



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Audiological and electrophysiological alterations in HIV-infected individuals subjected or not to antiretroviral therapy[☆]



Carla Gentile Matas^{a,*}, Alessandra Giannella Samelli^a, Fernanda Cristina Leite Magliaro^a
e Aluisio Segurado^b

^a Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 19 de janeiro de 2017; aceito em 3 de julho de 2017

Disponível na Internet em 14 de outubro de 2017

KEYWORDS

Acquired
immunodeficiency
syndrome;
Adults;
Auditory evoked
potentials;
Hearing loss;
HIV

Abstract

Introduction: The Human Immunodeficiency Virus (HIV) and infections related to it can affect multiple sites in the hearing system. The use of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) can cause side effects such as ototoxicity. Thus, no consistent patterns of hearing impairment in adults with Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome have been established, and the problems that affect the hearing system of this population warrant further research.

Objectives: This study aimed to compare the audiological and electrophysiological data of Human Immunodeficiency Virus-positive patients with and without Acquired Immune Deficiency Syndrome, who were receiving Highly Active Anti-Retroviral Therapy, to healthy individuals.

Methods: It was a cross-sectional study conducted with 71 subjects (30–48 years old), divided into groups: Research Group I: 16 Human Immunodeficiency Virus-positive individuals without Acquired Immunodeficiency Syndrome (not receiving antiretroviral treatment); Research Group II: 25 Human Immunodeficiency Virus-positive individuals with Acquired Immunodeficiency Syndrome (receiving antiretroviral treatment); Control Group: 30 healthy subjects. All individuals

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.003>

[☆] Como citar este artigo: Matas CG, Samelli AG, Magliaro FC, Segurado A. Audiological and electrophysiological alterations in HIV-infected individuals subjected or not to antiretroviral therapy. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:574–82.

* Autor para correspondência.

E-mail: cgmatas@usp.br (C.G. Matas).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS CHAVE

Síndrome da imunodeficiência adquirida;
Adultos;
Potenciais auditivos evocados;
Perda auditiva;
HIV

were tested by pure-tone air conduction thresholds at 0.25–8 kHz, extended high frequencies at 9–20 kHz, electrophysiological tests (Auditory Brainstem Response, Middle Latency Responses, Cognitive Potential).

Results: Research Group I and Research Group II had higher hearing thresholds in both conventional and high frequency audiometry when compared to the control group, prolonged latency of waves I, III, V and interpeak I–V in Auditory Brainstem Response and prolonged latency of P300 Cognitive Potential. Regarding Middle Latency Responses, there was a decrease in the amplitude of the Pa wave of Research Group II compared to the Research Group I.

Conclusions: Both groups with Human Immunodeficiency Virus had higher hearing thresholds when compared to healthy individuals (group exposed to antiretroviral treatment showed the worst hearing threshold) and seemed to have lower neuroelectric transmission speed along the auditory pathway in the brainstem, subcortical and cortical regions.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Alterações audiológicas e eletrofisiológicas em indivíduos infectados pelo HIV submetidos ou não à terapia antirretroviral

Resumo

Introdução: O HIV e as infecções relacionadas a ele podem afetar vários locais do sistema auditivo. O uso de terapia antirretroviral altamente ativa pode causar efeitos colaterais, como ototoxicidade. Assim, não foram estabelecidos padrões consistentes de deficiência auditiva em adultos com HIV/Aids e os problemas que afetam o sistema auditivo dessa população justificam pesquisas futuras.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo comparar os dados audiológicos e eletrofisiológicos de pacientes HIV positivos com e sem Aids que recebiam terapia antirretroviral altamente ativa com os de indivíduos saudáveis.

Método: Estudo transversal com 71 indivíduos (30-48 anos), divididos em grupos: Grupo de Pesquisa I: 16 indivíduos HIV-positivos sem Aids (não recebiam tratamento antirretroviral); Grupo de Pesquisa II: 25 indivíduos HIV-positivos com Aids (recebiam tratamento antirretroviral); Grupo Controle: 30 indivíduos saudáveis. Todos os indivíduos foram testados para limiares de condução aérea de tons puros a 0,25-8 kHz, altas frequências de 9-20 kHz, testes eletrofisiológicos (potencial evocado auditivo de tronco encefálico, potencial evocado auditivo de média latência, potencial cognitivo).

Resultados: Os grupos de pesquisa I e II apresentaram limiares auditivos mais elevados em audiometria convencional e nas frequências altas quando comparados com o grupo controle, latência prolongada das ondas I, III, V e interpico I-V em resposta auditiva de tronco encefálico e latência prolongada de P300. Em relação às respostas de latência média, houve uma diminuição na amplitude da onda Pa do Grupo de pesquisa II em comparação com o grupo de pesquisa I.

