



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients^{☆,☆☆}

Lucia Bencke Geyer^{a,b,*}, Sergio Saldanha Menna Barreto^{b,c},
Liese Loureiro Weigert^{a,b}, Adriane Ribeiro Teixeira^{d,e}

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Toronto University, Toronto, Canadá

^d Gerontologia Biomédica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

^e Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 31 de março de 2014; aceito em 4 de outubro de 2014

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Aminoglycosides;
Audiometry

Abstract

Introduction: The treatment of patients with cystic fibrosis involves the use of ototoxic drugs, mainly aminoglycoside antibiotics. Due to the use of these drugs, fibrocystic patients are at risk of developing hearing loss.

Objective: To evaluate the hearing of patients with cystic fibrosis by High Frequency Audiometry and Distortion Product Otoacoustic Emissions.

Methods: Cross-sectional study. The study group consisted of 39 patients (7-20 years of age) with cystic fibrosis and a control group of 36 individuals in the same age group without otologic complaints, with normal audiometric thresholds and type A tympanometric curves. High Frequency Audiometry and Distortion Product Otoacoustic Emissions tests were conducted.

Results: The study group had significantly higher thresholds at 250, 1000, 8000, 9000, 10,000, 12,500, and 16,000 Hz ($p = 0.004$) as well as higher prevalence of otoacoustic emission alterations at 1000 and 6000 Hz ($p = 0.001$), with significantly lower amplitudes at 1000, 1400, and 6000 Hz. There was a significant association between alterations in hearing thresholds in High Frequency Audiometry with the number of courses of aminoglycosides administered ($p = 0.005$).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.011>

☆ Como citar este artigo: Geyer LB, Menna Barreto SS, Weigert LL, Teixeira AR. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:589-97.

☆☆ Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: geyer.lucia@gmail.com (L.B. Geyer).

Eighty-three percent of patients who completed more than ten courses of aminoglycosides had hearing loss in High Frequency Audiometry.

Conclusion: A significant number of patients with cystic fibrosis who received repeated courses of aminoglycosides showed alterations in High Frequency Audiometry and Distortion Product Otoacoustic Emissions. The implementation of ten or more aminoglycoside cycles was associated with alterations in High Frequency Audiometry.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Fibrose cística;
Aminoglicosídeos;
Audiometria

Limiars auditivos em altas frequências e emissões otoacústicas na fibrose cística

Resumo

Introdução: O tratamento dos pacientes com fibrose cística envolve o uso de medicamentos ototóxicos, principalmente de antibióticos aminoglicosídeos. Devido ao uso destes medicamentos, os pacientes fibrocísticos apresentam risco de desenvolver perda auditiva.

Objetivo: Avaliar a audição dos pacientes com fibrose cística pela Audiometria de Altas Frequências (AAF) e Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD).

Método: Estudo transversal. O grupo de estudo foi constituído por 39 pacientes com idades entre 7 e 20 anos com fibrose cística e o grupo controle por 36 indivíduos da mesma faixa etária, sem queixas otológicas, com limiars audiométricos normais e curvas timpanométricas tipo A. Foram realizados os exames de audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas por produto de distorção.

Resultados: O grupo de estudo apresentou limiars significativamente mais elevados em 250; 1000; 8.000; 9.000; 10.000; 12.500 e 16.000 Hz; ($p = 0,004$) e maior prevalência de alterações nas emissões otoacústicas em 1.000 e 6.000 Hz ($p = 0,001$); com amplitudes significativamente mais baixas em 1.000; 1.400 e 6.000 Hz. Houve associação significativa entre as alterações dos limiars auditivos na AAF com o número de ciclos de aminoglicosídeos realizados ($p = 0,005$). Oitenta e três por cento dos pacientes que foram submetidos a mais de 3 ciclos de aminoglicosídeos apresentaram perda auditiva na AAF.

