação às EOAPD, não encontraram diferença significativa entre sexo e orelhas. As EOAPD tiveram amplitude menor no grupo com DF. Por terem utilizado a média e DP dos achados, não pudemos comparar com nosso estudo, pois utilizou-se a mediana e intervalo interquartilico. O fato é que, após algum insulto coclear como hipóxia, ruído ou drogas ototóxicas, as EOAPD são reduzidas em amplitude ou estão ausentes⁽²⁷⁾.

Estudos indicam que a lesão coclear ocorre devido à falcização das hemácias, que interrompem o vasto suprimento sanguíneo necessário à elevada atividade metabólica requerida para manter o equilíbrio iônico e elétrico da endolinfa e a natureza altamente dependente de respostas evocadas a partir da orelha interna em breves episódios de anóxia provocaria um dano coclear extensivo e progressivo, o que justificaria a ausência de emissões otoacústicas acústicas em indivíduos com anemia falciforme⁽²⁸⁾. Outro autor, desde 1956, sustenta que a isquemia da estria vascular com hipóxia secundária no órgão de Corti como resultado de crise de células falciformes representa um grande risco para o sistema auditivo (21, 29).

Na associação das alterações das EOAPD com as frequências convencionais, foi realizada apenas com os adultos, porque, nas crianças, apenas uma apresentou perda auditiva. Nesta associação, houve significância ($p=0,013$), ou seja, pacientes adultos com alteração nas EOAPD também apresentaram perda auditiva nas frequências convencionais. Estudos mostram essa associação, principalmente nas frequências mais agudas⁽³⁰⁾.

Os estudos são comuns entre frequências convencionais e EOAT/ EOAPD. Trabalhos com AAF e emissões otoacústicas são escassos. A dificuldade em encontrar estudos aumenta quando associados à doença/anemia falciforme e AAF⁽²⁶⁾.

Não houve associação significativa entre os resultados das alterações das EOAPD e a perda auditiva em frequências ultra-altas tanto nas crianças e adolescentes ($p=0,250$) quanto nos adultos ($p=0,121$). Obteve-se dificuldade em encontrar estudos associando EOAPD e frequências ultra-altas.

Na comparação entre as sensibilidades dos exames AAF e EOAPD, houve diferença significativa entre eles somente nos adultos ($p=0,004$). Nas crianças, apesar da diferença

encontrada, o resultado não foi significativo ($p=0,250$). Por outros estudos, temos conhecimento da precocidade na detecção de alterações auditivas com a AAF^(19, 24).

Alguns estudos de 1973 a 2004, em pacientes com doença falciforme, conforme artigo de Burch- Sims e Matlock, que avaliaram a audição nas frequências convencionais, PEATE, APAC e EOAPD, encontraram prevalência de perda auditiva de 0 a 66%⁽¹¹⁾.

Aproveitando esse estudo, que usou o mesmo critério para avaliação das amplitudes (relação S/R), verificamos que eles encontraram relação significativa entre a perda auditiva nas frequências mais altas (até 8.000 Hz) e as EOAPD. EOAPD estavam presentes nas regiões de frequência onde a sensibilidade auditiva para tons puros era normal. A amplitude das EOAPD estava reduzida quando os limiares estavam aumentados e estavam ausentes nas frequências em que os limiares eram superiores a 50 dB NA para 251 das 255 orelhas testadas. A reavaliação pós-queilação indicou uma diminuição da amplitude ou ausência de EOAPD na presença de função da orelha média normal, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Esse estudo corrobora com nossos achados, pois, em adultos, nossa associação de alteração em frequências convencionais (ATL) e alteração das EOAPD também foi significativa ($p= 0,013$), embora não tenha sido informado no estudo de Burch- Sims e Matlock a idade dos participantes⁽¹¹⁾. Em nosso estudo também encontramos uma diminuição das EOAPD a partir de 2800 Hz nos adultos, o que nos faz crer que o processo da doença atuou mais nos adultos, em nosso entender, em função da demora no diagnóstico e atraso consequente no início do tratamento, impedindo ou retardando as complicações decorrentes da própria doença, bem como o tratamento preconizado anteriormente, com fármacos ototóxicos.

Acredita-se que a associação dos exames e o acompanhamento desses pacientes por equipe de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia seriam muito bem vindos, agregando a monitoração da audição dos mesmos, auxiliando nas terapêuticas adotadas e fazendo-se diagnósticos precoces de alterações auditivas.

CONCLUSÃO

As alterações auditivas encontradas por audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas por produto de distorção são uma realidade, principalmente na população de adultos falcêmicos, e expressariam efeitos da maior exposição à doença.

REFERÊNCIAS

1. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011783.
2. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29(3):203-6.
3. MS Ministério da Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002.
4. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-e-Silva RB. As peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saude Publica* 2003;19(4):1195-9.
5. Potoka KP, Gladwin MT. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308:314-24.
6. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(2):8-17.
7. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br. J. Haematol.* 2001;115:239-52.
8. Meyappan JD, Lampl M, Hsu LL. Parents' assessment of risk in sickle cell treatment with hydroxyurea. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(12):644-50.
9. Mgbor N e Emodi I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:1413-6.
10. Hungria H. *Otorrinolaringologia*. 7th. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1995.
11. Burch-Sims GP, Matlock VR. Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. *J Commun Disord* 2005;38:321-9.
12. Jovanovic-Bateman L, Hedreville R. Sensorineural hearing loss with brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). *J Laryngol Otol* 2006;120(8):627-30.

13. Saito N, Nadgir RN, Flower EN, Sakai O. Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck. *Radiographics* 2010;30:1021-34.
14. Liu BP, Saito N, Wang JJ, Mian AZ, Sakai O. Labyrinthitis ossificans in a child with sickle cell disease: CT and MRI findings. *Pediatr Radiol* 2009;39(9):999-1001.
15. Souza LCA, Piza MRT, Alvarenga KF 2008, Cóser PL. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas. Ed.Tecmedd. São Paulo, 2008;109-47.
16. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol*. 2007;25:1190-5.
17. Kós MI, Almeida K, Frota S, Hoshino ACH. Distortion product otoacoustic emission in audilogically normal people and in mild and moderate sensorineural hearing loss with 65/55 dB SPL and 70/70 dB SPL protocols. *Rev. CEFAC*. 2009;11(3):465-72.
18. BIAP: Bureau Internacional d'Audio Phonologie [Internet]. Audiometric classification of hearing impairment: recommendation 02/1, 1997. Disponível em: <<http://www.biap.org/biapespagnol/esprecom021.htm>>. Acesso em 12 de Março de 2015>.
19. Weigert LL, Piltcher OB, Procianoy EFA, Buss CH, Menna-Barreto SS. Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. *Brasília méd*. 2013;50:264-73.
20. Azevedo MF. Emissões otoacústicas. In: Figueiredo MS. Conhecimentos essenciais para entender emissões otoacústicas e Bera. São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 35-83.
21. Koussi A, Zaferiour DI, Kontzoglou G, Tsatra I, Noussios G, Athanassiou M. Hearing loss in children with sickle cell disease. *Acta otorhinolaryngol. Belg*. 2001;55(3):235-9.
22. Nelson E, Hinojosa R. Presbycusis: a human temporal bone study of individuals with downward sloping audiometric patterns of hearing loss and review of the literature. *Laryngoscope*. 2006;116(9 Pt 3 Suppl 112):1-12.

23. Klagenberg KF, Oliva FC, Gonçalves CGO, Lacerda ABM, Garofani VG, Zeigelboim, BS. High-frequency audiometry in audiological complementary diagnosis: a revision of the national literature. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 2011;16(1):109-14.
24. Chauhan RS, Saxena RK, Varshey S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J* 2011;90:218-22.
25. Silva IMC. Avaliação eletrofisiológica da audição em portadores de doença falciforme [tese]. Brasília: Universidade de Brasília - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde; 2009.
26. Stuart A, Preast JL. Contralateral suppression of transient-evoked otoacoustic emissions in children with sickle cell disease. *Ear Hear* 2012;33(3):421-9.
27. Kemp, DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull* 2002;63:223-41.
28. Miller JM, Dengerink H. Control of inner ear blood flow. *Am J Otolaryngol* 1988;9(6):302-16.
29. Diggs LW. The crisis in sickle cell anemia. *Am J Clin Pathol* 1956;26:1109-18.
30. Almeida EOC, Costa CB, Oliveira SRT, Umeoka MTH. Exams of tonal audiometry and acoustic emissions-product of distortion in patients treated with cisplatin. *Arq Int Otorrinolaringol* 2006;10(3):203-8.

TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra em pacientes com anemia falciforme

Variáveis	Crianças/Adolescentes	Adultos	p
	(7-20 anos) n=16; 42,1%	(21-35 anos) n=22; 57,9%	
Sexo – n(%)			1,000*
Masculino	5 (31,3)	8 (36,4)	
Feminino	11 (68,8)	14 (63,6)	
Idade (anos) – média ± DP	12,1 ± 2,9	28,0 ± 3,9	-
Tempo de diagnóstico (anos) – média ± DP	6,54 ± 2,65	6,02 ± 2,76	0,574**
Uso de Hidroxiureia (HU) – n(%)	16 (100)	21 (95,5)	1,000***
Dose de HU – média ± DP	937,5 ± 335,4	1452,4 ± 522	0,001**
Tempo de uso de HU – média ± DP	9,5 ± 3,6	10,2 ± 4,9	0,661**
Hemoglobina fetal – média ± DP	20,4 ± 9,7	14,4 ± 9,2	0,076**
Transfusão – n(%)			0,841*
Crônico	1 (6,3)	1 (4,5)	
Esporádico	11 (68,8)	17 (77,3)	
Nunca realizou	4 (25,0)	4 (18,2)	

* Teste qui-quadrado de Pearson; ** Teste t-student; *** teste exato de Fisher

Tabela 2 – Comparação das medidas de relação sinal/ruído das EOAPD entre os grupos

Frequências	Crianças/Adolescentes	Adultos	p*
	(7-20 anos)	(21-35 anos)	
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
1.000 Hz	8,2 (0,3 a 11,4)	8,7 (0,6 a 12,5)	0,529
1.400 Hz	15,2 (11,5 a 20,8)	15,8 (9,3 a 20,7)	0,942
2.000 Hz	18,1 (14,4 a 23,3)	15,8 (7,2 a 21,3)	0,223
2.800 Hz	22,0 (16,4 a 24,5)	14,1 (10,1 a 19,9)	0,003
4.000 Hz	21,8 (15,6 a 24,7)	14,5 (9,2 a 19,7)	0,019
6.000 Hz	20,5 (14,1 a 24,8)	10,3 (-4,2 a 17,9)	0,004

* Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 – Comparação das alterações nas EOAPD entre os grupos

Frequências	Crianças/Adolescentes	Adultos	p*
	(7-20 anos)	(21-35 anos)	
	n (%)	n (%)	
1.000 Hz			
Direita	3 (18,8)	7 (31,8)	0,469
Esquerda	7 (43,8)	5 (22,7)	0,306**
1.400 Hz			
Direita	2 (12,5)	3 (13,6)	1,000
Esquerda	1 (6,3)	4 (18,2)	0,374
2.000 Hz			
Direita	1 (6,3)	3 (13,6)	0,624
Esquerda	1 (6,3)	3 (13,6)	0,624
2.800 Hz			
Direita	1 (6,3)	3 (13,6)	0,624
Esquerda	0 (0,0)	6 (27,3)	0,030
4.000 Hz			
Direita	2 (12,5)	6 (27,3)	0,426
Esquerda	1 (6,3)	5 (22,7)	0,370
6.000 Hz			
Direita	1 (6,3)	11 (50,0)	0,012**
Esquerda	3 (18,8)	9 (40,9)	0,272**
Total			
Direita	1 (6,3)	4 (18,2)	0,374
Esquerda	0 (0,0)	4 (18,2)	0,124

* Teste exato de Fisher; ** Teste qui-quadrado de Pearson

FIGURAS

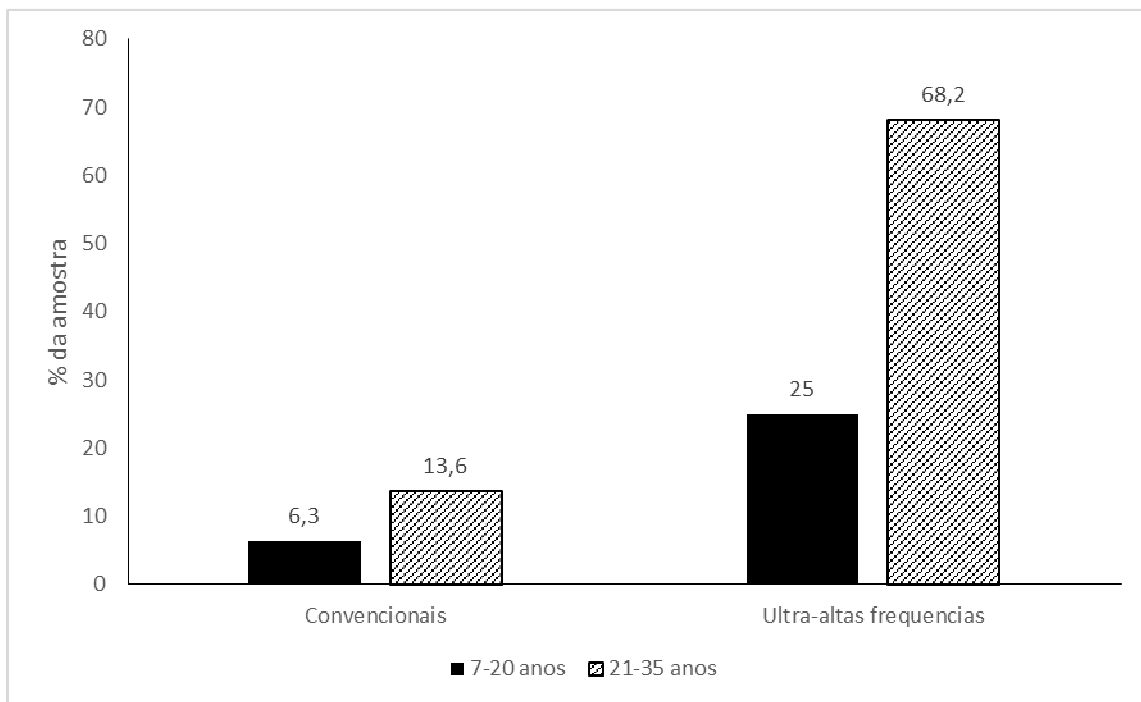


Figura 1 – Comparação da perda auditiva entre as faixas etárias nas frequências convencionais ($p=0,624$) e ultra-altas ($p=0,021$).

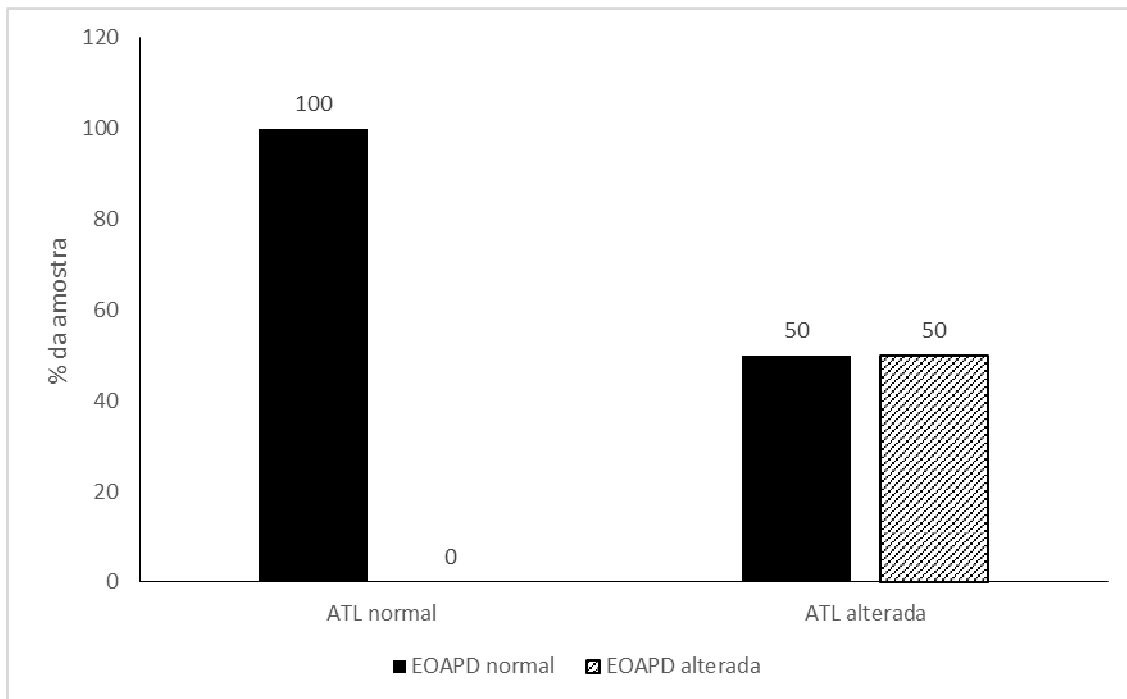


Figura 2 – Associação entre os resultados das alterações das emissões otoacústicas por produto de distorção e a perda auditiva em frequências convencionais nos adultos ($p=0,013$).

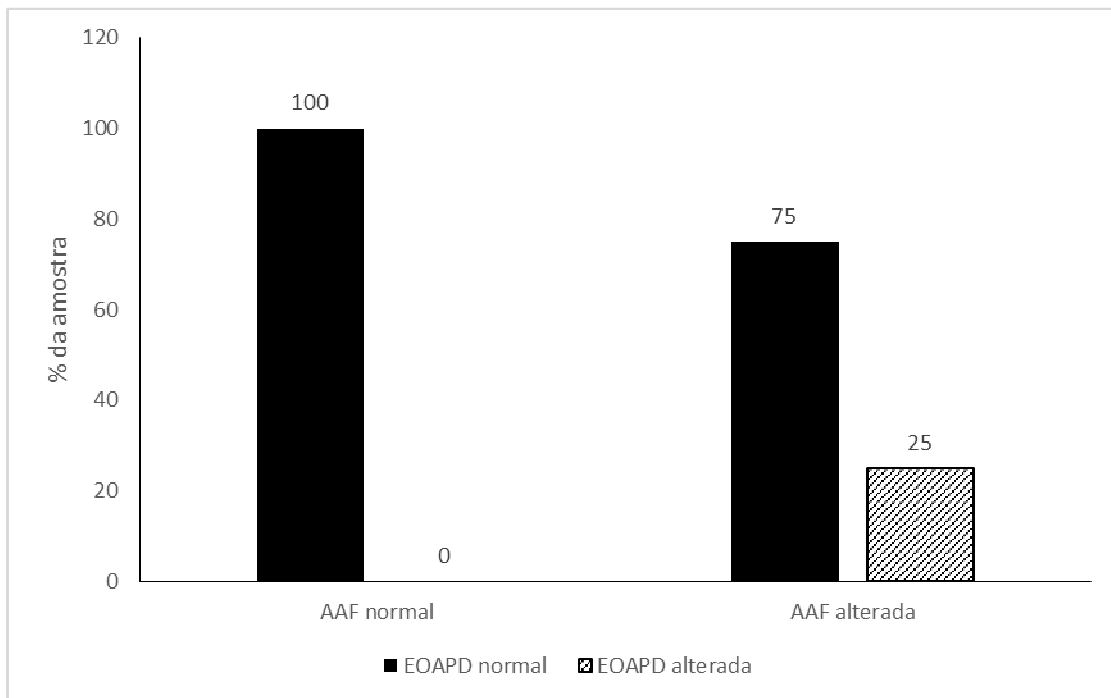


Figura 3 – Associação entre os resultados das alterações das emissões otoacústicas por produto de distorção e a perda auditiva em frequências ultra-altas nas crianças ($p=0,250$).