Conclusões: Ambos os grupos com HIV apresentaram limiares auditivos mais elevados quando comparados aos indivíduos saudáveis (o grupo exposto ao tratamento antirretroviral apresentou o pior limiar auditivo) e parecem ter menor velocidade de transmissão neuroelétrica ao longo da via auditiva nas regiões do tronco encefálico, subcortical e cortical.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), a pandemia devastadora que continua a afetar milhões de pessoas em todo o mundo.^{1,2}

A infecção pelo HIV e Aids são entidades nosológicas distintas. Muitos indivíduos infectados pelo HIV apresentam um número normal de células imunes, permanecem assintomáticos por longos períodos e podem não ser categorizados com

a definição clínica de Aids. Para ser clinicamente definido como portador da doença Aids, indivíduos soropositivos com mais de 13 anos devem apresentar uma contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células por mm³ (Ministério da Saúde, 1999)³ ou desenvolver pelo menos uma condição clínica compatível com a Aids.⁴

Desde o advento de novos medicamentos antirretrovirais, houve uma mudança consistente no tratamento da infecção pelo HIV que proporcionou a indivíduos infectados um atraso no desenvolvimento da doença e melhorou

sua condição clínica, embora haja dúvidas quanto à ação tóxica de medicamentos antirretrovirais tanto em sistemas auditivos periféricos como centrais.

Até a década de 1990, o tratamento mais comumente feito na terapia antirretroviral era a monoterapia, ou seja, o uso de apenas um medicamento. Devido à evolução do tratamento, a terapêutica combinada (mais conhecida como terapia antirretroviral altamente ativa – HAART)^{5,6} foi estabelecida e apresentou melhor prognóstico para os pacientes devido à inibição da reprodução do HIV; assim, aumentou os índices de sobrevivência e, conseqüentemente, proporcionou redução de mortalidade e atualmente é usada no tratamento de indivíduos com Aids.⁷

Aids e as terapias desenvolvidas para combatê-la têm muitos efeitos colaterais. Especificamente, distúrbios auditivos e vestibulares acometem 5%-34% dos adultos com HIV/Aids.⁸ A perda auditiva afeta aproximadamente 20%-50% dos pacientes com HIV/Aids e 75% dos adultos com Aids apresentam algum tipo de transtorno auditivo.⁹

O HIV e as infecções relacionadas a ele podem afetar múltiplos locais no sistema auditivo e causar anormalidades observáveis em pacientes, como alteração dos timpanogramas, além dos limiares de audibilidade e respostas auditivas do tronco encefálico. A perda auditiva neurosensorial associada ao HIV/Aids pode resultar de neoplasias do sistema nervoso central (SNC), da administração de medicamentos ototóxicos,^{6,9-14} dos efeitos do HIV no SNC ou no nervo auditivo periférico ou de infecções oportunistas.¹⁵ Indivíduos com HIV/Aids também frequentemente apresentam otite externa e otite média.¹⁶

Apesar desses fatores, não foram estabelecidos padrões consistentes de deficiência auditiva em adultos com HIV/Aids.¹⁷ Assim, os problemas que afetam o sistema auditivo dessa população justificam pesquisas futuras. O objetivo do presente estudo foi comparar os achados audiológicos e eletrofisiológicos de pacientes HIV positivos com e sem Aids que recebiam HAART com os de indivíduos saudáveis.

Método

Características da amostra

Estudo transversal, observacional e descritivo feito no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2014. Os métodos de pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Conselho Clínico do Hospital das Clínicas e FM-USP sob protocolo número 1.026/04. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado. Este estudo foi feito de acordo com a Declaração de Helsinque.

A amostra consistiu em 71 indivíduos entre 30 e 48 anos, divididos em três grupos. O Grupo de Pesquisa I (GPI) incluiu 16 pacientes HIV positivos sem Aids, cujo status foi confirmado por sorologia e que nunca haviam recebido tratamento antirretroviral. O Grupo de Pesquisa II (GPII) incluiu 25 pacientes HIV-positivos com Aids, cujo status foi confirmado por sorologia. Todos os pacientes no GPII recebiam HAART (terapia combinada), que consistia em

pelo menos três dos seguintes medicamentos: lamivudina, zidovudina, efavirenz, didanosina, nevirapina, lopinavir-r, tenofovir, estavudina, indinavir, abacavir, amprenavir, ritonavir e atazanavir.

Finalmente, o Grupo de Controle (CG) consistiu em 30 indivíduos saudáveis com estado de HIV negativo relatado e confirmado, sem histórico de doenças psiquiátricas e neurológicas, sem queixas de processamento auditivo, auditivas ou de fala.

Os indivíduos do GPI e GPII foram encaminhados para o estudo pela Casa da Aids – Fundação Zerbini, São Paulo, Brasil e pelos Serviços de Saúde da Cidade Especializados em Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST/Aids) da Secretaria de Saúde da Cidade de São Paulo.

Os critérios de exclusão para os três grupos foram: audiometria tonal com perda auditiva moderadamente severa a profunda, gravidez, presença de infecções oportunistas em atividade, história de cirurgia otológica ou história de doença não relacionada ao HIV, presença de qualquer comprometimento cognitivo que pudesse afetar os resultados de testes de audição (esses dados foram obtidos nos prontuários médicos).

Procedimentos

Os dados relativos à infecção pelo HIV e à categoria de exposição, bem como ao histórico de uso de antirretrovirais e outros fármacos com potencial ototóxico, foram obtidos a partir dos prontuários médicos de pacientes no GPI e GPII. Foram feitas entrevistas para avaliar a presença de indicadores de risco para perda auditiva. A inspeção visual do meato acústico externo (otoscopia de Heine) foi feita para identificar possíveis obstruções de cerume ou corpos estranhos que pudessem interferir nos testes auditivos.