Conclusão: Um número significativo de pacientes com fibrose cística que receberam repetidos ciclos de aminoglicosídeos apresentou alterações na AAF e EOAPD. A realização de 10 ou mais ciclos de aminoglicosídeos esteve associada às alterações na AAF.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença genética autossômica recessiva mais comum entre caucasianos. Afeta as glândulas exócrinas, que, ao produzirem secreções anormalmente viscosas, ocasionam uma série de manifestações, principalmente respiratórias e digestivas.^{1,2} É causada por mutações de um gene que realiza a codificação da proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* - CFTR).³ O mau funcionamento ou a ausência de atividade da CFTR provoca desidratação das secreções mucosas e aumento de sua viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos e consequente inflamação e fibrose.⁴⁻⁶

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

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

A AAF avalia os limiars tonais aéreos na faixa de 9 a 20 kHz, dependendo do equipamento. É um importante exame para a detecção precoce de perdas auditivas causadas por lesões na base da cóclea, como nos casos de ototoxicidade, pois permite a identificação da perda auditiva antes

que a mesma atinja a faixa de frequência convencionalmente avaliada (250-8.000 Hz).^{15,16}

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

O exame de EOA não necessita que o paciente forneça respostas, sendo bastante indicado para crianças pequenas e mesmo adultos incapacitados para responder a exames como a audiometria.²² Além disso, as alterações nas EOA podem refletir um dano coclear ainda imperceptível na audiometria. Decréscimos na amplitude e na área dinâmica das respostas e/ou a perda de resposta das EOAPD podem ser percebidos quando há mudança na função das células ciliadas externas.²³

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

No Brasil, ainda são escassos os estudos sobre a audição dos pacientes com FC, principalmente no que se refere à audiometria altas frequências. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os limiares auditivos em altas frequências e as EOAPD nos pacientes com FC da instituição.

Método

O presente trabalho foi aprovado sob o nº 120096 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O estudo foi observacional transversal. A população pesquisada foi constituída, no grupo de estudo, por 39 crianças e adolescentes dos ambulatórios de fibrose cística (FC) da instituição. No grupo controle, por 36 crianças e adolescentes provenientes do ambulatório de otorrinolaringologia da instituição, estagiários e filhos de funcionários da instituição, e alunos de uma escola estadual de ensino fundamental.

Foram utilizados como critérios de inclusão para o grupo de estudo: indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, idade entre 7 e 20 anos, e atendidos no ambulatório de FC, com curva timpanométrica tipo A³⁰ compatível com orelha média sem alterações otológicas. Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram: indivíduos com idade entre 7 e 20 anos, sem queixas otológicas e audiológicas e com curva timpanométrica tipo A.³⁰

Os critérios de exclusão para os grupos de estudo e controle foram os seguintes: indivíduos com doenças associadas com repercussão otológica (por exemplo: meningite, trauma acústico, zumbido, otorreia, história de otite média de repetição na primeira infância), histórico familiar de perda auditiva, curvas timpanométricas tipo B ou C³⁰ e/ou a recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I). O histórico de doenças associadas com repercussão otológica foi pesquisado por meio da revisão dos prontuários.

Instrumentos e medidas

O protocolo seguido para realizar os exames foi o mesmo utilizado pelo ambulatório de otorrinolaringologia e fonoaudiologia da instituição.

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

Os exames de imitanciometria foram realizados com o imitânciômetro AZ26 da marca *Interacoustics* (Dinamarca), sendo realizadas timpanometria e pesquisa dos reflexos acústicos contralaterais. As audiometrias tonal liminar e de altas frequências foram realizadas com o audiômetro *Siemens Unity PC* (Alemanha), calibrado em dB NA, de acordo com a norma ANSIs 3.6-1989, com fones aéreo HDA 2000 e ósseo B-71. A audiometria tonal por via aérea foi realizada em 250 a 16.000 Hz, e por via óssea em 500 a 4.000 Hz. Todos os exames audiológicos foram realizados por dois fonoaudiólogos devidamente treinados, que utilizaram o mesmo protocolo de avaliação.