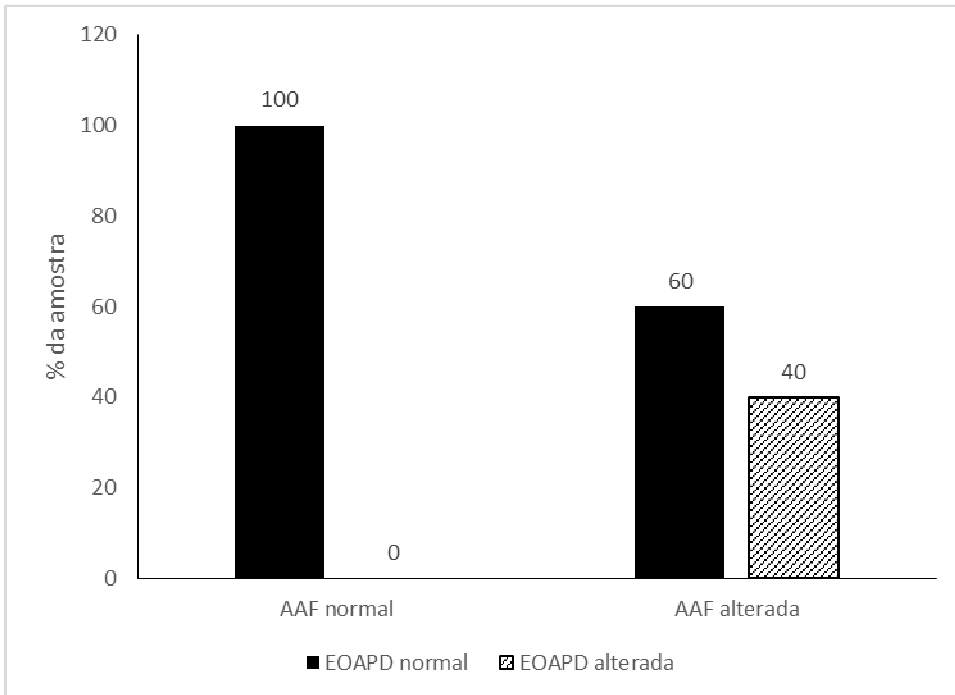


Figura 4 – Associação entre os resultados das alterações das emissões otoacústicas por produto de distorção e a perda auditiva em frequências ultra-altas nos adultos ($p=0,121$).

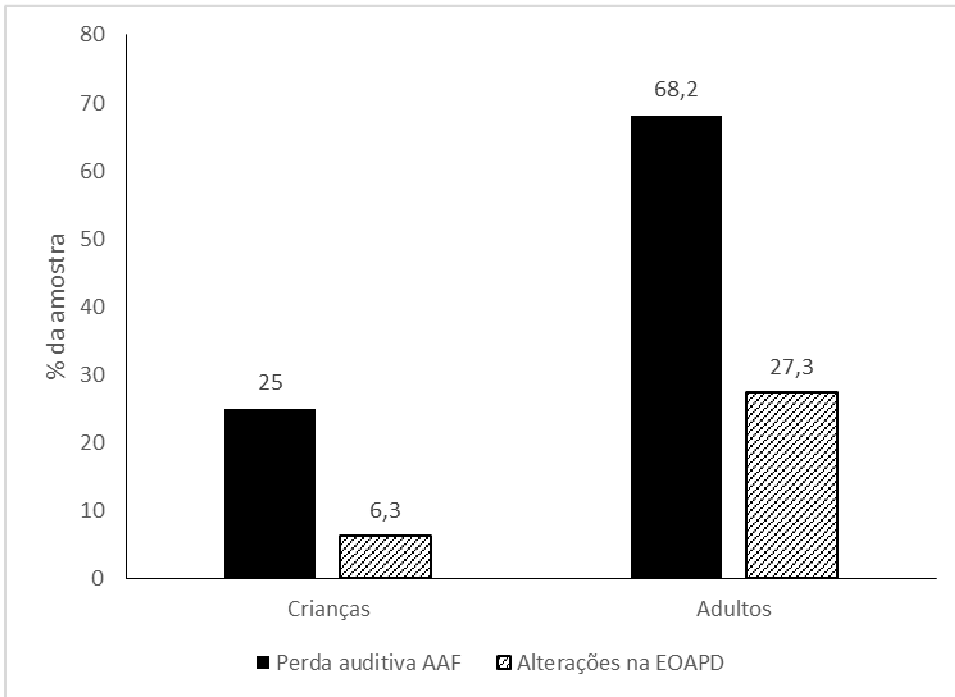


Figura 5 – Comparação entre as sensibilidades dos dois exames nas crianças e adultos.

9 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS 2

9 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS 2**ORIGINAL MANUSCRIPT****Ultra high-frequency audiometry in patients with hemoglobinopathies: different age groups, disease duration and exposure to treatment****Running title: Ultra high-frequency audiometry in patients with hemoglobinopathies**

Liese Loureiro Weigert¹, Lúcia Bencke Geyer², Adriane Ribeiro Teixeira³, Christina Matzenbacher Bittar⁴, Caroline Persch Royer⁵, Bruna Macangnin Seimetz⁶, João Ricardo Friedrisch⁷, Sérgio Saldanha Menna Barreto⁸

1. Master's Degree in Child and Adolescent Health, Faculty of Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS); Audiologist at the Department of Otorhinolaryngology of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (HCPA).
2. Master's Degree in Child and Adolescent Health, Faculty of Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS); Audiologist, Department of Otorhinolaryngology, HCPA.
3. Audiologist; PhD in Biomedical Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul; Associate Research Professor, Department of Health and Human Communication, Federal University of Santa Maria (UFRGS).
4. PhD in Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS); Hematologist, Department of Hematology, HCPA.
5. Otorhinolaryngologist, HCPA.
6. Audiologist; Master's Degree Student in Child and Adolescent Health, Faculty of Medical Sciences, UFRGS.
7. PhD in Medical Sciences, UFRGS; Hematologist, Department of Hematology, HCPA.
8. PhD from the University of Toronto, Canada; Full Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences; Professor, Graduate Program in Child and Adolescent Health, UFRGS; Pulmonologist.

Corresponding author: Liese Loureiro Weigert, lweigert@hotmail.com, 51-99614828, Rua Demétrio Ribeiro, 268/ 601, bairro Centro Histórico, CEP 90010-312, Porto Alegre, Brasil.

Credits: Research conducted at the Departments of Hematology, Otorhinolaryngology and Speech Therapy, Hospital de Clinicas of Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

Research funding: Fund for Encouragement of Research and Events (FIPE) of the Hospital de Clinicas of Porto Alegre.

Conflict of interest: none

ABSTRACT:

Objective: To study conventional and ultra-high frequencies in patients with hemoglobinopathies, from different age groups, and analyze the influence of times, disease duration and exposure to treatment. **Study design:** Cross-sectional, prospective and analytical study. **Setting:** Haematology outpatient clinic of a university hospital. **Patients:** 49 subjects with hemoglobinopathies; twenty-three aged 7 to 20 years old (46.9%) and twenty-six aged 21 to 35 years old (53.1%). On average, age in years was 11.6 ± 2.76 in children/adolescents and $28.1\% \pm 4.07$ in adults. **Intervention:** Conventional audiometry and ultra-high frequency audiometry. **Results:** There was no statistical difference in hearing between the ears in the total sample, or by age group. In conventional frequencies, there was no significant difference between age groups. However, in ultra-high frequencies, adults showed greater hearing loss when compared with children and adolescents (65.4% vs 17.4 %; $p= 0.002$). In the group 7-20 years, there was no significant difference between conventional and ultra-high frequencies. However, in the group 21-35 years, there was a difference between the frequencies; i.e., it was higher in ultra-high frequencies ($p < 0.001$). The adult subjects showed significantly higher auditory thresholds than children/adolescents in the

frequencies of 4000 Hz and between 8,000 and 16,000 Hz. **Conclusion:** Sensorineural hearing loss was mainly prevalent in the ultra-high frequencies of adults. The findings suggest that hearing loss is influenced by disease duration and the exposure to treatment.

Keywords: Sickle cell anemia - hemoglobin - audiometry - hearing - hearing loss

RESUMO

Objetivo: Estudar frequências convencionais e ultra-altas em grupos de pacientes com hemoglobinopatias de diferentes faixas etárias, analisando-se a influência dos tempos, duração da doença e de exposição ao tratamento. **Desenho do estudo:** Estudo transversal observacional, prospectivo, analítico. **Cenário:** Ambulatório de hematologia de um hospital universitário. **Pacientes:** 49 indivíduos com hemoglobinopatias, sendo vinte e três de 7 a 20 anos de idade (46,9%) e vinte e seis de 21 a 35 anos de idade (53,1%). A idade em anos foi em média de $11,6 \pm 2,76$ nas crianças/adolescentes e de $28,1 \pm 4,07$ nos adultos. **Intervenção:** Audiometria convencional e em frequências ultra-altas. **Resultados:** Não houve diferença estatística na audição entre as orelhas na amostra total, nem por faixa etária. Nas frequências convencionais, não houve diferença significativa entre as faixas etárias. No entanto, nas frequências ultra-altas os adultos apresentaram maior perda auditiva quando comparados com as crianças e adolescentes (65,4% vs 17,4%; $p=0,002$). No grupo de 7 a 20 anos, não houve diferença significativa entre as frequências convencionais e ultra-altas. No entanto, no grupo de 21 a 35 anos, houve diferença entre as frequências, sendo mais elevada nas ultra-altas ($p<0,001$). Os adultos apresentaram limiares auditivos significativamente mais elevados que as crianças/adolescentes nas frequências de 4.000 Hz e de 8.000 a 16.000 Hz. **Conclusão:** A perda auditiva neurosensorial foi prevalente, principalmente, nas frequências ultra-altas nos adultos. Os achados sugerem que há influência da duração da doença e da exposição ao tratamento na perda de audição.