As medidas de imitância acústica (timpanometria, reflexo acústico) foram feitas com o equipamento AT 235 (Intera-coustic) para verificar as condições da orelha média. Os limiares de audibilidade por condução aérea em todas as frequências, de 0,25-8 kHz e nas frequências altas ampliadas a 9; 10; 12,5; 14; 16; 18 e 20 kHz foram obtidos com um audiômetro clínico GSI 61 (Grason-Stadler, Inc., Madison, WI) com técnicas audiométricas padrão em uma sala acusticamente tratada.

Foi usada uma classificação para determinar o grau de perda auditiva e classificar o tipo de perda auditiva: perda auditiva condutiva, neurosensorial, mista ou isolada em altas frequências.^{18,19}

Os testes eletrofisiológicos (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - PEATE, Potencial Evocado Auditivo de Média Latência - PEAML, Potencial Cognitivo - P300) foram feitos em uma sala eletricamente e acusticamente tratada. A avaliação eletrofisiológica foi feita com um eletroneuromiógrafo de dois canais (Express Traveler Portable System, Biological Systems Corp., Mundelein, IL, EUA). Fones convencionais Biologic modelo TDH 39 foram usados para fornecer os estímulos sonoros para os testes eletrofisiológicos. Os eletrodos foram colocados na testa (Fpz), mastóides esquerda e direita (M1 e M2) e junções parieto-temporais esquerda e direita (C3 e C4) de acordo com o Sistema Internacional de Eletrodos (IES). Os valores de impedância foram mantidos abaixo de 5 kOhms.

Para o PEATE utilizou-se uma velocidade de apresentação de 19 cliques por segundo, com 0,1 microssegundos de duração, inclinação do filtro de 12 dB/oitava, com filtros passa alto de 100 Hz e passa baixo de 1500 Hz, totalizando 2000 varreduras. O estímulo foi de 80 dBnNA. Os traçados foram duplicados para assegurar a fidedignidade da resposta. As latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V foram analisados.

O PEAML foi obtido com estímulo clique apresentado monoauralmente a 70 dBnNA, em uma velocidade de apresentação de 9,9 cliques por segundo, com filtros passa banda de 10 a 300 Hz, totalizando 1.000 estímulos. As latências das ondas Na e Pa e a amplitude Na-Pa foram obtidas contralateralmente (C3/A2, C4/A1) e ipsilateralmente (C3/A1, C4/A2).

Os indivíduos foram solicitados a permanecer com os olhos fechados durante o registro de potenciais cognitivos – P300, para controlar os artefatos decorrentes da movimentação ocular. O paradigma *oddball* foi usado nos registros P300. Esse paradigma baseou-se na distinção entre um estímulo alvo repetido aleatoriamente (20% do tempo) e o estímulo não alvo com repetição frequente (80% do tempo). Solicitou-se aos indivíduos que contassem os estímulos alvo sempre que os discriminassem. O estímulo auditivo monoaural foi apresentado. O estímulo foi apresentado a 75 dBnNA, em uma velocidade de apresentação de 1,1 estímulos por segundo, com filtros passa alto de 1 Hz e passa baixo de 30 Hz, totalizando 300 estímulos. Para o P300, o traçado correspondente aos estímulos não alvo foi subtraído do correspondente aos estímulos alvo, sendo a latência do P300 analisada no ponto positivo mais alto (amplitude) de 250-650 ms.

A análise dos componentes dos testes eletrofisiológicos foi feita pelo investigador principal e por um segundo pesquisador experiente no campo da eletrofisiologia. Os registros eletrofisiológicos foram avaliados de maneira cega; os pesquisadores não sabiam sobre a associação participante/grupo.

Os resultados foram enviados para as instituições prestadoras de cuidados dos indivíduos do GPI e GPII. Em caso de resultados anormais, os pacientes foram encaminhados para avaliação otorrinolaringológica e instruídos a retornar para reavaliação após três meses.

As análises estatísticas foram feitas com Anova (um fator), teste de Tukey e teste exato de Fisher. Também calculamos *odds ratio* e medidas descritivas. Inicialmente, as orelhas esquerda e direita de cada grupo foram comparadas para cada teste. Como não foram encontradas diferenças, as orelhas foram agrupadas e em seguida comparadas. Um valor de *p* de 0,05 foi considerado significativo e foi designado com um asterisco (*).

Resultados

A [tabela 1](#) mostra a distribuição de sexo e idade no GC, GPI e GPII; queixas de audição, contagem de linfócitos T CD4+ e tempo de infecção por HIV em grupos GPI e GPII. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a sexo ($p = 0,218$), idade ($p = 0,119$), queixas auditivas ($p = 0,064$), contagens de linfócitos T CD4+ ($p = 0,193$) e tempo de infecção pelo HIV ($p = 0,168$).