O critério de normalidade utilizado para a audiometria tonal liminar foi a classificação da BIAP (*International Bureau for Audiophonology*), na qual a média das frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz < 20 dB NA é considerada audição normal. Para as altas frequências (9.000-16.000 Hz), foi utilizado como critério de normalidade limiares até 25 dB NA, conforme estudos prévios em indivíduos audiológicamente normais.³¹⁻³⁴

O exame de emissões otoacústicas por produto de distorção foi realizado em sala acusticamente tratada com o equipamento ILO 292 da marca *Otodynamics* (Inglaterra). O exame foi realizado nas frequências de 1.000, 1.500,

2.000, 3.000, 4.000 e 6.000 Hz. Era inserida uma sonda na orelha do paciente, que apresentava um estímulo sonoro gerado por dois tons puros de frequências diferentes (F1 e F2), simultaneamente, sendo F1 = 65 dB e F2 = 55 dB e F2/F1 = 1,22. O exame foi analisado pelo gráfico PD-grama, sendo considerada presença de resposta amplitudes iguais ou maiores do que 3 dB NPS acima do nível de ruído.³⁵

Análise estatística

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

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

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

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

Resultados

A amostra foi constituída por 75 indivíduos, sendo 39 do GE e 36 do GC. A média de idade foi de 13,0 ($\pm 3,2$) anos no GE e 12,3 ($\pm 4,1$) anos no GC, sendo 7 anos a idade mínima e 20 anos a idade máxima. No GE, 22 (56,4%) eram do gênero masculino; e no GC, 12 (33,3%). Na tabela 1 são apresentados os resultados da análise descritiva da variável idade e gênero

Tabela 1 Caracterização da amostra

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

DP, desvio padrão; AG, aminoglicosídeos.

^a Teste *t* Student.

^b Teste Qui-quadrado de Pearson.

para cada grupo, mutações genéticas da FC e número de ciclos de AG intravenoso realizados no GE.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis idade e gênero entre o GE e o GC, demonstrando que em tais aspectos os indivíduos são semelhantes. Portanto, a amostra foi analisada sem referência a essas variáveis. Na análise dos limiares auditivos entre a orelha direita e a orelha esquerda, houve diferença estatisticamente significativa apenas na frequência de 250 Hz no GE; nas demais frequências e no GC não ocorreu tal diferença. Por essa razão, as orelhas foram analisadas por suas médias em cada frequência.

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

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

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

O GE apresentou mais alterações nas EOAPD nas frequências de 1.000 Hz e 6.000 Hz em ambas as orelhas (tabela 3). Quando comparadas as orelhas direita e esquerda em cada

Tabela 2 Comparação dos limiares auditivos (dB NA) entre os grupos

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

Hz, Hertz.

^a Teste de Mann-Whitney.

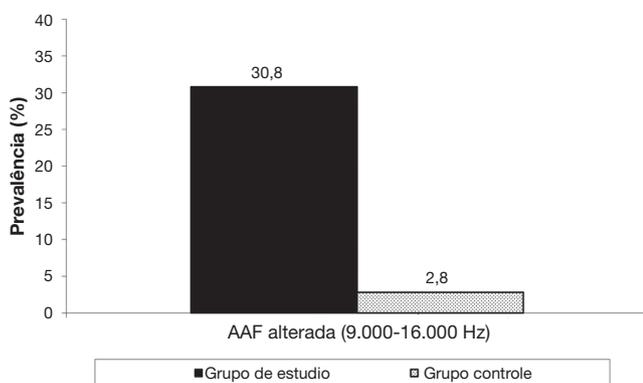


Figura 1 Alteração na AAF nos grupos de estudo e controle. AAF, audiometria de alta frequência; Hz, Hertz.