Palavras-chave: anemia falciforme – hemoglobina - audiometria – audição – perda auditiva

INTRODUCTION

Many diseases and harmful agents can affect hearing, causing subclinical or asymptomatic hearing loss. Auditory evaluation and monitoring are necessary since birth¹.

Some of the most prevalent genetic diseases worldwide are hemoglobinopathies, known as Sickle Cell Disease (SCD) and Thalassemia Major (TM), its two main forms. This change is more common among people of Celtic descent from northern Europe².

Hemoglobinopathies are common hereditary monogenic diseases that affect the synthesis or structure of the components of hemoglobin (Hb). Hb is a protein present in our red blood cells, whose function is to carry oxygen through the circulatory system³. Structural changes produce Hb variants: HbS, HbC, HbD, HbE and others. The changes in synthesis affect the globin chains α and β (thalassemias), and complex mutations may also occur, involving changes in structure and synthesis (HbS β). Changes can be divided into quantitative (thalassemias) or qualitative (sickle cell disease)⁴.

There are more than 300,000 people severely affected all over the world⁵. Epidemiologically, sickle cell disease (SCD) is one of the most important genetic diseases in Brazil and in the world⁶. It belongs to a group of hemoglobin-related diseases with structural changes of Hb, characterized especially by HbS⁷.

In sickle cell anemia (SCA), point mutation causes the high-concentration deoxygenated HbS to polymerize, giving red blood cells the shape of a sickle, leading to a clinical picture of hemolytic anemia (destruction of red blood cells) and thrombotic phenomenon (vaso-occlusion)⁸⁻⁹.

Clinical manifestations in SCD may vary, but they are associated with three mechanisms: vaso-occlusion, chronic hemolytic anemia and infection. Clinical and radiological manifestations involving the inner ear include labyrinth hemorrhage and labyrinthitis ossificans in a clinical picture of vaso-occlusion^{10,11}.

Hearing loss is reported in patients with sickle cell anemia, and mixed results are found in the literature as regards degree (mild to severe), type (sensorineural, mixed or conductive) and affected side (unilateral or bilateral)^{10,12,15}. However, many studies have focused on conventional frequencies and failed to include ultra-high frequencies. Researchers suggest that this fact occurs because sickle cells block blood flow in cochlear epithelium, causing ischemia and cochlear anoxia. Because the cochlea has a single artery (the labyrinthine one), it is very susceptible to circulatory changes, and vaso-occlusion may result in hearing loss^{16,18}.

A meta-analysis study, conducted on hearing in people with sickle cell disease, reported that ischemia in the stria vascularis causes hypoxia in the organ of Corti, especially in individuals with a large number of painful crises, which is indicative of significant risk for the entire auditory system¹⁹.

The cochlear lesion is cited in some studies, and it is due to the sickling of red blood cells, which interrupt the adequate blood supply necessary for the high metabolic activity required to maintain the delicate ionic and electrical balance of the endolymph; the anoxia caused in the organ of Corti may cause extensive and progressive cochlear damage, which can justify the absence of acoustic otoemissions in individuals with sickle cell anemia²⁰.

Thalassemias are inherited in an autosomal, recessive pattern. They are quantitative changes in the production of the α chain (α -thalassemia) or in the β chain (β -thalassemia). Imbalance (reduction or absence) between globin chains forms unstable Hbs which precipitate within the erythroid cells. There is a lesion of the erythrocyte membrane with early destruction of erythrocytes, a process called ineffective erythropoiesis, leading to a clinical picture of chronic hemolytic anemia with need for transfusion, causing a systemic iron overload²¹. It also causes deficient hemoglobinization, leading to hypochromia and microcytosis. Together with hemolysis, these are the physiological bases of thalassemia²².

Iron overload is treated with iron chelators, potentially ototoxic drugs, which can cause hearing loss^{23,25}. Then, the clinical picture of thalassemic syndromes are centered around chronic hemolysis, accompanied by hepatosplenomegaly²¹.

The phenotypic groups of thalassemias are α -thalassemia, which encompasses α -thalassemia minima or silent carrier, α -thalassemia minor or thalassemia trait, HbH disease (β_4), Bart's disease, α -thalassemia with other Hb variants, in addition to the association with the β -thalassemia^{4,26}, and β -thalassemia, which encompasses β -thalassemia minor or trait, β -thalassemia intermedia, β -thalassemia major²⁷.

In a study carried out in Iran with patients with thalassemia major, it seems that sensorineural hearing loss (SHL) is not directly related to level of serum ferritin or dosage of deferoxamine (iron chelator) and other factors only, but also to genetic or constitutional traits²⁸.

Another study showed that the incidence of hearing loss and vestibular disorder was high in patients with β -thalassemia major who received transfusion therapy in the long term. The lesion can occur in any part of the auditory pathway from the inner ear to the brainstem. Low levels of serum ferritin may be associated with hearing loss. Therefore, regular check-ups of serum ferritin levels and periodic audiological evaluations are required²⁹.

Our study has combined different exams such as conventional audiometry, which is commonly researched, with ultra-high frequency audiometry, hardly ever studied in patients with hemoglobinopathies. Ultra-high frequencies are more susceptible to injuries to the auditory system as they are at the base of the cochlea¹, and they are the frequencies first affected by external and internal agents. For this reason, research focused on hearing assessment of people with these diseases in different age groups is very important, especially while analyzing the influence of age, disease duration and exposure to treatment, since the

literature on this theme is scarce. Ultra-high frequency audiometry (UHFA) assessment can detect early hearing loss, even before it is perceived by patients, avoiding damage to their communication skills and general development.

MATERIAL AND METHODS

This project has been registered and approved by the Scientific Committee and the Health Care Research Ethics Committee, which is recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP)/ MS, the Research Ethics Committee of the Hospital de Clinicas of Porto Alegre (HCPA) and the *Office for Human Research Protections (OHRP)/ USDHHS*, as *Institutional Review Board (IRB00000921)*, registered as GPPG 11-0245. The ethical principles that protect the rights, dignity and well-being of research participants were preserved.

It is a prospective, observational, analytical cohort study with diagnostic purposes. All participants in the study came from a reference center for hemoglobinopathies; they underwent inspection of external acoustic meatus for removal of cerumen if necessary, answered a brief questionnaire on history of hearing loss and underwent an audiological evaluation.

The study included patients of the hemoglobinopathy outpatient clinic of the Hematology Department, ranging in age from 7 to 35 years, undergoing treatment prescribed by a physician specialized in the disease. They all signed an Informed Consent Form (ICF). Patients were excluded from the study when they had been exposed to noise 14h before the examination, or when they had acute comorbidity at the time of the exam.

The minimum age limit was determined by the need for a good response to the exam. Thus, at 7 years of age, audiometry could be performed as with adults. For maximum age, a decision was made to determine the cut-off point at 35 years of age to avoid the influence of presbycusis. According to a previous study, the prevalence of presbycusis was 36.1% in the sample with a mean age of 50.5 years, ranging from 40 to 86 years³⁰.

The protocol followed to make the assessments was the same used in the otorhinolaryngology and audiology outpatient clinic of the department. All assessments were performed by the same speech therapist, who had been trained to use the equipment for the research. Questions were asked about history of hearing loss and noise exposure (occupational or recreational activities) before the assessment.

Pure tone audiometry (PTA) and high-frequency audiometry (HFA) were performed with a Siemens Unity PC audiometer (Germany), calibrated in dB according to the standard ANSI s 3.6-1989, with a HDA 200 air conduction headset and a B-71 bone conduction headset. Air conduction pure tone audiometry was performed at the frequencies of 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1,000 Hz, 1,500 Hz, 2,000 Hz, 3,000 Hz, 4,000 Hz, 6,000 Hz, 8,000 Hz, 9,000 Hz, 10,500 Hz, 11,200 Hz, 12,500 Hz, 14,000 Hz and 16,000 Hz. Bone conduction pure tone audiometry, at 500 Hz, 750 Hz, 1,000 Hz, 1,500 Hz, 2,000 Hz, 3,000 Hz, 4,000 Hz. The ascendant/descendant technique was used. First, an audible tone was presented, and after the first response from the patient, decreases of 10 dB were performed until the individual did not respond to the sound any longer. After that, increases of 5 dB were made until the individual responded again, thus establishing the hearing threshold for each frequency. The audiometry assessment started at the frequency of 1,000 Hz in the right ear. Thresholds in air conduction pure tone audiometry were checked from 1,000 to 16,000 Hz; then the threshold was retested at 1,000 Hz and tested at 750 Hz, 500 Hz, 250 Hz and 125 Hz. Audiometry was performed with a warble tone. After the thresholds were found at all frequencies, the headset

was removed and replaced with the help of patients to confirm the air conduction thresholds. Bone conduction pure tone audiometry was started at the frequency of 1,000 Hz up to 4,000 Hz; then, it was performed at 750 Hz and 500 Hz, using the warble tone.

The normality criterion used for PTA (125 Hz to 8,000 Hz) was the classification of BIAP (International Bureau for Audiophonology), whereby the average of the frequencies of 500, 1,000, 2,000 and 4,000 Hz below 20 dBHL is considered as normal hearing³¹. For HFA (9,000 Hz to 16,000 Hz) thresholds up to 25 dB at one or more frequencies were used as a criterion of normality, according to previous studies with individuals with normal hearing^{32,33}.