Tabela 1 Análise descritiva do sexo, idade, presença de queixas auditivas, contagem de linfócitos T CD4+ e tempo de infecção pelo HIV do GC, GPI e GPII

	GC	GPI	GPII
Mulher:Homem	14:16	4:14	9:18
Idade ^a	36,6 ± 6,1	39,4 ± 8,1	40,3 ± 6,7
Queixas auditivas (%)	–	61	89
Contagens de linfócitos T CD4+ ^b	–	585,3 ± 242,0	477,0 ± 273,3
Tempo de infecção pelo HIV ^c		86,5 ± 57,7	111,6 ± 57,5

^a Em anos (média ± desvio-padrão).

^b Células por mm³.

^c Em meses.

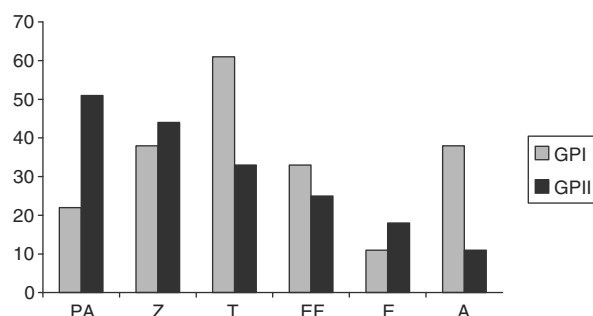


Figura 1 Queixas auditivas (em %) em indivíduos HIV-positivos de GPI e GPII (EF, perda auditiva; Z, zumbido; T, tontura; PA, plenitude auricular; E, dor de ouvido; A, assintomática).

A [figura 1](#) mostra as queixas auditivas em indivíduos HIV-positivos do GPI e GPII. A queixa mais frequente foi tontura, seguida por zumbido no GPI. No GPII, a queixa mais frequente foi perda de audição, seguida por zumbido. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos GPI e GPII ($p = 0,064$); 61% dos indivíduos do grupo GPI e 89% do GPII apresentaram pelo menos uma queixa de audição.

A [tabela 2](#) mostra a porcentagem do tipo de perda auditiva encontrada em cada grupo. A neurosensorial representou o tipo mais comum de perda auditiva nos três grupos. O GPII apresentou maior porcentagem de perda (44%), seguido do GPI com 25%. Quando GPI e GPII foram comparados ao GC quanto ao risco de perda auditiva, o GPII apresentou taxa de risco e *odds ratio* significativamente maiores do que o GPI ([tabela 3](#)).

Os limiares médios audibilidade na audiometria convencional e de alta frequência foram menores para GC do que os observados nos outros dois grupos ([tabela 4](#)). As diferenças nos limiares entre GC e GPII foram estatisticamente significativas para todas as frequências avaliadas. A comparação entre GC e GPI mostrou diferenças nos limiares que foram significativas e começaram na frequência de 6 kHz. Na comparação entre GPI e GPII, diferenças significativas não foram encontradas apenas para as frequências de 8 e 9 kHz.

Tabela 2 Frequência de perda auditiva absoluta e relativa no GPI, GII e GC

Tipo de perda auditiva	GPI (n = 16)			GII (n = 25)			GC (n = 30)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
n (%)	1 (6,25%)	3 (18,75%)	0 (0%)	4 (16%)	5 (20%)	2 (8%)	0 (0%)	2 (6,7%)	0 (0%)

A, perda auditiva condutiva; B, perda auditiva neurosensorial ou perda auditiva isolada em altas frequências; C, perda mista.

Tabela 3 Comparação dos riscos de perda auditiva entre GPI, GII e GC

	GPI vs. GC	GII vs. GC
Velocidade (GC velocidade = 0,066)	0,25	0,44
Taxa de risco (IC)	3,75 (0,76–18,30)	6,6 (1,61–27,03)
Odds ratio (IC)	4,66 (0,75–29)	11 (2,13–56,56)
p-valor (teste exato de Fisher)	0,198	0,002

A [tabela 5](#) compara componentes do PEATE nos três grupos. O GC apresentou as latências mais curtas e diferenças significativas entre os grupos foram detectadas para as ondas I, III e V e para o intervalo interpico I-V. Em relação aos componentes de latência média, diferenças significativas na latência e amplitude foram encontradas para as ondas Na e Pa apenas para o eletrodo posicionado em C3 ([tabela 6](#)). Finalmente, a [tabela 6](#) indica também que, em relação à onda P3, o GC teve menor latência que GPI e GII, que foram semelhantes entre si.

Discussão

A ocorrência frequente de anormalidades auditivas em indivíduos com HIV/Aids é conhecida há muito tempo^{20,21} e muitos alvos potenciais foram relatados, desde a orelha média até o sistema auditivo nervoso central. No entanto, um padrão discernível não foi encontrado, nem uma doença primária que poderia resultar em deficiência auditiva.¹⁷ Assim, o presente estudo concentrou-se nessas questões ao avaliar simultaneamente a via auditiva periférica e central em indivíduos com HIV/Aids, submetidos ou não a HAART, e em indivíduos saudáveis.

Quanto às queixas de audição, não foram observadas diferenças significativas entre GPI e GII; 61% dos indivíduos do grupo GPI e 89% do GII apresentaram pelo menos uma queixa auditiva. Vários estudos relataram associação entre a infecção pelo HIV e os sinais/sintomas neurotológicos. Os indivíduos com Aids geralmente têm queixas auditivas, pois as manifestações otorrinolaringológicas são comuns em qualquer estágio da doença, levam a sintomas específicos, como perda auditiva, zumbido, tonturas e plenitude auricular,^{13,14,20–22} que também foram observados no presente estudo.