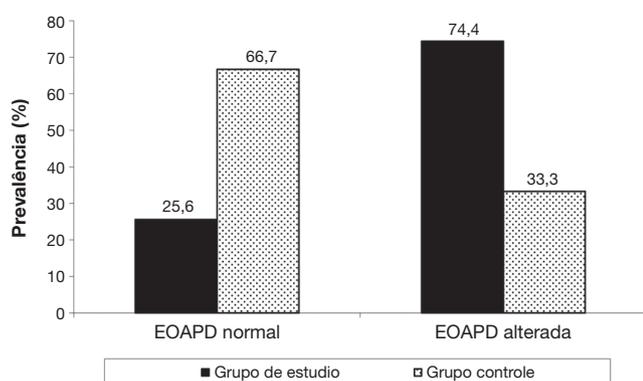


Figura 2 EOAPD nos grupos de estudo e controle. EOAPD: emissões otoacústicas por produto de distorção.

Tabela 3 Comparação das alterações nas EOAPD por frequência e por orelha entre os grupos

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

Hz, Hertz.

^a Teste exato de Fisher.

frequência e por grupo, não houve diferença significativa entre elas ($p > 0,20$).

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

Observou-se que a alteração das EOAPD ocorreu com alta frequência tanto no grupo de estudo com AAF normal (66,7%) quanto no grupo com AAF alterada (91,7%), embora com maior frequência neste último grupo. A análise estatística evidenciou, contudo, que não houve associação entre as alterações na AAF e nas EOAPD do GE ($p = 0,131$) (fig. 3).

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

Discussão

A AAF é descrita como o método mais efetivo para detectar precocemente alterações cocleares devido à ototoxicidade.^{23,29,36} Sua utilização ainda é limitada devido à falta de padronização da calibração e dos parâmetros de normalidade,¹⁶ e especialmente para a população pediátrica, por ter baixa confiabilidade em crianças menores de 7 anos.³⁷

As emissões otoacústicas evocadas, por sua vez, são um exame rápido e objetivo, apresentando grande vantagem tanto para a população pediátrica quanto para a adulta, que muitas vezes, em função da doença e do tratamento, não possuem condições de responder adequadamente à audiometria.^{22,38} Devido ao fato de que as emissões otoacústicas podem se mostrar alteradas mesmo em indivíduos com limiares normais, quando há comprometimento inicial das células ciliadas externas, este procedimento é bastante utilizado no monitoramento da ototoxicidade.^{11,39}

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

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

Não foi detectada diferença significativa entre os limiares auditivos das orelhas direita e esquerda, e por esse motivo foi utilizada a média das orelhas para representar tais limiares. Em estudos com indivíduos audiológicamente normais, Sahyeb et al.³² e Sá et al.³³ também não detectaram diferença entre as orelhas na ATL e AAF.

Ao comparar os limiares auditivos obtidos na ATL (250-8.000 Hz) e na AAF (9.000-16.000 Hz) entre os grupos, foram observados limiares significativamente mais elevados no grupo de estudo, sendo que as maiores diferenças ocorreram na AAF. Não se observou perda auditiva na ATL, no entanto, a AAF detectou alta prevalência de perda auditiva no grupo

Tabela 4 Comparação das amplitudes (dB NPS) das EOAPD entre os grupos

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

dB NPS, decibel nível de pressão sonora; Hz, Hertz.

^a Teste de Mann-Whitney.

de estudo. Estes achados demonstram a importância do uso da AAF no monitoramento de pacientes com FC.^{19,40}

Estes resultados diferem dos obtidos por Martins et al.,⁴¹ que observaram perda auditiva em frequências convencionais e em altas frequências nos pacientes avaliados. Al-Malky et al.,⁴² contudo, constataram perda auditiva somente de 8.000 a 20.000 Hz por meio da AAF e amplitudes reduzidas nas EOAPD, o que concorda com os resultados obtidos em nosso estudo. No estudo citado, os autores ressaltam o fato de que, apesar de a perda auditiva estar associada à alta exposição aos AG, a mesma ocorreu em apenas 21% do grupo exposto. Diante de tal fato, os autores sugerem que pode haver outros fatores responsáveis pela perda auditiva.