For acoustic immittance measures, an AZ26 middle ear analyzer was used (Interacoustics, Denmark). The results of impedance measurement were not analyzed in this work. Tympanometry was used only to check whether or not there was change in the middle ear.

For statistical analysis, the quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile ranges. Qualitative variables were described by relative and absolute frequencies. To compare the means between the age groups, student's t-test was applied for independent samples. When there was asymmetry, the Mann-Whitney test was used. In the comparison of proportions, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were applied. For comparing the left and right ears, the Wilcoxon test was used. The level of significance was set at 5% ($p \leq 0.05$) and the data were analyzed with the software SPSS version 21.0.

RESULTS

The most prevalent hemoglobinopathy in the study population was sickle cell anemia, both in adults (84.6 %) and in children (69.6 %), followed by β Thalassemia Major (8.7 %)

and β Thalassemia Trait (8.7 %), in children. The characterization of the sample can be seen in Table 1.

There was no significant difference between the ears in the total sample, as shown by Table 2. When the ears were compared by age group, there was also no significant difference ($p>0.05$).

The auditory thresholds of adults were significantly higher than those of children/adolescents at the frequencies of 4000 Hz and 8,000 to 16,000 Hz (Table 3).

Figure 1 shows that, in conventional frequencies, there was no significant difference between age groups ($p= 0.612$). However, in ultra-high frequencies, adults showed greater hearing loss when compared with children and adolescents (65.4% vs 17.4 %; $p= 0.002$).

In the group 7-20 years, there was no significant difference between conventional and ultra-high frequencies ($p= 0.250$). However, in the group 21-35 years, there was a difference between the frequencies, i.e. the hearing loss was higher in ultra-high frequencies ($p< 0.001$).

It should be noted that all participants obtained type A tympanogram curve in the immittance measurements³⁴, which suggests normal functioning of the middle ear, and corroborates the results observed in the audiometry, which showed individuals with normal hearing thresholds or sensorineural hearing loss. There were no individuals with conductive or sensorineural hearing loss in the sample assessed.

DISCUSSION

The most prevalent hemoglobinopathy in the study population was sickle cell anemia, both in adults (84.6 %) and in children (69.6 %), followed by β Thalassemia Major (8.7 %)

and β Thalassemia Trait (8.7 %), in children. These findings are in agreement with studies of Modell and Darlison³⁵ and also of Weatherall³ on annual births with different hemoglobinopathies, and sickle cell anemia outnumbered the other types. It should be noted, however, that the sample was not composed of all ambulatory patients; therefore, it may not represent the whole of the population that is seen at the hospital. Most patients in the present study were asymptomatic, as in the case-control study of Okbi et al. in 2011 in patients with SCD¹⁴.

The auditory thresholds of adults were significantly higher than those of children/adolescents at the frequencies of 4000 Hz and 8,000 to 16,000 Hz; there was sensitivity of the audiometry at higher frequencies^{10, 36, 38}.

The adults showed greater hearing loss, both at conventional and ultra-high frequencies. Moreover, the patient was exposed to the disease and its consequences (natural history of the disease), because age at diagnosis between the two groups was similar, i.e. as result of early diagnosis and treatment, immunizations, fewer ototoxic drugs and follow-up, sequels are less severe as a whole, or the manifestations of the disease are milder; therefore, children's hearing is preserved. A study of Brozovic *et al.* reports a decline in the general framework in the range from 25 to 30 years, and they can corroborate our findings, although the prophylactic treatment back then has currently changed^{39, 40}.

Another fact that is relevant in the population of the present study is that sensorineural hearing loss was prevalent^{28, 38}, unlike the study of Taipale *et al.* in Angola, where children had chronic otitis media with effusion, with conductive and mixed hearing loss¹³. It is believed that with the treatment recommended in our center, cases of otitis media are controlled, thus avoiding conductive and mixed hearing loss.

The majority of the studies found were conducted with patients with sickle cell disease^{7,10,14}. Studies covering thalassemias are scarce, mainly at ultra-high frequencies; thus, more research on hearing is needed for this disease^{28,29}.

CONCLUSION

Sensorineural hearing loss was mainly prevalent in ultra-high frequencies in adults. The findings suggest that hearing loss is influenced by disease duration and the exposure to treatment.

REFERENCES

1. Klagenberg KF, Oliva FC, Gonçalves CGO, Lacerda ABM, Garofani VG, Zeigelboim, BS. High-frequency audiometry in audiological complementary diagnosis: a revision of the national literature. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 2011;16(1):109-14.
2. Giordano PC, Harteveld CL, Bakker E. Genetic Epidemiology and Preventive Healthcare in Multiethnic Societies: The Hemoglobinopathies. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:6136-46.
3. Weatherall DJ. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries Blackwell Publishing Ltd. *Br J Haematol* 2011; 154: 736-44.
4. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobina. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3a011684.
5. Higgs DR. The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(1).
6. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Tauil PL, Magalhães I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. *Cad Saude Publica* 2009;25(1):188-94.

7. Aboud-Elhamd KEA. Otorhinolaryngological manifestations of sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1-4.
8. Azevedo CFS. Anemia falciforme. *Manual do estudante de hematologia*. Ministério da Saúde: Brasília; 2005,12-6.
9. Sonati MF, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr* 2008;84(4):S40-S51.
10. Liu BP, Saito N, Wang JJ, Mian AZ, Sakai O. Labyrinthitis ossificans in a child with sickle cell disease: CT and MRI findings. *Pediatr Radiol* 2009;39(9):999-1001.
11. Saito N, Nadgir RN, Flower EN, Sakai O. Clinical and radiologic manifestations of sickle cell disease in the head and neck. *Radiographics* 2010;30:1021-34.
12. Silva LPA, Vila Nova C, Lucena R. Sickle cell anemia and hearing loss among children and youngsters: literature review. *Braz J Otorhinolaringol* 2012;78(1):126-31.
13. Taipale A, Pelkonen T, Bernardino L, Peltola H, Pitkäranta A. Hearing loss in Angolan children with sickle-cell disease. *Pediatr Int* 2012;54(6):854-7.
14. Okbi MHA, Alkindi S, Abri RKA, Mathew J, Nagwa A, Pathare AV. Sensorineural hearing loss in sickle cell disease- A prospective study from Oman. *Laryngoscope* 2011;121(2):392-6.
15. Burch-Sims GP, Matlock VR. Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. *Journal of Communication Disorders* 2005;38:321-9.
16. Ondzotto G, Malanda F, Galiba J, Ehouo F, Kouassi B, Bamba M. Sudden deafness in sickle cell anemia: a case report. *Bull Soc Pathol Exot* 2002;95(4):248-9.
17. Ogawa K, Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;514:85-8.
18. Kral MC, Brown RT, Hynd GW. Neuropsychological aspects of pediatric sickle cell disease. *Neuropsychol Rev* 2001;11(4):179-96.
19. Diggs LW. The crisis in sickle cell anemia; hematologic studies. *Am J Clin Pathol* 1956;26(10):1109-18.

20. Miller JM, Dengerink H. Control of inner ear blood flow. *Am J Otolaryngol* 1988;9(6):302-16.
21. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
22. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(31-32):532-40.
23. Styles LA, Vichinsky EP. Ototoxicity in hemoglobinopathy patients chelated with desferrioxamine. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(1):42-5.
24. Chen SH, Liang DC, Lin HC, Cheng SY, Chen LJ, Liu HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(12):651-3.
25. Kontoghiorghes GJ. Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(3):235-9.
26. Vichinsky EP. Clinical manifestations of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a01174.
27. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011726.
28. Shamsian BS, Aminasnafi A, Moghadassian H, *et al.* Sensory neural hearing loss in β -thalassemia major patients treated with deferoxamine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(6):502-8.
29. Chao YH, Wu KH, Lin CY, *et al.* Audiologic and Vestibular Assessment in Patients With β -Thalassemia Major Receiving Long-Term Transfusion Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2013,p.1-4.
30. Sousa CS, Castro Jr N, Larsson EJ, Ching TH. Risk factors for presbycusis in a socio-economic middle-class sample. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75(4):530-6.
31. International Bureau for Audiophonology Available at: <http://www.biap.org/biapespagnol/esprecom021.htm>. Accessed March 15, 2015.

32. Weigert LL, Piltcher OB, Procianoy EFA, Buss CH, Menna-Barreto SS. Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. *Brasília Med* 2013;50:264-73.
33. Geyer LB. Limiares auditivos em altas frequências e emissões otoacústicas em pacientes com fibrose cística [dissertação de mestrado]. Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.
34. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 1970;92:311.
35. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):480-7.
36. Onakoya PA, Nwaorgu OGB, Shokunbi WA. Sensorineural hearing loss in adults with sickle cell anaemia. *Afr J Med Med Sci* 2002;31:21-4.
37. Mgbor N, Emodi I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:1413-6.
38. Jovanovic-Bateman L, Hedreville R. Sensorineural hearing loss with brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). *J Laryngol Otol* 2006;120(8):627-30.
39. Brozovic M, Davies SC, Brownell AI. Acute admissions of patients with sickle cell disease who live in Britain. *Br Med J* 1987;294:1206-8.
40. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011783.