A perda auditiva neurosensorial representou o tipo mais comum nos três grupos, o que está de acordo com estudos anteriores.⁹ O GII apresentou maior percentual de perda (44%), seguido do GPI (25%). Essas descobertas são compatíveis com o trabalho anterior que mostrou perdas entre 21%

e 49%.²³ Vale ressaltar que essas perdas podem variar de acordo com os critérios adotados para a perda auditiva e a faixa etária incluída em cada estudo.^{9,15,17}

Observamos também um risco aumentado de perda auditiva no GII. Encontramos um índice de risco de 6,6 para GII, quase o dobro encontrado para GPI (3,75). A *odds ratio* para a presença de perda auditiva foi de 11 para GII e 4,66 para GPI em comparação com o GC. Esses achados são compatíveis com um trabalho anterior. Ele mostra que os indivíduos HIV positivos submetidos a HAART apresentaram maior *odds ratio* para perda de audição do que indivíduos saudáveis. No entanto, esses autores não fizeram comparações com indivíduos HIV positivos que não receberam HAART. Nossos resultados contrastam com os relatados anteriormente,¹⁶ que encontraram uma fraca associação positiva entre o estágio do HIV e a fraca função coclear, com uma *odds ratio* ligeiramente superior a um. No entanto, esse trabalho anterior dependia de uma técnica diferente (emissões otoacústicas) e não separava os indivíduos em relação ao uso ou não de HAART.

O GC teve limiares auditivos mais baixos do que os outros dois grupos e o GPI apresentou limiares mais baixos do que GII com diferenças significativas na maioria das frequências testadas. Esses achados sugerem a existência de mecanismos subjacentes à piora dos limiares de audição nos dois grupos de pacientes com HIV/Aids: presença do vírus na cóclea;²⁴ uma combinação de HIV com infecções oportunistas; e/ou efeitos dos agentes terapêuticos ototóxicos.^{2,9,15,17} Especificamente no GII (indivíduos com Aids), esses mecanismos podem atuar em sinergia, enquanto a não administração de HAART no GPI exclui a existência de efeitos de fármacos ototóxicos. Essa hipótese é sustentada pelo trabalho com células HEI-OC1 que avaliou o potencial ototóxico de 14 agentes anti-HIV, a maioria dos quais foi usada por pacientes do GII.⁶ Nesse estudo anterior, os autores sugerem que muitos desses fármacos, usados como agentes antirretrovirais, podem ter efeitos deletérios para o sistema auditivo de pacientes e pesquisas estão em andamento para validar essa ideia.

Vale ressaltar que a perda de audição neurosensorial afeta mais frequentemente pacientes com infecção grave por HIV.²² Esse fato também pode explicar por que os indivíduos no GPI, que não estavam sob tratamento com HAART e provavelmente apresentavam infecções menos graves do que os do GII, tiveram problemas de audição menos intensos.

Em relação ao PEATE, o GC teve latências mais curtas do que o GPI e o GII, que eram semelhantes entre eles. Outros estudos anteriores compararam o ABR de pacientes HIV positivos e controles.^{25–31} Os resultados desses relatórios incluíram atrasos de latência de uma ou mais ondas e

Tabela 4 Limiares auditivos médios por frequência no GPI, GPII e GC

		Média (dBHL)	DP	p-valor	Teste de Tukey
250 Hz	GPI	10,15	11,39	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	25,3	23,69		M1 vs. M3, não significativo
	GC	5,5	4,08		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
500 Hz	GPI	8,28	9,88	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	22,9	23,34		M1 vs. M3, não significativo
	GC	5,16	3,9		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
1000 Hz	GPI	7,34	9,24	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	21	23,66		M1 vs. M3, não significativo
	GC	5,16	4,69		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
2000 Hz	GPI	6,09	11,41	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	20,8	22,64		M1 vs. M3, não significativo
	GC	4	5,02		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
3000 Hz	GPI	9,21	9,25	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	22,6	21,97		M1 vs. M3, não significativo
	GC	3,83	4,25		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
4000 Hz	GPI	12,65	11,49	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	25,5	24,27		M1 vs. M3, não significativo
	GC	4,91	5,48		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
6000 Hz	GPI	17,34	12,88	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	29,1	28,61		M1 vs. M3, $p < 0,05^a$
	GC	6,25	6,55		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
8000 Hz	GPI	19,06	21,19	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, não significativo
	GPII	27,5	29,19		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	5,25	5,85		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
9000 Hz	GPI	23	21,87	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, não significativo
	GPII	32,73	30,24		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	9,25	7,52		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
10000 Hz	GPI	20,83	21,77	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,05^a$
	GPII	32,73	29,45		M1 vs. M3, $p < 0,05^a$
	GC	7,83	8,09		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
11,200 Hz	GPI	24	23,28	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	39,04	28,90		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	8,66	9,56		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
12,500 Hz	GPI	30	27,32	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,05^a$
	GPII	43,69	30,50		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	11,25	12,13		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
14000 Hz	GPI	34,33	26,61	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	53,69	24,42		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	12,5	14,51		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
16000 Hz	GPI	34	23,64	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	50,59	14,53		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	12,91	14,70		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
18000 Hz	GPI	20,16	13,16	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	32,38	8,05		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	10,16	9,78		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$
20000 Hz	GPI	7,85	7,98	< 0,0001 ^a	M1 vs. M2, $p < 0,01^a$
	GPII	13,92	7,03		M1 vs. M3, $p < 0,01^a$
	GC	2,41	4,26		M2 vs. M3, $p < 0,01^a$

DP, desvio-padrão; p-valor e teste de Tukey compararam limiares padrão de GPI, GPII e GC.