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

frequências acima de 3.000 Hz em crianças com FC após tratamento com gentamicina. Mulheran et al.,²⁴ Katbamna et al.⁴³ e Katbamna et al.⁴⁴ obtiveram desfecho semelhante, porém utilizaram diferentes métodos de avaliação das EOAPD.

Ao verificar possível associação entre a alteração nas EOAPD e a alteração na AAF, visto que a alteração nas EOAPD ocorreu com maior frequência nos indivíduos com AAF alterada, tal associação não foi detectada. O resultado encontrado pode estar relacionado ao tamanho da amostra avaliada. Este achado discordou de Arnold et al.,⁴⁵ que concluíram que a audição em altas frequências influencia significativamente as EOAPD em frequências mais baixas. Este estudo, porém, foi realizado com indivíduos adultos jovens saudáveis e audiologicamente normais.

Com relação ao efeito dos AG, sabe-se que os repetidos cursos de tratamento e sua duração são fatores relacionados ao risco de aumento da ototoxicidade.^{46,47} Em nosso

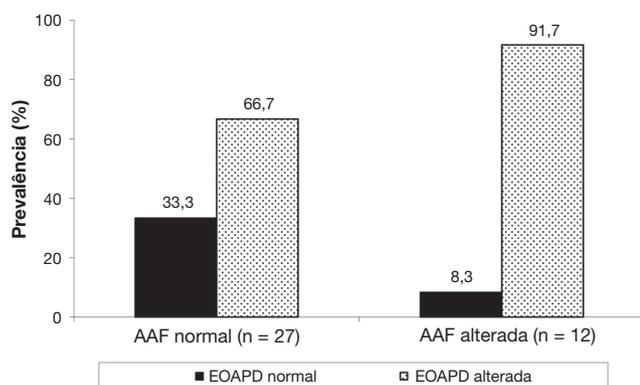


Figura 3 Associação entre a alteração na AAF e EOAPD no grupo de estudo. AAF, audiometria de alta frequência; EOAPD, emissões otoacústicas por produto de distorção.

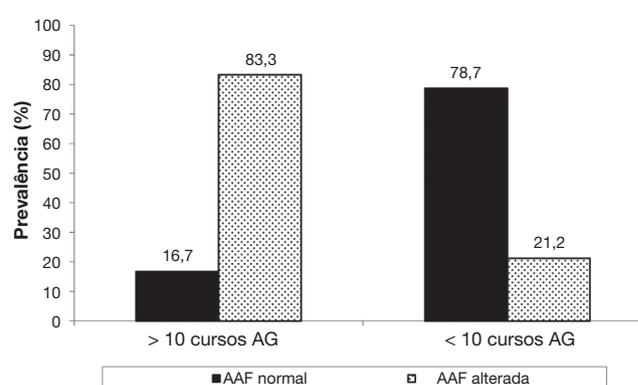


Figura 4 Associação entre o número de ciclos de AG e alteração na AAF. AAF, audiometria de alta frequência; AG, aminoglicosídeos.

estudo, verificou-se associação significativa entre a realização de mais de dez cursos de AG intravenoso e alteração na AAF. Alguns autores encontraram resultados semelhantes,^{10,19,24} e outro, divergente.⁴⁰ Em seu estudo, Mulheran et al.²⁰ concluíram que existe um possível aumento do risco de ototoxicidade relacionado ao número de cursos de AG realizados, porém, os autores ressaltam que tal relação não é linear. Devido à baixa prevalência de ototoxicidade encontrada nos pacientes com FC, comparada a de indivíduos sem a doença em tratamento com AG, alguns autores^{20,48} sugerem que a própria FC seja um fator de proteção para a ototoxicidade. Estes autores sugerem que tal proteção possa ser decorrente da farmacocinética alterada e/ou subjacente à alteração da CFTR, mas que são necessários mais estudos nessa área. Além disso, sabe-se que a FC resulta em uma eliminação renal mais rápida dos medicamentos, inclusive dos AG,^{49,50} podendo também contribuir para a diminuição da ototoxicidade.