TABLES

Table 1 – Characterization of the sample

Variables	Children/Adolescents (7-20 years of age) n=23; 46.9%	Adults (21-35 years of age) n=26; 53.1%	P
Sex – n(%)			1,000*
Male	15 (65.2)	17 (65.4)	
Female	8 (34.8)	9 (34.6)	
Age (years) – mean ± SD	11.6 ± 2.76	28.1 ± 4.07	-
Pathology – n(%)			0.200*
Sickle Cell Anemia (HbSS)	16 (69.6)	22 (84.6)	
β-thalassemia Intermedia	1 (4.3)	1 (3.8)	
S β Thalassemia	1 (4.3)	0 (0.0)	
α Thalassemia	0 (0.0)	2 (7.7)	
β Thalassemia Major	2 (8.7)	0 (0.0)	
β Thalassemia Trait	2 (8.7)	0 (0.0)	
Sickle Cell Trait	1 (4.3)	0 (0.0)	
β Thalassemia Minor	0 (0.0)	1 (3.8)	
Time of diagnosis (years) – mean ± SD	8.74 ± 2.98	8.80 ± 2.61	0.946 [†]
Use of hydroxyurea (HU) - n(%)	17 (73.9)	21 (80.8)	0.817*
Dose of HU - mean ± SD	911.8 ± 341.7	1452 ± 522	0.001 [†]
Length of use of HU - mean ± SD	9.50 ± 3.48	10.2 ± 4.93	0.621 [†]
Transfusion – n(%)			0.243*
Chronic	4 (17.4)	1 (3.8)	
Sporadic	12 (52.2)	18 (69.2)	
Never used it	7 (30.4)	7 (26.9)	

*Pearson's chi-square test; [†]Student's t-test

Table 2 - Comparison between right and left ears for hearing thresholds

Frequencies	Right ear Median (P25 - P75)	Left ear Median (P25 - P75)	p [†]
125 Hz	15 (10 – 15)	15 (10 – 15)	0.326
250 Hz	10 (10 – 15)	10 (10 – 15)	0.478
500 Hz	15 (10 – 15)	15 (10 – 15)	0.486
750 Hz	10 (10 – 15)	10 (7.5 – 15)	0.305
1,000 Hz	10 (5 – 10)	10 (5 – 10)	0.464
1,500 Hz	5 (5 – 12.5)	5 (5 – 10)	0.776
2,000 Hz	10 (5 – 10)	10 (5 – 15)	0.320
3,000 Hz	10 (10 – 15)	10 (10 – 15)	0.568
4,000 Hz	10 (5 – 15)	10 (5 – 15)	0.631
6,000 Hz	10 (10 – 20)	10 (10 – 15)	0.427
8,000 Hz	10 (5 – 15)	10 (5 – 15)	0.516
9,000 Hz	10 (5 – 20)	10 (5 – 15)	0.819
10,000 Hz	5 (0 – 15)	10 (0 – 12.5)	0.079
11,200 Hz	10 (5 – 25)	10 (5 – 20)	0.986
12,500 Hz	10 (1.3 – 20)	10 (1.3 – 20)	0.555
14,000 Hz	5 (0 – 15)	5 (0 – 17.5)	0.683
16,000 Hz	0 (0 – 16.3)	0 (0 – 25)	0.692

[†]Wilcoxon signed-rank test.

Table 3 - Comparison of hearing thresholds between groups

Frequencies	Children/Adolescents (7-20 years of age) Median (P25 - P75)	Adults (21-35 years of age) Median(P25 - P75)	p [†]
125 Hz	15 (12.5 – 17.5)	13.8 (10 – 17.5)	0.545
250 Hz	10 (10 – 12.5)	12.5 (7.5 – 15.6)	0.237
500 Hz	12.5 (10 – 15)	13.8 (10 – 17.5)	0.126
750 Hz	10 (7.5 -12.5)	12.5 (7.5 – 15)	0.493
1,000 Hz	7.5 (5 – 10)	8.8 (5 – 12.5)	0.310
1,500 Hz	5 (5 – 10)	8.8 (5 – 12.5)	0.297
2,000 Hz	10 (7.5 – 12.5)	10 (5 – 12.5)	0.910
3,000 Hz	10 (7.5 – 12.5)	11.3 (7.5 – 17.5)	0.355
4,000 Hz	7.5 (5 – 10)	11.3 (7.5 – 18.1)	0.008*
6,000 Hz	12.5 (10 – 12.5)	12.5 (10 – 23.1)	0.272
8,000 Hz	7.5 (7.5 – 10)	13.8 (5 – 20.6)	0.024*
9,000 Hz	7.5 (5 – 12.5)	12.5 (7.5 – 23.1)	0.016*
10,000 Hz	2.5 (0 – 7.5)	10 (2.5 – 23.1)	0.017*
11,200 Hz	7.5 (5 – 12.5)	18.8 (9.4 – 37.5)	0.007*
12,500 Hz	5 (0 – 10)	22.5 (9.4 – 37.5)	<0.001*
14,000 Hz	0 (0 – 7.5)	20 (7.5 – 30)	<0.001*
16,000 Hz	0 (0 – 2.5)	22.5 (5.6 – 32.5)	<0.001*

[†]Mann-Whitney Test

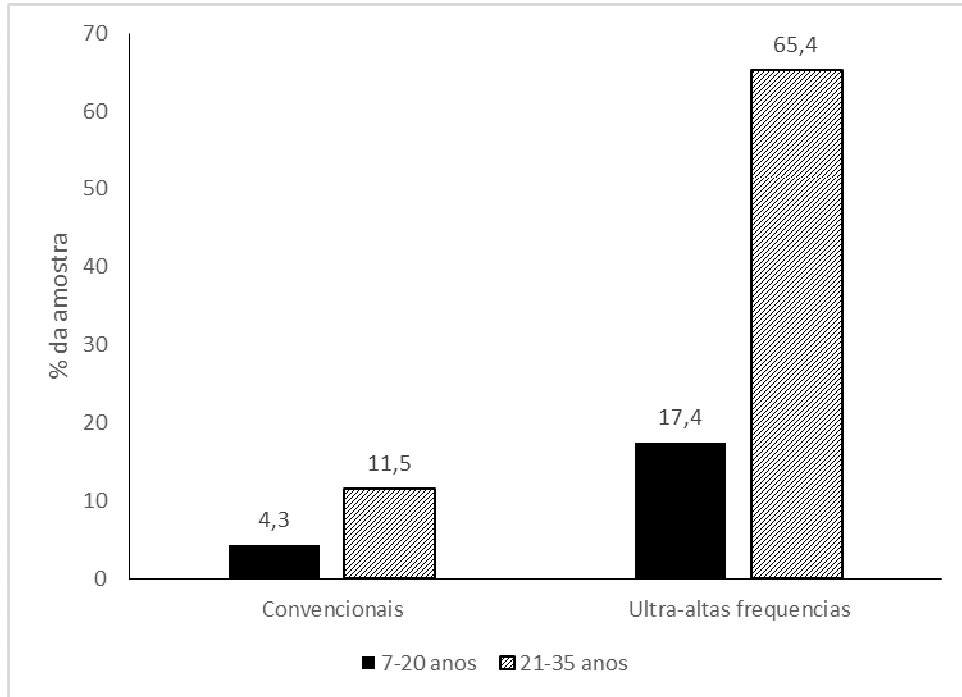


Figure 1 – Comparison of hearing loss between age groups at conventional frequencies ($p = 0.612$) and ultra-high frequencies ($p = 0.002$).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propósito desta investigação foi o de estudar a audição em diferentes faixas etárias de duração da doença e de exposição ao tratamento realizando audiometria em frequências convencionais e ultra-altas, imitanciometria, emissões otoacústicas transientes e por produto de distorção. Com isso, poderíamos estabelecer se existe diferença entre crianças, adolescentes e adultos no que diz respeito ao tipo e grau de perda auditiva nessa população, podendo auxiliar na terapêutica adotada nesse ambulatório.

O diagnóstico e o tratamento precoce dessas hemoglobinopatias aumentam significativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dos seus portadores, diminuindo as suas sequelas e atenuando as suas complicações clínicas, em geral. Admite-se que o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias, com acompanhamento e tratamento consequentes, possam retardar ou atenuar também o aparecimento de alterações no sistema auditivo dos pacientes.

A doença falciforme, por ter maior incidência, é mais estudada. Porém as talassemias necessitam de estudos audiológicos que as embasem.

Serviços de triagem auditiva nos berçários e CTIs neonatais, seguimento e acompanhamento auditivo nos ambulatórios de hemoglobinopatias deveriam fazer parte do programa para atenção das pessoas portadoras de hemoglobinopatias do nosso país, pois, além da perda auditiva que pode instalar-se por medicações ototóxicas e pela evolução intrínseca da doença por danos coleares e labirínticos com alterações do equilíbrio, os AVEs deixam sequelas também na fala e aprendizagem, necessitando profissionais da Fonoaudiologia para a reabilitação.

Este estudo gerou um novo projeto de investigação de alterações do equilíbrio, apresentado como Exame de Qualificação Geral, já aprovado pela banca examinadora, em



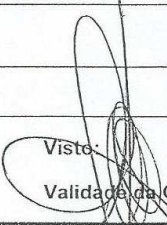
novembro de 2014, e que será desenvolvido através de um projeto de mestrado, devidamente aprovado no comitê de ética.

É sempre um desafio fazer pesquisa! O trabalho realizado prova que vale a pena enfrentar dificuldades para descobrir novos caminhos e, mesmo por trilhas já trilhadas, é possível vislumbrar outras nuances.

11 APÊNDICES

11 APÊNDICES

Apêndice 1- Certificado de calibração do equipamento Unity PC Audiometer.