^a Indica p-valor estatisticamente significativo.

latências aumentadas de um ou mais intervalos interpicos, todos os quais concordam com o presente estudo.

O HIV pode afetar as áreas subcortical e cortical do SNC e o sistema gerador do PEATE depende da sincronização temporal da atividade neuronal. Assim, a condução central de informações auditivas em pacientes com vários graus

de infecção pelo HIV pode ser afetada, o que pode gerar mudanças nas ondas do PEATE, frequentemente ocasionando latências aumentadas das ondas III e V, enquanto as ondas I e II mantêm latências absolutas normais.³²

Em relação ao PEATE em indivíduos com HIV/Aids, esses resultados indicam a utilidade desse procedimento para

Tabela 5 Valores médios de latência das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE nos GPI, GPII e GC

Latências	Onda I			Onda III			Onda V		
	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG
Média (ms)	1,82	1,73	1,55	3,87	3,93	3,74	5,89	5,94	5,67
DP	0,52	0,39	0,10	0,30	0,51	0,15	0,33	0,58	0,16
p-valor		0,001 ^a			0,018 ^a			0,001 ^a	
Teste de Tukey	M1 vs. M2, não significativo M1 vs. M3 $p < 0,01$ M2 vs. M3 $p < 0,05$			M1 vs. M2, não significativo M1 vs. M3, não significativo M2 vs. M3, $p < 0,05$			M1 vs. M2, não significativo M1 vs. M3, $p < 0,05$ M2 vs. M3, $p < 0,01$		
Interpicos	I-III			I-V			III-V		
	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG
Média (ms)	2,29	2,23	2,19	4,39	4,33	4,05	2,01	2,09	2
DP	0,38	0,31	0,12	0,62	0,62	0,41	0,14	0,38	0,41
p-valor		0,265			0,005 ^a			0,400	
Teste de Tukey	-	M1 vs. M2, não significativo M1 vs. M3, $p < 0,01$ M2 vs. M3, não significativo			-				

DP, desvio-padrão; p-valor e teste de Tukey compararam latências de GPI, GPII e GC.

^a Indica p-valor estatisticamente significativo.**Tabela 6** Valores médios de latência e amplitude das ondas Na e Pa do PEAML e de latência do P300 nos GPI, GPII e GC

Latências	Na (C3)			Pa (C3)			Na (C4)			Pa (C4)		
	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG
Média (ms)	21,37	21,50	19,26	35,03	32,35	34,12	19,73	20,96	19,58	32,37	32,13	34,33
DP	4,04	6,21	3,06	4,81	6,45	3,15	1,95	6,21	3,91	4,39	6,97	3,62
p-valor	0,022 ^a			0,039 ^a			0,255			0,059 ^b		
Teste de Tukey	M1 vs. M2, não significativo M1 vs. M3, não significativo M2 vs. M3, não significativo			M1 vs. M2, $p < 0,05$ M1 vs. M3, não significativo M2 vs. M3, não significativo			-	-				
Amplitudes	C3			C4			C4			C4		
	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG
Média (μV)	3,50	1,59	2,31	1,78	1,66	2,04						
DP	3,01	1,38	2,70	1,28	1,14	1,92						
p-valor		0,002 ^a			0,421							
Teste de Tukey		M1 vs. M2, $p < 0,01$ M1 vs. M3, não significativo M2 vs. M3, não significativo										
Latências	P300			P300			P300			P300		
	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG	GPI	GPII	CG
Média (μV)	337,5	331,6	313,23									
DP	28,12	42,98	30,06									
p-valor		0,002 ^a										
Teste de Tukey		M1 vs. M2, não significativo M1 vs. M3, $p < 0,01$ M2 vs. M3, $p < 0,05$										

DP, desvio-padrão; p-valor e teste de Tukey compararam latências de GPI, GPII e GC.

^a Indica p-valor estatisticamente significativo.^b Indica significância estatísticas de marginal. Ondas Na obtidas com posições de eletrodos C3 e C4 e Pa com posições de eletrodos C3 e C4. Amplitude Na-Pa obtida com posições de eletrodos C3 e C4.

a detecção de sinais iniciais de neurodegeneração nessa população e no monitoramento de evolução das lesões.^{25,28} Esses achados também enfatizam o papel da imunossupressão no desenvolvimento de anormalidades neurais que envolvem a via auditiva do tronco encefálico durante o curso da doença.²⁶

Em relação ao PEAML, observamos diferenças significativas na latência e amplitude das ondas Na e Pa com o eletrodo posicionado em C3. Em dois outros estudos com MLR em pacientes com HIV/Aids, verificou-se uma tendência para o aumento da latência e a redução da amplitude da onda pa³³, ao passo que o outro encontrou efeitos orelhas e eletrodos que aconteciam concomitantemente.³¹ Os dois estudos sugeriram que a informação auditiva foi prejudicada nas regiões corticais e subcorticais, reforçaram a necessidade de uma investigação detalhada da função auditiva em indivíduos com HIV/Aids.

Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que a primeira alteração do SNC nessa população inclui desmielinização subcortical, mesmo antes de manifestações neurológicas clínicas estarem presentes.³⁴ Na mesma linha, outro trabalho sugeriu que o HIV afeta as áreas subcortical e cortical do SNC, cruciais para a geração dos componentes do PEAML, explicando assim as anormalidades.³² No entanto, estudos que avaliam o PEAML de indivíduos HIV positivos permanecem escassos, já que a maioria das pesquisas utiliza o PEATE e P300.

No que diz respeito ao P300, encontramos diferenças significativas entre os três grupos para a onda P3, com latências mais curtas do GC e sem diferenças entre o GPI e o GPII. Estudos anteriores usaram potenciais evocados auditivos de longa latência para avaliar a via auditiva central de indivíduos com HIV/Aids.^{31,33,35-39} Todos esses estudos relataram alterações, principalmente um aumento na latência ou redução da amplitude das ondas N1, P2 e/ou P3, na comparação com indivíduos saudáveis. Esses achados podem estar associados à cognição prejudicada, um problema que pode estar presente em pacientes com Aids.^{35,37} Outros autores acrescentaram que o P300 parece ser um indicador precoce de déficits cognitivos em pacientes soropositivos, visto que a amplitude reduzida sugere um prejuízo na atenção, e a latência prolongada um processamento mais lento da informação acústica.^{38,39}

A abordagem inovadora do presente estudo foi avaliar simultaneamente as vias auditivas periférica e central de indivíduos HIV positivos submetidos ou não a HAART e compará-los com indivíduos saudáveis. Nossos achados sugerem que indivíduos HIV positivos podem desenvolver alterações nos sistemas auditivos periféricos e centrais que podem resultar da ação viral direta, da presença de infecções oportunistas e/ou do uso de fármacos ototóxicos.

Limitações

Em relação ao número de indivíduos, vale a pena mencionar que alguns desafios foram encontrados para ampliar a amostra, especialmente em relação ao encaminhamento dos indivíduos do GPI, uma vez que a população HIV positiva que não foi submetida a tratamento antirretroviral é escassa. Por esse motivo, não foi possível atingir o mesmo número de indivíduos no GPII.

Especificamente em relação ao GPII, como cada paciente recebeu pelo menos três medicamentos entre os disponíveis para HAART, não foi possível obter uma amostra homogênea quanto ao tipo de medicação usada.

Conclusões

Pacientes HIV-positivos com e sem Aids, que receberam HAART, quando comparados com indivíduos saudáveis, apresentaram:

- Limites auditivos elevados nas avaliações de audiológicas comportamentais (audiometria tonal convencional e audiometria de alta frequência), sendo que o grupo submetido a HAART apresentou limiares mais elevados.
- Latências aumentadas das ondas I, III, V e interpico I-V no PEATE, sugerindo diminuição da velocidade de transmissão do impulso neuroelétrico ao longo da via auditiva do tronco encefálico.
- Latência aumentada do P300 sugerindo redução na velocidade de processamento da informação acústica em regiões corticais.
- Redução na amplitude da onda Pa do PEAML na comparação entre GPII e GPI, sugerindo alterações na via auditiva em regiões corticais e subcorticais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Este trabalho teve apoio da Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) sob o número 55156-9, 2010.

A tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Professor Livre Docente do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Ciências Auditivas e Terapia Ocupacional (Curso de Fonoaudiologia e Ciências da Audição), 2011.

Referências

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic; 2010.
2. Van der Westhuizen Y, Swanepoel DW, Heinze B, Hofmeyr LM. Auditory and otological manifestations in adults with HIV/AIDS. *Int J Audiol*. 2013;52:37-43.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional DST/Aids. Revisão da definição nacional de caso de Aids em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica. *J Bras Doenças Sex Transm*. 1999;11:31-7.
4. Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis*. 2008;47:1580-6.
5. Dournon E, Matheron S, Rozenbaum W, Gharakhanian S, Michon C, Girard PM, et al. Effects of zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*. 1988;2:1297-302.
6. Thein P, Kalinec GM, Park C, Kalinec F. In vitro assessment of anti-retroviral drugs demonstrates potential for ototoxicity. *Hear Res*. 2014;310:27-35.

7. Reis AC, Santos EM, Cruz MM. A mortalidade por Aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. *Epidemiol Serv Saúde*. 2007;16:195-205.
8. Palacios GC, Montalvo MS, Fraire MI, Leon E, Alvarez MT, Solorzano F. Audiologic and vestibular findings in a sample of human immunodeficiency virus type-1-infected Mexican children under Highly Active Antiretroviral Therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1671-81.
9. Fokouo JVF, Vokwely JEE, Noubiapi JJN, Nouthe BE, Zafack J, Minka Ngom ES, et al. Effect of HIV infection and highly active antiretroviral therapy on hearing function. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:436-41.
10. Vogeser M, Colebunders R, Depraetere K, Van Wanseele P, Van Gehuchten S. Deafness caused by didanosine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:214-5.
11. Williams B. Ototoxicity may be associated with protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;33:2100-2.
12. Rey D, L'Héritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis*. 2002;34:418-9.
13. Campanini A, Marani M, Mastroianni A, Cancellieri C, Vicini C. Human immunodeficiency virus infection: personal experience in changes in head and neck manifestations due to recent antiretroviral therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25:30-5.
14. Vieira A, Mancini P, Gonçalves D. Doenças infecciosas e perda auditiva. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20:102-6.
15. Lin C, Lin SW, Weng SF, Lin YS. Increased risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with human immunodeficiency virus aged 18 to 35 years: a population-based cohort study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:251-5.
16. Torre P 3rd, Hoffman H, Springer G, Cox C, Young M, Margolick J, et al. Hearing loss among HIV-seropositive and HIV-seronegative men and women. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:202-10.
17. Maro II, Mushi N, Clavier OH, Mackenzie TA, Kline-Schoder RJ, Wilbur JC, et al. Auditory impairments in HIV-infected individuals in Tanzania. *Ear Hear*. 2014;35:306-17.
18. Lloyd LL, Kaplan H. Audiometric interpretation: a manual of basic audiometry. Baltimore: University Park Press; 1978.
19. Silman S, Silverman CA. Basic audiologic testing. In: Silman S, Silverman CA, editors. *Auditory diagnosis: principles and applications*. San Diego: Singular Publishing Group; 1997. p. 44-52.
20. Kohan D, Rothstein SG, Cohen NL. Otologic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1988;97:636-40.
21. Rarey KE. Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Otolaryngol*. 1990;11:366-9.
22. Chandrasekhar SS, Connelly PE, Brahmbhatt SS, Shah CS, Klosser PC, Baredes S. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol*. 2000;21:1-9.
23. Gurney TA, Murr AH. Otolaryngologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36:607-24.
24. Pappas DG, Chandra HK, Lim J, Hillman DE. Ultrastructural findings in the cochlea of AIDS cases. *Am J Otol*. 1994;15:456-65.
25. Bankaitis A. The effects of click rate on the auditory brain stem response (ABR) in patients with varying degrees of HIV-infection: a pilot study. *Ear Hear*. 1995;16:321-4.
26. Pierelli F, Garrubba C, Tilia G, Parisi L, Fattapposta F, Pozzessere G, et al. Multimodal evoked potentials in HIV-1-seropositive patients: relationship between the immune impairment and the neurophysiological function. *Acta Neurol Scand*. 1996;93:266-71.
27. Castello E, Baroni N, Pallestrini E. Neurotological auditory brain stem response findings in human immunodeficiency virus-positive patients without neurologic manifestations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107:1054-60.
28. Serafini G, Stagni G, Chiarella G, Brizi S, Simoncelli C. ABR and HIV-induced impairment of the central nervous system. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1998;119:87-90.
29. Mata Castro N, Yebra Bango M, Tutor de Ureta P, Villarreal García-Lomas M, García López F. Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. *Rev Clin Esp*. 2000;200:271-4.
30. Reyes-Contreras L, Silva-Rojas A, Ysunza-Rivera A, Jiménez-Ruiz G, Berruecos-Villalobos P, Romo-Gutiérrez G. Brainstem auditory evoked response in HIV-infected patients with and without AIDS. *Arch Med Res*. 2002;33:25-8.
31. Juan K. Avaliação audiológica, eletroacústica e eletrofisiológica da audição em adultos com HIV/Aids. Universidade de São Paulo; 2009.
32. Bankaitis A, Christensen L, Murphy G, Morehouse C. HIV/AIDS and auditory evoked potentials. *Semin Hear*. 1998;19:177-93.
33. Matas CG, Juan KR, de Nakano RA. Potenciais evocados auditivos de média e longa latências em adultos com Aids. *Pro Fono*. 2006;18:171-6.
34. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am J Pathol*. 1986;124:537-58.
35. Fein G, Biggins CA, MacKay S. Delayed latency of the event-related brain potential P3A component in HIV disease. Progressive effects with increasing cognitive impairment. *Arch Neurol*. 1995;52:1109-18.
36. Bungener C, Le Houezec JL, Pierson A, Jouvent R. Cognitive and emotional deficits in early stages of HIV infection: an event-related potentials study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20:1303-14.
37. Polich J, Ilan A, Poceta JS, Mitler MM, Darko DF. Neuroelectric assessment of HIV: EEG, ERP, and viral load. *Int J Psychophysiol*. 2000;38:97-108.
38. Tartar JL, Sheehan CM, Nash AJ, Starratt C, Puga A, Widmayer S. ERPs differ from neurometric tests in assessing HIV-associated cognitive deficit. *Neuroreport*. 2004;15:1675-8.
39. da Silva AC, Pinto FR, Matas CG. Potenciais evocados auditivos de longa latência em adultos com HIV/Aids. *Pro Fono*. 2007;19:352-6.