A prevalência significativamente maior de EOAPD alteradas no GE (com presença de maior número de alterações nas frequências de 1.000 e 6.000 Hz em ambas as orelhas e as amplitudes mais baixas nas frequências de 1.000, 1.400 e 6.000 Hz) sugere que este exame também deva ser realizado nos pacientes com FC, mesmo naqueles que apresentam limiares auditivos normais. Os limiares auditivos significativamente elevados nas frequências de 250, 1.000, 8.000, 9.000, 10.000, 12.500 e 16.000 Hz e a presença de alteração somen-

te na AAF em 30,8% do pacientes do GE sugerem que esta avaliação deva ser incorporada no monitoramento auditivo dos pacientes com FC.

Conclusão

O presente estudo mostrou que um número expressivo de pacientes com FC que receberam repetidos cursos de AG apresentou alterações na AAF e EOAPD, havendo associação significativa entre a realização de mais de dez cursos de AG intravenoso e uma maior prevalência de alterações na AAF.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo CNPq.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do CNPq.

Apêndice I

Termo de consentimento livre e esclarecido - Grupo de Estudo

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

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

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

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

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

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

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

O participante e/ou responsável tem o direito de pedir informações sobre a pesquisa antes de ela ser realizada e durante sua realização. O participante e/ou responsável também tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao cuidado do participante.

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

Não haverá custos para o participante e/ou responsável pela contribuição com a pesquisa.
Será fornecida uma cópia deste documento ao participante e/ou responsável.

Pesquisador responsável:

Médico de Serviço de Pneumologia da instituição.

Telefone para contato: (51) 3359-8943

Pesquisadores participantes:

Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia da instituição, zona 19.

Telefone para contato: (51) 3359 82 28

Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia da instituição, zona 19.

Telefone para contato: (51) 3359 82 28

Comitê de Ética e Pesquisa da instituição (somente para dúvidas quanto a questões éticas)

Telefone: (51) 3359 83 04

Data: ___ / ___ / ___

Nome do participante: _____

Nome do responsável pelo participante: _____

Assinatura do responsável pelo participante: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Referências

- Rubio T, Amaro G, Martínez G. Atención multidisciplinaria a pacientes con fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr.* 1999;71:228-32.
- Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012;45:1132-44.
- Dalcin PTR. Fibrose Cística. Em: Menna-Barreto SS, editor. *Pneumologia no consultório.* Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 279-91.
- Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 1986;7:285-97.
- Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levinson H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene-mutations. *J Pediatr.* 1995;127:705-10.
- Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr.* 2008;167:839-49.
- Mulherin D, Fahy J, Grant W, Keogan M, Kavanagh B, Fitzgerald M. Aminoglycoside induced ototoxicity in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci.* 1991;160:173-5.
- Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:150-5.
- Piltcher OB, Teixeira VN, de Oliveira MW, Scattolin I, Piltcher SL. The prevalence of neurosensory hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:939-41.
- Cheng AG, Johnston PR, Luz J, Uluer A, Fligor B, Licameli GR, et al. Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:86-90.
- Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bittencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:836-44.
- Konrad-Martin D, Wilmington DJ, Gordon JS, Reavis KM, Fausti SA. Audiological management of patients receiving aminoglycoside antibiotics. *Volta Rev.* 2005;105:229-50.
- American Academy of Audiology [Internet]. Position statement and clinical practice guidelines; 2009. Disponível em: <http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/documents/otomonpositionguideline.pdf> [acessado em outubro de 2009].
- Davis JM, Elfenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, education and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord.* 1986;51:53-62.
- Fausti SA, Rappaport BZ, Schechter MA, Frey RH, Ward TT, Brummett RE. Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation: selected cases studies. *Am J Otolaryngol.* 1984;5:177-82.
- Klagenberg KF, Oliva FC, Gonçalves CGO, Lacerda ABM, Garofani VG, Zeigelboim BS. Audiometria de altas frequências no diagnóstico complementar em audiolgia: uma revisão da literatura nacional. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;16:109-14.
- Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis.* 1992;165:1026-32.
- Pedersen SS, Jensen T, Osterhammel D, Osterhammel P. Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:594-9.
- McRorie TI, Bosso J, Randolph L. Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989;143:1328-32.
- Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2502-9.
- Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH, Lewis S, Stableforth D, Knox A, et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2293-9.
- Toral-Martín R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Goldgrub-Listopad S, Shkurovich-Zaslavsky M. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003;34:205-8.
- 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.
- Mulheran M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol.* 1997;31:5-9.

25. Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. Monitoring of cisplatin ototoxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:147-51.
26. Littman TA, Magruder A, Strother DR. Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic emissions: pediatric case study. *J Am Acad Audiol*. 1998;9:257-62.
27. Garcia AP, Lório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2003;69:215-21.
28. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, et al. Factors affecting sensitivity of distortion product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear*. 2008;29:875-93.
29. Abujamra AL, Escosteguy JR, Dall'Igna C, Manica D, Cigana LF, Coradini P, et al. The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:474-8.
30. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92:311-24.
31. Pedalini MEB, Sanchez TG, D'Antonio A, D'Antonio W, Balbani A, Hachiya A, et al. Média dos limiares tonais na audiometria de alta frequência em indivíduos normais de 4 a 60 anos. *Pró-Fono*. 2000;12:17-20.
32. Sahyeb DR, Costa Filho OA, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiologicamente normais. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2003;69:93-9.
33. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, Santos GA, Garcia TR. Avaliação dos limiares de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 sem queixas otológicas. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73:215-25.
34. Carvallo RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta ORL*. 2007;25:62-6.
35. Azevedo MF. Emissões otoacústicas. Em: Figueiredo MS, editor. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 35-84.
36. 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.
37. Beahan N, Kei J, Driscoll C, Charles B, Khan A. High-frequency pure-tone audiometry in children: a test-retest reliability study relative ototoxic criteria. *Ear Hear*. 2012;33:104-11.
38. Davey PG, Jabeen FJ, Harpur ES, Sheno PM, Geddes AM. A controlled study of reliability of pure tone audiometry for the detection of gentamicin auditory toxicity. *J Laryngol Otol*. 1983;97:27-36.
39. Leigh-Paffenroth E, Reavis KM, Gordon JS, Dunckley KT, Fausti SA, Konrad-Martin D. Objective measures of ototoxicity. *Perspect Hear Hear Disord Res Diagn*. 2005;9:10-6.
40. Weigert LL, Piltcher OB, Procianoy EFA, Buss CH, Menna-Barreto SS. Avaliação do uso da audiometria em frequências ultraltas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. *Bras Med*. 2013;50:264-73.
41. Martins LMN, Camargos PAM, Becker HMG, Becker CG, Guimarães HMG. Hearing loss in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:469-73.
42. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol*. 2011;50:112-22.
43. Katbamna B, Homnick DN, Marks JH. Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in children with cystic fibrosis: effects of tobramycin. *J Am Acad Audiol*. 1998;9:172-8.
44. Katbamna B, Homnick DN, Marks JH. Effects of chronic tobramycin treatment on distortion product emissions. *Ear Hear*. 1999;20:393-402.
45. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:215-22.
46. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis*. 1984;149:23-30.
47. Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PG, Marquet G, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett*. 1990;52:227-51.
48. Tan KHV, Mulheran M, Knox AJ, Smyth AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:819-23.
49. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis differences and clinical significance. *Clin Pharma-cokinet*. 1987;13:228-53.
50. Spino M. Pharmacokinetics of drugs in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy*. 1991;9:169-210.