 		N° do Cert.: PH 5475/13											
<h2><u>Certificado de Calibração</u></h2>													
Cliente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre End.: Tel.:													
<u>Identificação do Equipamento</u>													
Tipo de Equipamento: Audiológico Modelo: Unity SD 100 Número de Série: 212292		Tipo: Audiometro Marca: Siemens											
<u>Acessórios:</u>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Via Aérea</th> <th>Via Ósea</th> <th>Contra Lateral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Modelo do Fone: HDA200</td> <td>Modelo do Vibrador: B71</td> <td rowspan="3">N° do Fone: XXXXXXXXXXXX</td> </tr> <tr> <td>Número do Fone Direito: XXXXX</td> <td>Número do Vibrador: S/N°</td> </tr> <tr> <td>Número do Fone Esquerdo: XXXXX</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Via Aérea	Via Ósea	Contra Lateral	Modelo do Fone: HDA200	Modelo do Vibrador: B71	N° do Fone: XXXXXXXXXXXX	Número do Fone Direito: XXXXX	Número do Vibrador: S/N°	Número do Fone Esquerdo: XXXXX			
Via Aérea	Via Ósea	Contra Lateral											
Modelo do Fone: HDA200	Modelo do Vibrador: B71	N° do Fone: XXXXXXXXXXXX											
Número do Fone Direito: XXXXX	Número do Vibrador: S/N°												
Número do Fone Esquerdo: XXXXX													
<u>Condições Ambientais</u>													
Temperatura: 22°C		Umidade Relativa do Ar : 42%											
<u>Instrumentação Utilizada</u>													
Medidor de Nível de Pressão Sonora: Bruel & Kjaer Modelo 2250 Mastóide Artificial: Bruel & Kjaer Modelo 4930 Microfone Capacitivo : Bruel & Kjaer Modelo 4144 Calibrador : Bruel & Kjaer Modelo 4230													
<u>Procedimento de Medição</u>													
Foi utilizado a intensidade em dB NA na entrada e a medição na saída dos fones em dB NPS utilizando o Ouvido Artificial com 6 cm cúbicos de volume, em via ósea foi utilizado a Mastóide Artificial.													
<u>Rastreabilidade da Medição</u>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Identificação</th> <th>N° do Certificado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Calibrador de Nível Sonoro B&K Mod 4231</td> <td>B&K 2832012</td> </tr> <tr> <td>Medidor de Nível de pressão Sonora B&K 2250</td> <td>B&K 2782012</td> </tr> <tr> <td>Microfone Capacitivo B&K 4144</td> <td>B&K 2962012</td> </tr> <tr> <td>Mastóide Artificial</td> <td>DIMCI 2117/2012</td> </tr> </tbody> </table>		Identificação	N° do Certificado	Calibrador de Nível Sonoro B&K Mod 4231	B&K 2832012	Medidor de Nível de pressão Sonora B&K 2250	B&K 2782012	Microfone Capacitivo B&K 4144	B&K 2962012	Mastóide Artificial	DIMCI 2117/2012		
Identificação	N° do Certificado												
Calibrador de Nível Sonoro B&K Mod 4231	B&K 2832012												
Medidor de Nível de pressão Sonora B&K 2250	B&K 2782012												
Microfone Capacitivo B&K 4144	B&K 2962012												
Mastóide Artificial	DIMCI 2117/2012												
<u>Linearidade</u>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Frequência (Hz)</th> <th>Desvio max. F. Esq.(dB)</th> <th>Desvio max. F. Dir.(dB)</th> <th>Tolerância</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3000</td> <td>Ok</td> <td>OK</td> <td>1,0</td> </tr> </tbody> </table>		Frequência (Hz)	Desvio max. F. Esq.(dB)	Desvio max. F. Dir.(dB)	Tolerância	3000	Ok	OK	1,0				
Frequência (Hz)	Desvio max. F. Esq.(dB)	Desvio max. F. Dir.(dB)	Tolerância										
3000	Ok	OK	1,0										
<u>Comentário</u>													
Calibrado por: William Silva		Visto: 											
Data da Calibração: 08/01/2013		Validade da Calibração: 1 ano (08/01/2014)											
Phonak do Brasil - Sistemas Audiológicos Ltda. Matriz e Fábrica: Av. Maria Coelho Aguiar, 215 - Bl. A - 4° andar - Cj. 02/03 - São Paulo/SP CEP: 05804-970 Fone: (11) 3747-7135 - Fax: (11) 3747-7016 - E-mail: sac.brasil@phonak.com													

PHONAK		Nº do Cert.: PH 5475/13
---------------	--	-------------------------

FREQUÊNCIA EM Hz				VIA AÉREA (dB NPS) (PARA FONE HDA 200)					
PADRÃO	MEDIDO	DESVIO DA FREQ. (%)	ATEN. (dB NA)	CORREÇÃO	TOTAL EM (dB)	FONE DIR.	DESVIO DO FONE DIR.	FONE ESQ.	DESVIO DO FONE ESQ.
125	125	0,6	70	29,0	99,0	99,5	-0,5	99,4	-0,4
250	250	0,0	80	18,0	98,0	98,1	-0,1	98	0,0
500	501	0,2	80	9,5	89,5	89,6	-0,1	89,6	-0,1
750	750	0,0	80	6,5	86,5	86,2	0,3	86,6	-0,1
1000	1000	0,0	80	6,5	86,5	86,4	0,1	86,8	-0,3
1500	1500	0,0	80	5,5	85,5	85,5	0,0	86,1	-0,6
2000	2000	0,0	80	3,0	83,0	83,5	-0,5	83,2	-0,2
3000	3000	0,0	80	3,0	83,0	83	0,0	83,6	-0,6
4000	4000	0,0	80	8,5	88,5	88,7	-0,2	89	0,5
6000	6000	0,0	80	9,5	89,5	90,2	-0,7	89,3	0,2
8000	8000	0,0	80	16,0	96,0	98	0,0	98	0,0
9000	9000	0,0	80	17,0	97,0	97,0	0,0	96,5	0,5
10000	10000	0,0	80	21,5	101,5	101,7	-0,2	100,7	0,8
11200	11200	0,0	80	21,0	101,0	101,2	-0,2	100,8	0,2
12500	12500	0,0	80	27,5	107,5	108,0	-0,5	107,8	-0,3
14000	14000	0,0	80	37,5	117,5	118,1	-0,6	117,3	0,2
16000	16000	0,0	60	56,0	116,0	117,6	0,2	117,8	0,2

MASCARAMENTO EM NB (dB NPS)						
ATEN. (dB NA)	CORREÇÃO	TOTAL EM (dB)	FONE DIR.	DESVIO DO FONE DIR.	FONE ESQ.	DESVIO DO FONE ESQ.
80	33,5	113,5		113,6		113,5
90	22,0	112,0		112,0		112,0
100	14,5	114,5		114,6		114,5
100	12,5	112,5		112,5		112,5
100	13,0	113,0		113,0		113,0
100	12,5	112,5		112,5		112,5
100	10,0	110,0		110,0		110,0
95	9,5	104,5		104,5		104,5
95	14,5	109,5		109,5		109,5
90	15,5	105,5		105,5		105,5
85	21,5	106,5		106,5		106,5
80	22,5	102,5		102,5		102,5
75	27,0	102,0		102,0		102,0
75	26,5	101,5		101,5		101,5
70	33,0	103,0		103,0		103,0
50	43,0	93,0		93,0		93,0
35	63,5	98,5		98,5		98,5

FREQUÊNCIA EM Hz				VIA ÓSSEA			
PADRÃO	MEDIDO	DESVIO DA FREQ. (%)	ATEN. (dB NA)	CORREÇÃO	TOTAL EM (dB)	MEDIDO NG VIB.	DESVIO DO VIB.
250	251	0,4	30	42,0	72,0	72,1	-0,1
500	500	0,0	50	39,0	89,0	89,3	-0,3
750	751	0,1	50	26,0	76,0	76,2	-0,2
1000	1000	0,0	50	24,0	74,0	74,5	-0,5
1500	1500	0,0	50	19,0	69,0	69,7	-0,7
2000	2002	0,1	50	18,0	68,0	68,2	-0,2
3000	3000	0,0	50	10,0	60,0	60,2	-0,2
4000	4003	0,1	50	9,0	59,0	59,3	-0,3
6000	6004	0,1	50	4,0	54,0	54,4	-0,4

LOGOUDIOMETRIA (dB NPS)						
ATEN. (dB NA)	CORREÇÃO	TOTAL EM (dB)	FONE DIREITO	DESVIO DO FONE DIR.	FONE ESQ.	DESVIO DO FONE ESQ.
80	19,8	99,8	99,8	0,0	99,8	0,0

RÚIDO DE FALA (S.N)(dB NPS)						
ATEN. (dB NA)	CORREÇÃO	TOTAL EM (dB)	FONE DIREITO	DESVIO DO FONE DIR.	FONE ESQ.	DESVIO DO FONE ESQ.
80	19,8	99,8	99,8	0,0	99,8	0,0

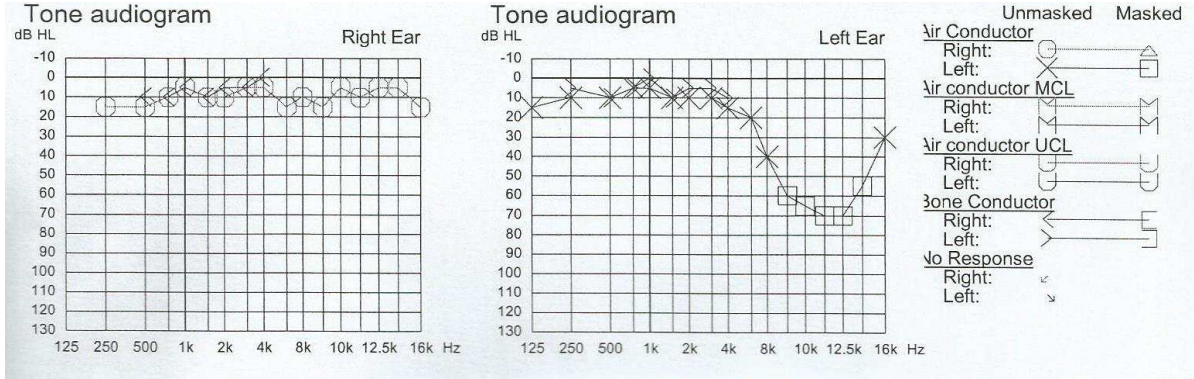
RÚIDO BRANCO (W.N)(dB NPS)						
ATEN. (dB NA)	CORREÇÃO	TOTAL EM (dB)	FONE DIREITO	DESVIO DO FONE DIR.	FONE ESQ.	DESVIO DO FONE ESQ.
80	19,8	99,8	99,8	0,0	99,8	0,0

Tolerância especificada pela norma IEC - NBR 60645
 Tolerância: +- 3dB de 125Hz à 4000Hz e +- 5dB em 6000Hz e 8000Hz

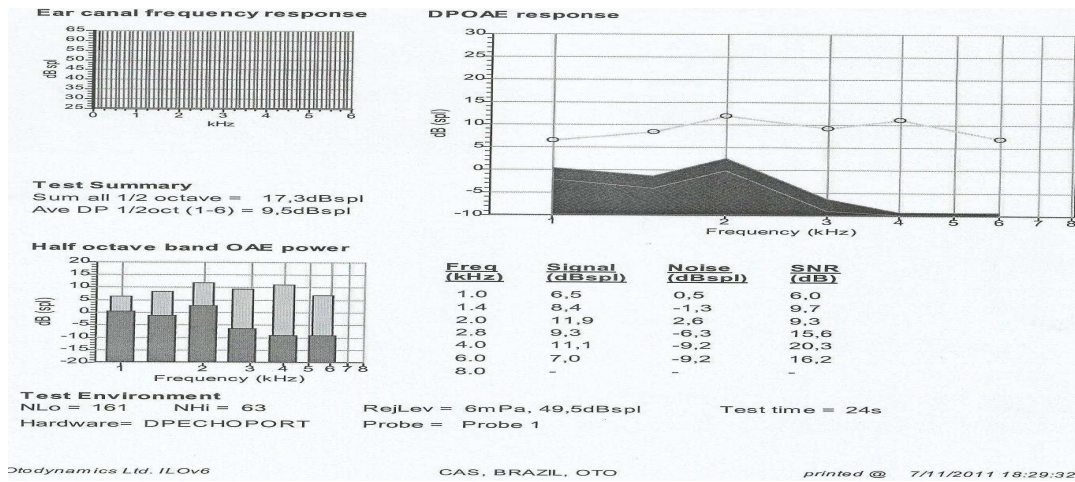
HDA200, NA correction according to: PTB Test Certificat 1.51-9499/92 and 14738/93, Others: ANSI s3.6-1999

Phonak do Brasil - Sistemas Audiológicos Ltda.
 Matriz e Fábrica: Av. Maria Coelho Aguiar, 215 - Bl. A - 4º andar - Cj. 02/03 - São Paulo/SP CEP: 05804-970
 Fone: (11) 3747-7135 - Fax: (11) 3747-7016 - E-mail: sac.brasil@phonak.com

Apêndice 2: Audiometria convencional e em frequências ultra-altas de uma participante da pesquisa do grupo de adultos com anemia falciforme.



Apêndice 3: Exame de emissão otoacústica por produto de inserção da mesma participante.



Apêndice 4: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para menores de idade.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS E EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM HEMOGLOBINOPATIAS: DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS DE DURAÇÃO DA DOENÇA E DE EXPOSIÇÃO AO TRATAMENTO

Convite à participação do estudo como voluntário (a).

Este projeto tem como objetivo estudar as frequências ultra-altas no rastreamento audiométrico em grupos de pacientes em diferentes faixas etárias de duração da doença e de exposição ao tratamento nas hemoglobinopatias.

Propõe-se um estudo da audição, através de frequências ultra-altas, com o propósito de diagnosticar perdas auditivas assintomáticas, não percebidas, associadas às condições de evolução e tratamento da doença: a inflamação das vias aéreas superiores (IVAS), a oclusão vascular e também o tratamento com medicações. Estes fatores podem causar perda auditiva, sendo comuns nesta doença.

Para tanto, a rotina do ambulatório de hematologia será respeitada. Na avaliação auditiva, serão realizados exames de rotina fonoaudiológicos: audiometria tonal e vocal, imitancimetria e emissões otoacústicas com duração de aproximadamente 1 hora.

O exame de audiometria, realizado de rotina, terá a diferença da inclusão da audiometria tonal em sons agudos. Com isso, amplia-se a faixa de sons avaliados, tornando, desse modo, o exame mais completo, ao serem testados os sons muito agudos (finos).

O principal objetivo desse procedimento é fazer o diagnóstico precoce da perda auditiva, antes que atinja os sons usados na comunicação (na fala). Assim, a vantagem deste estudo é na possibilidade de cuidar da audição, desenvolvendo métodos que possam controlar ou diminuir as alterações auditivas e de forma mais precoce.

O paciente é colocado em uma cabine à prova de som, e com fones nas orelhas, ouvirá alguns apitos aos quais deverá indicar que está ouvindo, levantando a mão. Este exame indolor é muito bem tolerado. O paciente geralmente se sente bem na cabine. Mas se houver sensação desagradável o exame poderá ser interrompido no mesmo momento. Este exame dura ao redor de 45 minutos. Os demais exames independem da resposta do paciente, sendo rápidos e objetivos.

Estes exames não implicarão em custos para os pacientes que participarem da pesquisa. Qualquer ônus ao paciente será coberto pelos pesquisadores.

Aqueles que ingressarem no projeto poderão recusar-se a participar da pesquisa ou retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve à penalidade ou interrupção do acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Para esclarecer qualquer dúvida, os pais ou interessados poderão se dirigir ao ambulatório de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia, deste hospital, ou pelo telefone 33598228, de 2ª a 5ª feiras, que serão atendidos pela responsável pelo exame.

Os dados são confidenciais e os nomes dos participantes serão mantidos em sigilo.

Os participantes terão uma cópia deste documento.

O representante legal ou responsável compromete-se a comparecer nos dias marcados para avaliação audiológica, com fins de pesquisa.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Serviço de Pneumologia do HCPA

Fone: (51) 96780412

Pesquisador participante: Liese Weigert

Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA

Contato do comitê de Ética e Pesquisa: (51)33598304

Contato: Liese Weigert, fonoaudióloga. Zona 19, sala 1918 - HCPA

Fone: (51) 33598228 / 99614828

Nome do paciente e nº do prontuário:

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

Declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante ou responsável.

Assinatura :

Data:

Apêndice 5: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para maiores de idade.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DA AUDIÇÃO EM FREQUÊNCIAS ULTRA-ALTAS E EMISSÕES OTOACÚSTICAS EM HEMOGLOBINOPATIAS: DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS DE DURAÇÃO DA DOENÇA E DE EXPOSIÇÃO AO TRATAMENTO

Convite à participação do estudo como voluntário (a).

Este projeto tem como objetivo estudar as frequências ultra-altas no rastreamento audiométrico em grupos de pacientes em diferentes faixas etárias de duração da doença e de exposição ao tratamento nas hemoglobinopatias.

Propõe-se um estudo da audição, através de frequências ultra-altas, com o propósito de diagnosticar perdas auditivas assintomáticas, não percebidas, associadas às condições de evolução e tratamento da doença: a inflamação das vias aéreas superiores (IVAS), a oclusão vascular e também o tratamento com medicações. Estes fatores podem causar perda auditiva, sendo comuns nesta doença.

Para tanto, a rotina do ambulatório de hematologia será respeitada. Na avaliação auditiva, serão realizados exames de rotina fonoaudiológicos: audiometria tonal e vocal, imitanciometria e emissões otoacústicas, com duração de aproximadamente 1 hora.

O exame de audiometria, realizado de rotina, terá a diferença da inclusão da audiometria tonal em sons agudos. Com isso, amplia-se a faixa de sons avaliados, tornando, desse modo, o exame mais completo, ao serem testados os sons muito agudos (fins).

O principal objetivo desse procedimento é fazer o diagnóstico precoce da perda auditiva, antes que atinja os sons usados na comunicação (na fala). Assim, a vantagem deste estudo é na possibilidade de cuidar da audição, desenvolvendo métodos que possam controlar ou diminuir as alterações auditivas e de forma mais precoce.

O paciente é colocado em uma cabine à prova de som, e com fones nas orelhas, ouvirá alguns apitos aos quais deverá indicar que está ouvindo, levantando a mão. Este exame indolor é muito bem tolerado. O paciente geralmente se sente bem na cabine. Mas se houver sensação desagradável o exame poderá ser interrompido no mesmo momento. Este exame dura ao redor de 45 minutos. Os demais exames independem da resposta do paciente, sendo rápidos e objetivos.

Estes exames não implicarão em custos para os pacientes que participarem da pesquisa. Qualquer ônus ao paciente será coberto pelos pesquisadores.

Aqueles que ingressarem no projeto poderão recusar-se a participar da pesquisa ou retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve à penalidade ou interrupção do acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Para esclarecer qualquer dúvida, os pais ou interessados poderão se dirigir ao ambulatório de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia, deste hospital, ou pelo telefone 33598228, de 2ª a 5ª feiras, que serão atendidos pela responsável pelo exame.

Os dados são confidenciais e os nomes dos participantes serão mantidos em sigilo.

Os participantes terão uma cópia deste documento.

Comprometo-me a comparecer nos dias marcados para avaliação audiológica, com fins de pesquisa.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Serviço de Pneumologia do HCPA

Fone: (51) 96780412

Pesquisador participante: Liese Weigert

Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA

Contato do comitê de Ética e Pesquisa: (51)33598304

Contato: Liese Weigert, fonoaudióloga. Zona 19, sala 1918 - HCPA

Fone: (51) 33598228 / 99614828

Nome do paciente e nº do prontuário:

Assinatura do paciente

Declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante.

Assinatura:

Data: