

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
Programa de Pós-graduação em Saúde

**EPIDEMIOLOGIA DE PERDA AUDITIVA EM DOENTES  
RENAIS CRÔNICOS NA ATENÇÃO SECUNDÁRIA:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Monik Assis Espíndula Mota

Juiz de Fora  
2018

Monik Assis Espíndula Mota

**EPIDEMIOLOGIA DE PERDA AUDITIVA EM DOENTES  
RENAIS CRÔNICOS NA ATENÇÃO SECUNDÁRIA:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Curso de Pós-Graduação em Saúde,  
Área de Concentração em Saúde  
Brasileira da Faculdade de Medicina  
da Universidade Federal de Juiz de  
Fora como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati  
Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos

Juiz de Fora  
2018



Monik Assis Espíndula Mota

**EPIDEMIOLOGIA DE PERDA AUDITIVA EM DOENTES  
RENIS CRÔNICOS NA ATENÇÃO SECUNDÁRIA:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Curso de Pós-Graduação em Saúde,  
Área de Concentração em Saúde  
Brasileira da Faculdade de Medicina  
da Universidade Federal de Juiz de  
Fora como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Henrique Novais Mansur  
IF Sudeste MG Rio Pomba

---

Profa. Dra. Letícia Raquel Baraky  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

*Dedico este trabalho aos  
meus amados filhos, Caio e Igor,  
por serem minha força em todos os momentos.  
Ao meu esposo Felipe,  
pela paciência e compreensão.  
E à minha querida mãe Patrícia,  
pelo enorme incentivo.*

## AGRADECIMENTOS

O caminho trilhado para chegar até aqui não foi fácil. Deparei com muitos obstáculos que somente foram superados porque pude contar com pessoas muito especiais. Sou grata a cada palavra e gesto que contribuíram para a concretização deste projeto.

À minha adorada mãe, Patrícia, meu exemplo de determinação, luta e perseverança;

Ao meu esposo, Felipe, que me ensinou a lidar com mais leveza as dificuldades encontradas;

Aos meus amados filhos Caio e Igor, por terem sido fonte de inspiração em busca de aprimoramento intelectual e acadêmico;

Ao querido Luiz Carlos, pelo carinho e infindáveis ajudas com meus filhos;

Ao orientador, Professor Doutor Fernando Antônio Basile Colugnati, pelos conhecimentos e orientação dispensados, pela enorme paciência, compreensão e confiança durante essa longa jornada;

Ao co-orientador, Professor Doutor Marcus Gomes Bastos, por ter me aberto tantas portas, por acreditar no meu trabalho e por me inspirar a sonhar;

Aos mestres e colegas do IMEPEN, grupo o qual aprendi o verdadeiro valor da Ciência e da Ética;

À Professora Doutora Hélydy Sanders Pinheiro, pelo exemplo de competência;

Ao colega Renato Erothildes Ferreira, pelo precioso auxílio durante a revisão e a análise dos dados

À companheira de aulas Cristiane Oliveira de Souza, pelo auxílio na captação de pacientes;

Às fonoaudiólogas Cláudia Agostini e Priscila De Landa, que foram imprescindíveis na realização dos testes audiométricos;

Aos acadêmicos de medicina, Matheus Moraes e Bruno Parisi, pela responsabilidade e comprometimento na coleta de dados;

Aos pacientes do IMEPEN, pela disposição e colaboração;

E principalmente agradeço a Deus e a Nossa Senhora da Cabeça, por guiarem meus passos na direção do que sonho.

*“ Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.  
Quem quer passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.”*  
**Luiz Vaz de Camões**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A perda auditiva é uma condição cada vez mais observada na população (Sindhusake *et al.*,2001; Emmetet *et al.*,2015). É encontrada com maior frequência em alguns grupos específicos, como em idosos, portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (Bainbridge *et al.*,2011;Przewoźny *et al.*,2015). Evidências sugerem aumento de prevalência de perda auditiva em pacientes com doença renal crônica (DRC) (Meena *et al.*,2012; Seoet *et al.*,2015) entretanto estudos na população brasileira com DRC pré-dialítica são escassos (Lopez *et al.*,2013;D'Andrea *et al.*,2013).

**OBJETIVO:** O objetivo de nosso estudo foi avaliar a prevalência de perda auditiva em uma população de pacientes com doença renal crônica não dialítica e fatores associados. **METODOLOGIA:** Foi utilizada uma amostra de conveniência de pacientes com DRC não dialítica (n = 159), com idade de 18 a 65 anos, em tratamento ambulatorial multidisciplinar. A acuidade auditiva foi avaliada pela audiometria tonal limiar e pelo questionário da *WHO Ear and Hearing Disorders Survey Protocol for a Population-Based Survey of Prevalence and Causes of Deafness and Hearing Impairment and other Ear Diseases* traduzido e validado para o português. Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, realizada ainda otoscopia, e dosagem de marcadores bioquímicos e citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17. **RESULTADOS:** Nas análises verificamos a prevalência de 25,16% de perda auditiva neurosensorial entre os participantes. Em nosso estudo não encontramos nenhuma associação entre a progressão dos estágios da DRC e o aumento de prevalência da PA, tampouco com a sua gravidade. Os marcadores sanguíneos avaliados, em si ou associados à progressão do estágio da doença renal crônica, não se relacionaram à perda auditiva neurosensorial. **CONCLUSÕES:** Verificou-se a prevalência de 25,16% de perda auditiva na população estudada. Aconselha-se que estratégias sejam implementadas para prevenção e reversão dessa situação nesta população.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica. Perda auditiva neurosensorial. Prevalência. Marcadores inflamatórios. Citocinas.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hearing loss is an increasingly condition seen in the population. It is found with greater frequency in some specific groups such as elderly people, people with systemic arterial hypertension and diabetes mellitus. Evidence suggests increased prevalence of hearing loss in patients with chronic kidney disease (CKD), however studies in the brazilian population with CKD are scarce. **OBJECTIVES:** The aim of our study was to evaluate the prevalence of hearing loss in a population of patients with non dialytic chronic kidney disease and associated factors. **METHODOLOGY:** We used a convenience sample of patients with CKD (n = 159), aged 18 to 65 years. The auditory acuity was assessed by pure-tone audiometry threshold and by the questionnaire *WHO Ear and Hearing Disorders Survey Protocol for a Population-Based Survey of Prevalence and Causes of Deafness and Hearing Impairment and other Ear Diseases* translated and validated into Portuguese. We collected demographic and clinical data, also carried out otoscopy, and dosage of biochemical markers and inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  ,IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6,IL-10 ,IL-17 . **RESULTS:** In the analyses we checked the prevalence of 25,16% of hearing loss among the participants. In our study we did not find any association between the progression of the stages of CKD and the increase of the prevalence of hearing impairment, nor with its severity. The blood markers analyses were not able to establish a correlation between the progression of stage of chronic kidney disease and hearing loss. **CONCLUSIONS:** The prevalence of hearing loss was 25,16% in the studied population. It is recommended that strategies be implemented for the prevention and reversal of this situation in this target group.

**KEY-WORDS:** Chronic Kidney Disease. Neurosensorial Hearing Loss. Prevalence. Inflammatory markers. Cytokines.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Classificação de Perda Auditiva .....	16
Figura 2- Estadiamento da Doença Renal Crônica.....	21
Figura 3- Fluxograma da dinâmica de seleção da amostra .....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Laudo da orelha direita e esquerda.....	42
Tabela 2- Relação entre a perda auditiva e as principais variáveis sociodemográficas e os estágios da DRC .....	43
Tabela 3- Relação entre a perda auditiva e condições clínicas não infecciosas .....	44
Tabela 4- Relação entre a perda auditiva e tipo de medicação anti hipertensiva e antidiabética .....	46
Tabela 5- Relação entre a perda auditiva e outras classes de medicações...	47
Tabela 6- Medidas descritivas das análises bioquímicas.....	48
Tabela 7- Modelo multivariado final.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASHA - *American Speech – Language – Hearing Association*  
ATL – audiometria tonal limiar  
AVE – acidente vascular encefálico  
BLOQ. CANAL DE CÁLCIO – bloqueadores do canal de cálcio  
BRA – bloqueador de receptor da angiotensina  
CI – corticóide inalatório  
DB – decibel  
DM – diabetes mellitus  
DRC – doença renal crônica  
HAS – hipertensão arterial sistêmica  
Hz – Hertz  
IAM – infarto agudo do miocárdio  
IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina  
IFN- $\gamma$  - interferon gama  
IL-1 $\beta$  - interleucina-1beta  
IL-6 - interleucina6  
IL-10 - interleucina 10  
IL-17 - interleucina 17  
LABA – agonista beta adrenérgico de longa duração  
OMS – organização mundial da saúde  
PA – perda auditiva  
PANS – perda auditiva neurossensorial  
PAIR – perda auditiva induzida pelo ruído  
TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa  
WHO – world health organization

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2.REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
2.1-Aperda auditiva.....	15
2.1.1-Epidemiologia da perda auditiva .....	17
2.1.2-Impactos econômicos da perda auditiva.....	19
2.3- A associacao entre perda auditiva e doença renal crônica.....	22
<b>3.OBJETIVOS</b> .....	29
3.1-Geral .....	29
3.2-Específicos.....	29
<b>4.HIPÓTESE</b> .....	30
<b>5.MÉTODOS</b> .....	31
5.1-Delineamentos da pesquisa .....	31
5.2-Participantes: .....	31
5.2.1-Critérios de inclusão.....	32
5.2.2-Critérios de não inclusão.....	33
5.3-Instrumentos: .....	33
5.4-Procedimentos .....	34
5.4.1-Entrevista.....	35
5.4.2-Exame físico.....	35
5.4.3-Audiometria tonal limiar:.....	36
5.4.4-Exames bioquímicos:.....	36
5.5-Análises dos dados.....	38
5.6-Aspectos éticos e Financiamento .....	39
<b>6.RESULTADOS</b> .....	40
<b>7.DISSCUSSÃO</b> .....	50
<b>8.CONCLUSÃO</b> .....	53
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54
<b>ANEXO I</b> .....	66
<b>ANEXO II</b> .....	68
<b>ANEXO III</b> .....	70

## 1- INTRODUÇÃO

A habilidade de comunicação é primordial aos seres humanos, pois é através dela que ocorre a manifestação dos pensamentos e ideias responsáveis por gerenciar nossa convivência em sociedade. Nesse contexto a comunicação verbal assume maior destaque. Entretanto, para que esta ocorra de forma satisfatória, alguns pré-requisitos tornam-se imprescindíveis como a manutenção da capacidade sensorial da audição (COSTA, 1999).

A privação auditiva sensorial impacta na qualidade de vida de indivíduos e de suas famílias nos âmbitos biológico e psicossocial, podendo gerar ao indivíduo acometido uma série de consequências, dentre elas a depressão, constrangimento e o isolamento social. Define-se perda auditiva (PA) como qualquer redução ou dificuldade de audição, que segundo a Organização Mundial de Saúde atinge 6,1% da população mundial na sua forma incapacitante (World Health Organization, 2018). Apesar da lacuna de dados epidemiológicos e estudos de impacto social e econômico, estima-se que os custos com desordens de comunicação atingiram 2,5% do produto interno bruto dos Estados Unidos no ano de 1999 (WHO, 2000).

Na atual transição da pirâmide demográfica mundial ocorre notadamente um aumento da população idosa, favorecendo a maiores índices de prevalência de pessoas que sofrem algum grau de déficit auditivo (BARAKY, 2012). Com o crescimento da expectativa de vida e da prevalência de obesidade, associados ao estilo de vida sedentário e a alimentação praticada com excessos de carboidratos e comidas ultra processadas, elevaram-se as taxas das doenças crônicas, com destaque para o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, principais causas de falência renal em todo o mundo (BASTOS *et al.*,2009).

A doença renal crônica (DRC) é considerada um agravo de grande importância em saúde pública, pela sua elevada morbidade e principalmente pelo aumento de sua prevalência nas últimas décadas (SEOET *et al.*, 2015).

Dados da National Kidney Foundation (2002) apontam que 10% da população mundial seriam portadores de DRC. Há diversas complicações associadas à DRC que resultam em piora na qualidade de vida dos pacientes (MANSUR *et al.*, 2014). Uma dessas complicações é a perda auditiva neurossensorial (PANS), porém, esta ainda é pouca estudada e compreendida (JAKIC *et al.*, 2010).

O primeiro relato de associação de DRC com PA foi em 1927 por ALPORT (1927). Desde então várias condições e síndromes tem sido relatadas como tendo em comum, estas duas condições (VILLAUYR *et al.*, 2010). A prevalência de perda auditiva neurossensorial em pacientes portadores de doença renal crônica varia de 28 a 77% (ABBASI *et al.*, 2007; THODI *et al.*, 2006; VILLAYUR *et al.*, 2010), consideravelmente mais alta do que na população geral que é em torno de 6% (WHO, 2018). Antonelli e colaboradores compararam a PA em pacientes idosos com DRC com grupo controle da mesma faixa etária e reportaram que entre os pacientes com DRC a prevalência de perda auditiva era mais elevada (39%) do que no grupo controle (23%) (ANTONELLI *et al.*, 1990).

Todavia, existem ainda pontos e especificidades importantes a serem considerados e investigados sobre a PANS nesse grupo de pacientes, sobretudo, considerando às características epidemiológicas, uma vez que não há registros de pesquisas com tal delineamento com pacientes brasileiros acometidos por DRC não dialítica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A PERDA AUDITIVA

A PA é um agravo de saúde que acomete toda a população mundial e que possui bastante variabilidade em sua distribuição, uma vez que pode acometer todas as faixas etárias, raças e gêneros. Pode ser ainda influenciada por fatores locais, sociais e econômicos (STEVENS *et al.*, 2011).

Segundo a OMS a PA é definida como qualquer redução ou dificuldade de audição, estabelecida através de audiometria pelo valor ISO audiométrico correspondente na melhor orelha. O valor ISO audiométrico é obtido pela média do menor limiar auditivo obtido nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000Hz (WHO, 2006).

O grau de acometimento da função auditiva está diretamente relacionado com a habilidade de ouvir e compreender a fala. Existem diversas classificações para caracterizar o grau das perdas auditivas. Todas utilizam a média dos limiares tonais de via aérea em determinadas frequências. Há ainda controvérsias sobre qual dessas classificações seria a mais adequada, entretanto, a maioria considera a média dos limiares entre 500, 1.000 e 2.000 Hz (COSTA *et al.*, 2017).

Em 2000, a OMS publicou classificação para PA, estratificada em 5(cinco) estágios, sendo o grau 0 correspondente a ausência de perda auditiva, com valor ISO igual ou inferior a 25 decibéis (dB). Perda auditiva grau 1 ou leve, com valores ISO entre 25 e 40 dB. PA grau 2 ou também chamada de moderada, com valores ISO entre 41-60 dB. PA grau 3 ou severa, com valores ISO compreendendo entre 61-80 dB. PA grau 4 ou

profunda, com valor ISO pior que 80dB. (Tabela 1). Essa estratificação é aplicável para indivíduos com idade superior a 15 anos (WHO, 2000).

Existem, porém, outras definições importantes estabelecidas pela OMS (WHO, 2000). O déficit auditivo é conceituado como qualquer estágio ou grau de PA. Surdez corresponde ao déficit auditivo profundo ou grau 4 da OMS. São pessoas com extrema dificuldade de compreensão da linguagem falada e que geralmente se comunicam através de outras formas, seja através de linguagem corporal ou libras por exemplo. Toda a PA superior a 40 Db é considerada pela OMS como perda auditiva incapacitante. Estes indivíduos podem se beneficiar com uso de aparelhos de amplificação sonora individual para melhorar os parâmetros de comunicação. A PA incapacitante é atualmente uma das áreas prioritárias de pesquisa da OMS.

*Figura 1 – Classificação de Perda Auditiva*

Graus de Deficit Auditivo	Correspondente valor ISO audiométrico	Performance	Recomendação
0 - Ausência	25dB ou melhor (na melhor orelha)	Ausência ou presença de discretas alterações na audição. Consegue escutar sussuros.	
1- Leve	26-40 dB (na melhor orelha)	Capaz de ouvir e repetir palavras ditas em tom normal a 1 metro de distância	Aconselhamento. Pode-se precisar de prótese auditiva.
2- Moderada	41-60 dB (na melhor orelha)	Capaz de ouvir e repetir palavras ditas em tom elevado a 1 metro de distância	Prótese auditiva é geralmente recomendado
3- Severa	61-80 dB (na melhor orelha)	Capaz de escutar algumas palavras quando gritadas na melhor orelha	Necessário uso de próteses auditivas
4 -Profunda	> 80 dB ( na melhor orelha)	Incapaz de escutar e entender até mesmo a voz alta	Próteses auitivas e reabilitação adicional.

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2000).

Para as crianças, definidas como indivíduos com idade entre 0 a 14 anos, devido às consequências serem mais desastrosas, a OMS considera PA incapacitante um limiar auditivo com valor ISO superior a 30 Db na melhor orelha (WHO, 2000).

### 2.1.1. EPIDEMIOLOGIA DA PERDA AUDITIVA

A Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2018) estima que 6,1% da população mundial possui perda auditiva incapacitante, isto é, cerca de 466 milhões de indivíduos, sendo destes, 34 milhões crianças com idade entre 0 e 14 anos. É ainda estimado que no ano de 2050 cerca de 900 milhões de pessoas sofrerão de perda auditiva incapacitante, elevando essa taxa para 1 em cada 10 pessoas (WHO, 2018).

Cerca de 1,1 bilhões de pessoas jovens (12-35 anos) estão sob risco de perda auditiva devido a exposição a sons de alta intensidade - uso recreacional de fones de ouvido - (WHO, 2018). Censo realizado nos EUA, em 2005, estimou a existência de problemas auditivos severos ou surdez em um de cada 20 americanos entrevistados (MITCHELL, 2006).

Segundo dados da ASHA (*American Speech – Language – Hearing Association*), atualmente, 28 milhões de indivíduos nos Estados Unidos apresentam alguma perda auditiva, sendo que 80% dos mesmos, irreversíveis. Mostram também que 4,6% dos indivíduos entre 18 e 44 anos têm perda auditiva, enquanto que 14% dos indivíduos de meia idade, entre 45 e 64 anos e 54% da população acima dos 65 anos apresentam alguma perda. Isto se deve a inúmeros fatores, tais como ruído intenso e/ou contínuo, inalação de substâncias tóxicas, ingestão de medicamentos ototóxicos, alterações metabólicas e circulatórias, além de infecções, traumas de várias naturezas e hereditariedade (MENESES et. al., 2010). A grande parte da população com PA, cerca de 66%, vive em países em desenvolvimento (WHO, 2000).

STEVENS *et al.*, (2011) apresentaram uma análise de 42 estudos de prevalência de 29 países realizados entre 1973 e 2010 concluindo que a prevalência de déficit auditivo é consideravelmente maior entre países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. Esta revisão estimou a prevalência global de PA em 9,8% entre mulheres acima de 15 anos e 12,2% entre homens acima de 15 anos.

No Brasil há escassez de dados epidemiológicos de PA. O Censo demográfico realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apurou a ocorrência de dificuldade permanente para ouvir em 5,1% da população (IBGE, 2010).

Já a pesquisa nacional de saúde (PNS) realizada em 2013 (IBGE, 2013) considerou pessoa com deficiência auditiva aquela que tinha surdez nos dois ouvidos, surdez em um ouvido e audição reduzida no outro, ou ainda audição reduzida de ambos os ouvidos. A PNS 2013 estimou que 1,1% da população do país possuía deficiência auditiva, sendo a menor proporção desse indicador observada na Região Norte (0,8%). A deficiência auditiva foi mais frequente para as pessoas sem instrução ou com fundamental incompleto (1,8%) e no grupo de 60 anos ou mais de idade (5,2%). A deficiência auditiva foi a única que apresentou resultados estatisticamente diferenciados por cor ou raça: a proporção para os brancos (1,4%) foi superior à observada para os pretos e pardos (0,9% em ambos). Em 2013, 20,6% da população com deficiência auditiva apresentou grau intenso ou muito intenso de limitações ou não conseguia realizar as atividades habituais. No Brasil, 8,4% da população com deficiência auditiva frequentava algum serviço de reabilitação (IBGE, 2013).

O estudo pioneiro no país, realizado na cidade de Canoas, que teve como base o protocolo da OMS para PA, encontrou na população avaliada uma prevalência ajustada para sexo e idade, de PA geral em 26,1% dos indivíduos, sendo 6,8% correspondente a PAI (5,4% moderada; 1,2% severa; 0,2% profunda), com maiores índices no grupo masculino, baixa renda familiar, baixa escolaridade e raça branca (BÉRIA *et al.*, 2007).

Na cidade de Itajaí /SC foi conduzido um estudo de prevalência de PA que teve como instrumento o protocolo da OMS validado pelo estudo anterior. Foram avaliados 379 indivíduos sendo a maior parte, 54,62% do sexo feminino. Nesta população verificou-se que 25,9% da amostra possuía algum grau de perda auditiva, sendo 7% incapacitante. O principal fator etiológico relacionado pelos autores foi a presbiacusia (GONDIM *et al.*, 2012)

Em BARAKY *et al.*,(2011) desenvolveram um estudo observacional objetivando estabelecer a prevalência de PAI no município de Juiz de Fora através de amostragem sistemática dentro de cada setor censitário, coletando-se dados de uma de cada cinco residências, de todos os indivíduos residentes no domicílio pesquisado para garantir maior representatividade da amostra. Foram 349 residências avaliadas, examinados 1.050 indivíduos. A prevalência de PAI, encontrada no município de Juiz de Fora, foi estimada em 5,2% (IC95% 0,031 a 0,073) e a prevalência de PA moderada foi de 3,9% (IC95% = 0,001 a 0,134). A PA severa atingiu 0,9% (IC95% = 0,001 a 0,107) e a PA profunda, 0,4%(IC95% = 0,001 a 0,095). Em relação ao sexo dos indivíduos com PA, foram identificados 54,3% indivíduos do sexo masculino 45,7% do sexo feminino. Foi encontrada correlação positiva entre PAI e zumbido, idade superior a 60 anos e baixo nível educacional.

### 2.1.2 IMPACTOS ECONÔMICOS DA PERDA AUDITIVA

No ano 2000, WHO publicou um documento com uma consulta informal sobre os impactos econômicos causados por transtornos sensoriais, em especial déficits auditivo e visual. Essa ação visa gerar dados para implementação de políticas públicas e investimentos para prevenção e tratamento, principalmente em países em desenvolvimento. Verifica-se a existência de uma lacuna de dados sobre impactos sócio- econômicos da PA, inclusive em países desenvolvidos. São recentes os primeiros estudos que abordam esse tema de forma mais consistente.

Pesquisadores da universidade John Hopkins (EMMETTET *et al.*, 2015) mensuraram os impactos socioeconômicos da PA em adultos americanos. Indivíduos com PA tinham risco aumentado em 3,21 vezes de possuir baixo índice educacional comparado aqueles sem PA. Quando controladas as variáveis nível educacional, idade, sexo, e raça, indivíduos com PA tinham 1,58 vezes mais chance de baixos ganhos salariais e 1,98 vezes mais probabilidade de desemprego ou subemprego quando comparado aos normoouvintes. Um estudo desenvolvido nos Estados Unidos da América (RUBEN *et al.*, 2000) estimou o custo de desordens de comunicação em 2,5% do Produto interno bruto (PIB) norte americano em 1999.

## **2.2. A DOENÇA RENAL CRÔNICA**

A doença renal crônica (DRC) tem recebido cada vez mais destaque da comunidade científica internacional, já que sua crescente prevalência vem sendo demonstrada em diversos estudos (BASTOS *et al.*, 2011). De acordo com a National Kidney Foundation cerca de 10% da população mundial sofre de alguma forma de doença renal (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2012).

O crescimento da população idosa e da prevalência de obesidade levou a um aumento das doenças crônicas, com destaque para o diabetes mellitus e a hipertensão arterial, principais causas de falência renal em todo o mundo (BASTOS, 2009). A definição mais atual de DRC foi realizada em 2002 pela Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) e é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional baseado na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e (3) um componente temporal. Seria diagnosticada a DRC em qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse  $TFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ou a  $TFG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$

associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente há pelo menos 3 meses.

A KDOQI propôs que a DRC deveria ser classificada em 6 diferentes estágios baseados na TFG. Esta classificação está exposta na Tabela 1. Proteinúria (ou albuminúria) é apresentada como marcador de dano renal na tabela, mas outros marcadores de dano renal também podem ser empregados, tais como outras alterações na urina (por exemplo, hematúria glomerular), imagens ultrassonografias anormais (por exemplo, cistos na doença renal policística do adulto) ou alterações histopatológicas vistas em biópsias renais (por exemplo, alterações glomerulares com ou sem envolvimento túbulo- intersticial). Esse sistema de classificação da DRC é útil, porque padroniza a terminologia, evitando dessa forma a ambiguidade e a sobreposição dos termos que estão atualmente em uso. Isso por sua vez facilita a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente (BASTOS, 2011).

*Figura 2- Estadiamento da Doença Renal Crônica*

ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (KDOQI)

Estágios da DRC	Taxa de Filtração glomerular em mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Proteinúria
1	≥90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

Fonte: Adaptado de (BASTOS, 2011)

Há diversas complicações associadas à DRC que resultam em piora na qualidade de vida dos pacientes. Uma dessas importantes complicações é a perda auditiva (PA) (NIKOLOPOULOS et al., 1996).

### 2.3 A ASSOCIACAO ENTRE PERDA AUDITIVA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica foi relacionada com perda de audição em 1927 por Alport. Desde então várias condições e síndromes tem sido relatadas como tendo em comuns estes dois achados (VILLAUYR *et al.*, 2010).

Uma gama de estudos demonstra que a prevalência de perda auditiva neurossensorial em pacientes portadores de doença renal crônica é consideravelmente mais alta do que na população geral (ABBASI *et al.*, 2007; THODI *et al.*, 2006; VILLAYUR *et al.*, 2010). Bazzi *et al.*, (2009) encontraram prevalência de 77% de perda auditiva nesta população, enquanto outros estudos sugerem uma variação de 28 a 77% de prevalência (MEENA *et al.*, 2012; ABBASI *et al.*, 2007). Essa grande variabilidade de dados se dá pela população estudada, graus de severidade de PA e métodos dos estudos.

Em trabalho apresentado por KUSAKARI (1981) com 229 pacientes com DRC em tratamento dialítico, 60% dos pacientes relataram perda de audição, 36% disfunção vestibular e 26% ambos os distúrbios. Estudo de base populacional realizado na República da Coreia com 1206 pacientes adultos diabéticos (CHO *et al.*, 2015) encontrou correlação positiva entre a severidade da PA com a queda da taxa de filtração glomerular e aumento da taxa de albumina/creatinina urinária.

A perda auditiva neurossensorial em altas frequências é o tipo mais comum de disacusia em pacientes com DRC e a lesão pode ser tanto coclear, como retrococlear (LOPEZ *et al.*, 2014). Apesar de a literatura internacional indicar que a cóclea é a porção mais afetada do sistema auditivo em pacientes portadores de doença renal crônica, pesquisas acerca do tema ainda são escassas.

QUICK *et al.*, (1973) descreveram as semelhanças entre as estruturas histológicas e bioquímicas entre a cóclea e o rim, principalmente entre a estria vascular e o glomérulo. Estas duas estruturas dividem similaridades

fisiológicas, ultraestruturais e antigênicas, podendo então justificar a ligação entre perda auditiva e doença renal crônica.

Conforme a publicação de Boys Town Research Hospital (1989) a semelhança fisiológica da cóclea e do rim inclui o transporte ativo de fluidos e eletrólitos, realizados pelos glomérulos e pela estria vascular. Ressalta ainda que tanto rim quanto cóclea são formados no mesmo período gestacional (5 a 8 semanas de gestação).

ABBASI *et al.*, (2007) apresentam a similaridade entre as junções transcelulares e paracelulares entre as membranas do néfron e da estria vascular. O autor conclui que existe uma conexão entre doenças renais e distúrbios auditivos e que o eixo rim-orelha necessita melhor investigação.

THODI *et al.*,(2006) descrevem que a semelhança rim-orelha justificaria a toxicidade de algumas medicações causam em ambos os órgãos. Justificaria também muitas síndromes que apresentam acometimento simultâneo, como no caso da síndrome de Alport e braquio-oto-renal.

Tanto o glomérulo renal quanto os túbulos renais possuem características semelhantes à estria vascular, que é uma estrutura epitelial intimamente relacionada ao sistema vascular. Desta forma, as drogas nefrotóxicas podem também ser ototóxicas (THOMSEM *et al.*, 1976). O ducto coclear é vulnerável a drogas ototóxicas, fato comprovado tanto por estudos funcionais quanto morfológicos. A base do ducto coclear é afetada primeiramente, o que causa uma perda auditiva que se inicia em altas frequências (D'ANDREA *et al.*, 2013).

O Blue Mountains Hearing Study (2010) analisou na Austrália 513 pacientes com doença renal crônica e estratificou o grau da doença com o grau de perda auditiva. Participantes com taxa de filtração glomerular inferior a 45ml/min/1,73m<sup>2</sup> apresentaram maior incidência de perda auditiva. Não foram analisadas amostras sanguíneas. Apesar das semelhanças entre rim e orelha interna, a fisiopatologia do acometimento auditivo na doença renal crônica ainda não foi completamente elucidada.

CHARACHON *et al.*, (1978) publicaram análise de avaliação de ossos temporais de pacientes com DRC e relataram um caso de surdez bilateral associada à desmielinização das fibras cocleares pré-ganglióticas e uma perda de cerca de 25% de células no gânglio espiral. De acordo com esses autores, a alta incidência de perda auditiva pode ser atribuída ao envelhecimento celular prematuro gerado pela insuficiência renal crônica.

Mudanças histopatológicas já foram observadas em ossos temporais de pacientes com DRC, incluindo sedimentos na estria vascular e perda de células ciliadas externas e do gânglio espiral (JORGENSEN *et al.*, 1973). Em pacientes que tinham sintomas de perda auditiva, a análise do osso temporal evidenciou que depósitos de sedimentos na estria vascular da cóclea eram acentuados, enquanto que, em pacientes com audição normal, a estria era menos afetada, sugerindo que a lesão desta poderia ser precursora de gravidade da doença renal e perda de audição (BERGSTROM *et al.*, 1980).

A cóclea humana é dividida em rampas: vestibular, média e timpânica. As rampas vestibular e timpânica são preenchidas por perilinfa, que contém uma composição semelhante ao líquido extracelular com concentração de sódio de 139 mEq/L e uma concentração de potássio de 4mEq/L. Já a rampa média é composta pela endolinfa com concentração de potássio de 144mEq/L e concentração de sódio de 13mmEq/L, próxima a do líquido intracelular. A rampa média tem um potencial de corrente contínua de repouso positivo (potencial endococlear) que é produzido pela estria vascular altamente vascularizada. As bombas de adenosina trifosfatase sódico-potássica (Na+K+ATPase) na estria vascular contribuem para esse potencial (MILLS *et al.*, 1993).

O distúrbio hidroeletrolítico causado pela doença renal crônica afetaria a homeostase dos fluidos da orelha interna, levando a modificações na composição da endolinfa. A estria vascular foi identificada como parte responsável pela composição de íons de potássio e sódio. Alterações podem levar a mau funcionamento da estria vascular (PEYVANDi *et al.*, 2013).

ALDLER *et al.*, (1980) encontraram uma redução significativa de sódio e potássio ativados pela ATPase em nervos auditivos de porcos urêmicos, bem como uma relação inversa entre os níveis de creatinina sérica, sódio e potássio. Essas duas últimas substâncias são controladas pela ativação da ATPase, imprescindível para manter os gradientes iônicos na cóclea. Os autores sugerem que a inibição dessa ativação possa ser um fator importante na disfunção do nervo auditivo em pacientes urêmicos.

A neuropatia urêmica presente nos doentes renais crônicos também é apontada como um fator de piora da função auditiva (ALBERTAZZI *et al.*, 1988). A uremia afetaria o nervo auditivo e suas vias devido à inflamação crônica e efeito das toxinas urêmicas (DI PAOLO *et al.*, 1988).

Diversos estudos demonstram alterações no potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) de doentes renais crônicos, sugerindo lesão no nervo coclear e em suas vias. SHVILI *et al.*, (1989) encontraram em sua pesquisa aumento de latência da onda I com intervalo interpico I-V normal, denotando o sítio de lesão na cóclea ou na porção proximal do VIII nervo. OBASHI *et al.*, (1999) e IKEDA *et al.*, (1987) propõe que a doença renal crônica afetaria as células ciliadas externas.

De acordo com pesquisa de coorte de base populacional realizada por LINET *et al.*, (2013) pacientes com DRC possuem risco 1,57 vezes maior de desenvolver surdez súbita do que pacientes sem DRC. Pesquisas internacionais tentam relacionar marcadores bioquímicos com o grau de lesão coclear.

ANTONELLI *et al.*, (1990) não achou correlação estatisticamente significativa entre uréia e creatinina séricas com perda auditiva. Foi estudado um grupo de 46 pacientes com DRC tratados de diferentes formas (diálise peritoneal ou hemodiálise) e um grupo controle de 25 indivíduos, realizando-se ATL, PEATE e medidas bioquímicas. Segundo os autores, a característica mais evidente dos efeitos da doença foi o aumento de latência do interpico I-III no grupo testado, levando-os à conclusão de que esse achado se refere a uma disfunção subclínica do VIII par craniano.

ABDELWHAB *et al.*, (2008) realizaram estudo com 40 pacientes e verificaram relação positiva entre DRC e duração da doença, níveis séricos de creatinina, presença de diabetes mellitus, nível de proteína C reativa (PCR) e nível de dimetilarginina assimétrica (ADMA). EJMA *et al.*, (1999) realizaram PEATE em 50 pacientes em hemodiálise. Os resultados foram comparados aos de um grupo controle, pareado em sexo e idade. Os resultados foram comparados com tempo de duração da diálise, grau de anemia, níveis de ureia e creatinina. PEATE anormal foi encontrado em 64% dos pacientes (n=32). A relação entre a alteração no PEATE e o grau de anemia, níveis de ureia e creatinina não foi significativa. A literatura mostra que são inconclusivas tanto a relação entre toxicidade urêmica, anemia e perda auditiva neurossensorial quanto à relação entre a progressão da doença renal crônica e o agravamento das alterações auditivas (LOPEZ, 2014).

Poucos são os estudos prospectivos na literatura. Lopez (2014) realizou estudo das relações entre toxicidade urêmica, anemia, progressão do estágio da DRC e PANS, realizando avaliação durante dois momentos: inicial (M1) e após dois anos (M2). Foram incluídos 43 pacientes portadores de DRC com idade inferior a 60 anos e realizados Audiometria Tonal Limiar (ATL), Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOE-t) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). A autora encontrou predomínio do sexo masculino (58%), raça branca (91%), idade mediana de 53 anos e de DRC de 40 meses. Após dois anos, 25% dos pacientes apresentaram progressão do estágio da DRC; a PANS, na ATL, afetou 28% dos pacientes em M1 e 33%, em M2. Ao final do estudo, piora na classificação da ATL foi observada em 24% dos indivíduos. Os marcadores sanguíneos avaliados no momento inicial não se associaram a maior comprometimento na Audiometria nem nas Emissões Otoacústicas. No entanto, Beta2-microglobulina e anemia se relacionaram a maior risco de alterações no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. Variações, entre os dois momentos do estudo, dos marcadores sanguíneos, em si ou associados com a progressão do estágio da DRC, não se relacionaram à PANS em dois anos de seguimento.

Recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas. A inflamação é um processo fisiológico em resposta a diferentes estímulos como infecções, alterações físico-químicas e antigênicas ou danos traumáticos. A resposta inflamatória necessita ser precisamente regulada, uma vez que deficiências ou excessos dessa resposta estão diretamente relacionados com mortalidade e morbidade. Nesse contexto, existem evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da DRC (STENVINKEL *et al.*, 2005; OBERG *et al.*, 2004; TASHIRO *et al.*, 2002).

O status inflamatório que caracteriza a disfunção endotelial contribui para a doença oto-renal, e pode ser considerado um mecanismo etiopatogênico das comorbidades (CUNA *et al.*, 2015). Vários estudos clínicos corroboram a importância da inflamação na fisiopatologia da DRC (VIANNA *et al.*, 2011; STENVINKEL *et al.*, 2005; OBERG *et al.*, 2004).

O estado inflamatório crônico observado na DRC se associa à elevação dos níveis séricos de proteínas inflamatórias de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), e de uma variedade de mediadores imuno-inflamatórios, tais como citocinas, componentes do sistema de complemento, prostaglandinas e leucotrienos. Dessa forma, a mensuração dos níveis circulantes de PCR, dos mediadores imuno-inflamatórios, têm mostrado que os pacientes com DRC apresentam um fenótipo pró-inflamatório que se acentua na medida em que a lesão renal segue rumo a seu estágio terminal (VIANNA *et al.*, 2011).

As citocinas são moléculas proteicas que enviam sinais estimulatórios, modulatórios ou inibitórios para o sistema imune. Sua síntese habitualmente ocorre após estimulação antigênica (Vianna *et al.*, 2011). Aparentemente a orelha interna é capaz de desenvolver resposta imune que afetaria a acuidade auditiva. A ativação do sistema imune inato através dos receptores de reconhecimento de padrões é permitida pelo aumento da permeabilidade vascular, apresentação de antígenos e recrutamento de células. Na ausência de estimulação antigênica específica a resposta inflamatória é transiente e mínima. Entretanto, sob circunstâncias apropriadas

o órgão-alvo pode proceder a uma exuberante resposta imune que poderia lesar o tecido saudável e prejudicar sua função. A orelha interna tem a capacidade de responder rapidamente a mudanças imunológicas (LIN et al., 2013).

O campo da pesquisa da influência de fatores imunobiológicos sobre a cóclea é bastante recente com poucas publicações na literatura. Estudos adicionais sobre o tema são necessários. No entanto, seu entendimento é fundamental, podendo contribuir para o desenvolvimento de intervenções e estratégias que facilitem a melhora na qualidade de vida dos pacientes com DRC.

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

- Estimar a prevalência de perda auditiva em pacientes com doença renal crônica não dialítica em tratamento no Centro Hiperdia de Juiz de Fora/MG.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Comparar as taxas de alterações cocleares entre pacientes com doença renal crônica e a população geral.
- Avaliar a associação entre alterações auditivas com diferentes estágios da doença renal crônica.
- Avaliar a associação entre alterações auditivas com marcadores inflamatórios bioquímicos.

#### **4. HIPÓTESE**

A hipótese norteadora do estudo é a existência de uma maior taxa de prevalência de alterações audiométricas em pacientes com doença renal crônica e uma associação entre o grau da perda auditiva e a gravidade da doença renal crônica.

## 5. MÉTODOS

### 5.1 – Delineamentos da pesquisa

Estudo transversal para levantamento de dados através de amostra por conveniência dos pacientes com doença renal crônica em tratamento no Centro Hiperdia de Juiz de Fora/MG.

### 5.2 – Participantes:

O presente estudo foi desenvolvido em pacientes com doença renal crônica não dialítica documentada, em tratamento no Centro Hiperdia de Juiz de Fora/MG.

O Centro Hiperdia de Juiz de Fora é resultado do convênio entre a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e a Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (Imepen). Fundado em 2010, disponibiliza atendimentos via SUS à população de 37 municípios das microrregiões de Santos Dumont, São João Nepomuceno e Juiz de Fora. Atuando na atenção secundária à saúde, visa reduzir a mortalidade e as complicações passíveis de prevenção em pacientes hipertensos de alto e muito alto grau de risco cardiovascular e diabéticos insulino-dependentes.

Em Juiz de Fora é valorizado o atendimento interdisciplinar dos pacientes, nas diferentes atuações, onde atua uma equipe multiprofissional, incluindo médicos de diversas especialidades, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, educadores físicos e farmacêuticos, seguindo parâmetros de efetividade e eficiência em saúde. Ao comparecerem para consulta no ambulatório de doença renal crônica do Centro Hiperdia /JF, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa.

Verificava-se a elegibilidade dos candidatos de acordo com os critérios pré-estabelecidos. A seguir lhes eram elucidados os objetivos da pesquisa e lhes era entregue o termo de consentimento livre e esclarecido. A estes pacientes que concordavam participar da pesquisa era agendado um horário para comparecerem à unidade CAS do Hospital Universitário da UFJF, onde eram realizados os procedimentos de coleta sanguínea, exame otológico e audiométrico. A abordagem dos pacientes no Centro Hiperdia foi realizada no período de 27/01/2016 a 12/07/2016.

Durante este período foi feito um levantamento do número de pacientes agendados no ambulatório de DRC do Centro Hiperdia/JF. A cada visita ao ambulatório, antes do início das atividades o pesquisador aplicava o critério de idade entre 18 e 65 anos para verificar quais seriam elegíveis para a abordagem. Dentre estes que estavam em conformidade com a idade verificava-se quais estavam presentes à consulta e que concordavam em participar da pesquisa.

#### 5.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo homens e mulheres, com idade entre 18 e 65 anos com doença renal crônica não dialítica documentada, em tratamento no ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Juiz de Fora/MG, que estiveram em consulta no período de 27/01/2016 a 12/07/2016 e que concordaram em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO II).

### 5.2.2 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos na amostra os pacientes com incapacidade de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado, tampouco aqueles que manifestaram não concordância em participar do estudo.

Outros critérios de não inclusão foram:

- Pacientes com idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos,
- Pacientes que apresentassem malformação de orelha externa e/ou média,
- Pacientes com otite média crônica,
- Perda auditiva prévia ao diagnóstico de doença renal crônica

### 5.3- Instrumentos:

- **Questionário sócio econômico** - composto por 6 questões utilizadas para caracterizar os participantes da pesquisa segundo seu perfil econômico e social, as variáveis medidas foram: idade, gênero (feminino/masculino), estado civil (solteiro/ casado/ divorciado/ viúvo/ união estável), escolaridade (não estudou/ 1° a 4° séries do ensino fundamental/ 5° a 8° série do ensino fundamental), profissão (emprego fixo/autônomo/ aposentado/afastado), status profissional (na ativa/ aposentado ou afastado) e parente com perda auditiva (não tem/ filho/ pai ou mãe/ irmão/ outro).

- **Questionário *WHO Ear and Hearing Disorders Survey Protocol for a Population-Based Survey of Prevalence and Causes of Deafness and Hearing Impairment and other Ear Diseases*** – traduzido e validado para o português contém informações sobre os achados da audiometria, exame da orelha, causa da alteração na orelha e/ou da perda auditiva e se foi necessária alguma intervenção (BERIA et al.2007). Foram incluídas algumas questões sobre comorbidades (ANEXO III).

#### 5.4 – Procedimentos

Após a aprovação do comitê de ética e a autorização para o acesso às fichas dos participantes iniciou-se a pesquisa.

Os participantes foram selecionados através de abordagem dentre os pacientes com doença renal crônica em tratamento no ambulatório do centro Hiperdia de Juiz de Fora. No dia da consulta os pacientes que tinham idade entre 18 e 65 anos eram convidados a participarem da pesquisa. Foi-lhes informado sobre os objetivos e procedimentos a serem realizados. Os pacientes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO II). Para a realização dos testes propostos (questionário, coleta de sangue, exame de otoscopia, audiometria tonal limiar) foi agendado horário em que os pacientes deveriam comparecer à unidade CAS do Hospital Universitário da UFJF.

#### 5.4.1 ENTREVISTA

Os instrumentos de coleta de dados foram aplicados como entrevista, realizada por equipe multidisciplinar, composta por 2 acadêmicos bolsistas de iniciação científica do curso de medicina, 2 fonoaudiólogas e 1 médico otorrinolaringologista.

Aplicou-se os questionários socioeconômico e da OMS *WHO “Ear and Hearing Disorders Survey Protocol for a Population-Based Survey of Prevalence and Causes of Deafness and Hearing Impairment and other Ear Diseases”* (WHO, 1999)

#### 5.4.2 EXAME FÍSICO:

O exame físico realizado obrigatoriamente por um único pesquisador, sendo este médico otorrinolaringologista, e foi direcionado à inspeção do pavilhão auricular e otoscopia (otoscópio modelo Mini 3000, Heine, Germany), sendo feito anteriormente ao exame audiométrico. As respostas foram anotadas na parte de avaliação clínica do questionário. Os espéculos utilizados eram descartáveis. Caso fosse detectada necessidade de alguma intervenção, esta realizar-se-ia após a coleta dos dados, tal qual remoção de cerume ou encaminhamentos para o ambulatório de assistência caso fosse necessário algum procedimento cirúrgico.

#### 5.4.3. AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR:

A audiometria tonal liminar foi realizada por médico otorrinolaringologista acompanhado de estagiários de medicina e 2 fonoaudiólogas utilizando audiômetro calibrado (SIBELMED Audiometer AC50-D, *SIBELGroup*<sup>®</sup>, Barcelona, Spain). A avaliação audiométrica incluiu as vias aérea e óssea, nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz. O local de realização do exame foi cabine de audiometria em sala com tratamento acústico. Adotou-se a classificação de perda auditiva da OMS (WHO 2014). Foram aplicadas as normas da ISO 8253 – Parte 1 / versão 2010 – Audiometria de tom puro por condução aérea e óssea; com o objetivo de padronizar os procedimentos envolvidos.

#### 5.4.4. EXAMES BIOQUÍMICOS:

Amostras de sangue, após o jejum de 8 horas, por punção venosa foram obtidas de acordo com o protocolo padrão do laboratório de análises clínicas do HU. Para a realização do hemograma completo foram coletadas amostras na quantidade de 5 ml em tubos de vidro BD Vacutainer K<sub>3</sub>EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA). Mais dois tubos com cerca de 5 ml de sangue cada da marca BD Vacutainer<sup>®</sup> Gel BD SST<sup>®</sup> II advances sem anticoagulante foram utilizados para a obtenção de soro após centrifugação à 3500 rpm por 10 minutos. Um destes tubos, para as dosagens de proteína C reativa (PCR), paratormônio (PTH), glicose e creatinina e o outro para determinação das citocinas Fator de Necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10) e interleucina 17 (IL-17). Para a dosagem das citocinas as amostras de soro obtidas após centrifugação foram armazenadas em freezer à -86°C para posterior determinação pelo método de ELISA.

As determinações de PCR ultrasensível, glicose e creatinina foram realizadas utilizando o analisador BT 3000 plus (WienerlabGroup).

Para a dosagem glicose e creatinina foi utilizado um método enzimático colorimétrico. Na determinação da PCR ultrasensível foi utilizado o método imunoturbidimétrico com látex;

A concentração de PTH foi determinada utilizando um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA), realizado no aparelho Architect i1000 SR da *Abbot Laboratories*.

O hemograma foi realizado por metodologia automatizada em aparelho analisador hematológico Cell-DynRuby, comercializado pela ABBOTT, devidamente calibrado conforme os procedimentos informados no manual do fabricante.

Determinação de citocinas foram realizadas pelo método ELISA. As placas de ELISA foram sensibilizadas (100µl/poço) com um primeiro anticorpo (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IFN- $\gamma$ , anti-IL-1 $\beta$ , anti-IL-6, anti-IL-10 e anti-IL-17) (PeProtechInc, New Jersey), diluídos em PBS estéril e incubadas “*overnight*” a temperatura ambiente. Após lavagem com PBS-Tween 20 a 0,05% (PBST) por 4x foram e bloqueadas (300 µl/poço) com PBST + 10% BSA, por 1 hora. Após este período, as placas foram lavadas quatro vezes em PBS-T e, em seguida, adicionados os padrões (das citocinas citadas anteriormente) (PeProtechInc, New Jersey) e as amostras séricas dos pacientes. As placas foram então incubadas por mais 2 horas à temperatura ambiente. Terminada a incubação as placas foram lavadas quatro vezes em PBST e os segundos anticorpos biotinilados (dos respectivos anticorpos primários) (PeProtechInc, New Jersey) foram adicionados (100µl/poço) e incubados por mais 2 horas à temperatura ambiente. A seguir mais quatro lavagens com PBST foram realizadas e adicionado o conjugado enzimático (100µl/poço) constituído do complexo streptoavidina-peroxidase, na diluição de 1/20.000 (Pierce Cat. # 31032), exceto IL-10 que foi utilizado o complexo avidina-peroxidase, na diluição de 1/2.000 (Sigma Cat. # A-7419), seguidos de incubação por 30 minutos. Após este período, a reação foi revelada pela adição do cromógeno

TMB (KPL Cat. # 52-00-02), exceto IL-10, que foi revelada por cromógeno ABTS (Sigma Cat. # A-7419). A reação foi bloqueada com ácido clorídrico 1M e a leitura feita em leitor de ELISA (TP READER NM) a 450 nm, exceto IL-10, onde a reação foi lida sem bloqueio. As amostras foram quantificadas por comparação com as curvas padrões recombinantes (as concentrações dos anticorpos e recombinantes foram de acordo com recomendações do fabricante PeProtechInc, New Jersey). A capacidade de detecção mínima das citocinas foram TNF- $\alpha$  10 pg/ml, IFN- $\gamma$  3pg/ml, IL-1 $\beta$  6pg/ml, IL-6 8 pg/ml, IL-10 20 pg/ml e IL-17 12 pg/ml.

### 5.5– Análises dos dados

Para a análise estatística descritiva e exploratória dos dados foram utilizadas frequências absolutas (n), frequências relativas (%), médias, medianas, desvios padrão e gráficos, a depender da natureza da variável.

Para verificar a associação entre as variáveis categóricas foi realizado o Teste do Qui-Quadrado de Pearson ou Fisher (sem correção). Para avaliar possíveis diferenças nos níveis de marcadores inflamatórios e outras variáveis laboratoriais entre indivíduos com e sem PANS, utilizou-se o teste-t de *student* ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A suposição de normalidade foi verificada por meio de gráficos de quantis da distribuição Normal. Ainda, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para se avaliar a associação entre os níveis de gravidades da PANS e DRC.

As prevalências de perda auditiva são apresentadas como valores absolutos e relativos (percentuais) e foram ajustadas dentro de cada categoria de variáveis de interesse, acompanhadas pelos *OddsRatios* (OR) univariados e seguidos de seus IC 95%, estimados por modelos logísticos. Finalmente, um modelo logístico multivariado foi ajustado, considerando-se associações com p-valores menores ou iguais a 0,20 para o modelo final.

A seleção do modelo multivariado final que melhor explicou o objetivo do estudo foi definido pela qualidade final do ajuste baseado no Critério de Informação de Akaike (AIC), sendo o considerado melhor aquele que apresentou menor valor de AIC. Os efeitos no modelo final são avaliados pela sua magnitude (tamanho do efeito), IC95% e respectivo valor-p estimado, segundo recomendado pela literatura (Wasserstein 2016, Altman 1995, Gardner 1986). As análises foram efetuadas utilizando-se STATA 15 (Data Analysis and Statistical Software College Station, Texas, USA) (StataCorp. 2017).

## 5.6 – Aspectos éticos e Financiamento

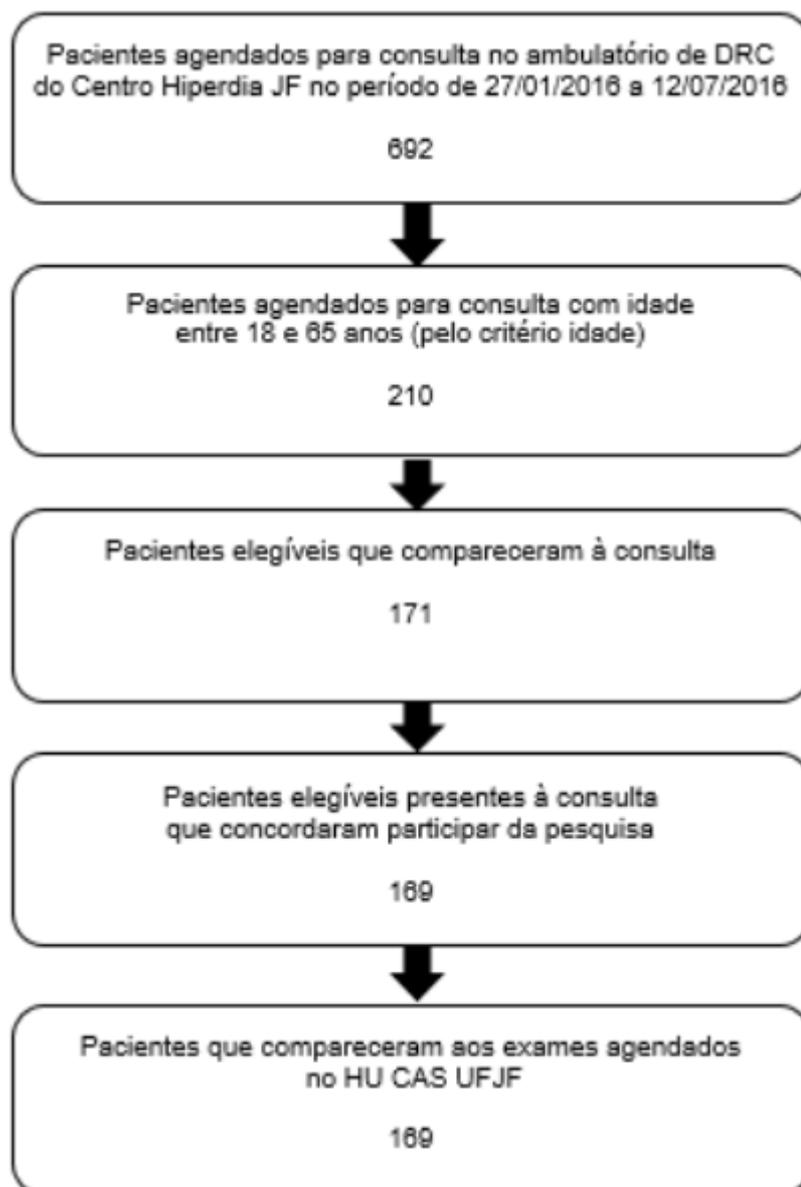
O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Através da Plataforma Brasil a aprovação ética do CEP/CONEP ocorreu em 12/09/2015, segundo o número do parecer 1224767 e número corresponde ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 48290715.4.0000.5133. (ANEXO I).

A pesquisa iniciou-se após a liberação por parte da direção do Instituto com o compromisso de os resultados serem divulgados apenas para fins científicos em meios públicos, com honestidade e mantendo o nome dos participantes em anonimato. Esse estudo foi financiado pela FAPEMIG dentro do edital universal 2015 com protocolo APQ02812-15.

## **6-RESULTADOS**

Os pacientes foram selecionados através de amostra por conveniência com a inclusão de 169 indivíduos na faixa etária de 18 a 65 anos. O cálculo amostral inicial foi de 300 pacientes prevendo-se uma margem de erro de 3 pontos percentuais e intervalo de confiança de 95% e poder de 90%. Entretanto, devido a problemas de funcionamento no ambulatório não foi possível atingir este número.

Figura 3-Fluxograma da dinâmica de seleção da amostra



Fonte: Adaptado de CEP/CONEP(2015)

Da amostra inicial de 169 indivíduos houve perda amostral de 10 pacientes pelos seguintes motivos: 2 estavam em terapia renal substitutiva, 1 possuía esclerodermia e PA condutiva, 1 apresentou episódio de meningite na infância, 1 necessitou remoção de cerúmen e não retornou para realizar a audiometria, 5 perdas de dados (2 questionários e 3 amostras sanguíneas).

Desta forma, a amostra final fornece um poder de 70%, mantendo-se os demais parâmetros.

Ao exame físico, constatou-se presença de rolha de cerúmen na orelha esquerda em 12 indivíduos (7,5%) e 14 (8,8%) na orelha direita. Realizou-se a remoção de cerúmen e foi reagendada a data dos exames complementares.

No presente estudo apresentaram PANS na ATL, em pelo menos uma orelha, 25,16% (n=40) dos pacientes (Tabela 1). Ao avaliarmos separadamente cada orelha não se nota diferença interaural significativa. Nota-se que entre os pacientes com PANS foi constatado um predomínio do grau leve e apenas 2 pacientes apresentaram PANS profunda.

Pacientes com PANS moderada, severa e profunda foram encaminhados ao ambulatório de saúde auditiva para avaliação.

*Tabela 1-Laudos da orelha direita e esquerda*

Grau da perda	Orelha Direita	Orelha Esquerda
	% (n) IC	% (n) IC
Sem perda	78.62 (125) 71-84	78.88 (127) 72-85
Perda Leve	16.35 (26) 11-23	15.72 (25) 10-22
Perda Moderada	2.52 (4) 0.00-6.00	3.77 (6) 1.00-8.00
Perda Severa	1.26 (2) 0.00-4.00	0.63 (1) 0.00-4.00
Perda Grave	1.26 (2) 0.00-4.00	0.00 (0) 0.00-0.00
Prevalência de Perda Auditiva Geral	Perda Auditiva 100% (159)	
	Ausente 74.84 % (119)	Presente 25.16% (40)

A distribuição da população, variáveis sociodemográficas e suas associações com PA estão descritas na Tabela 2. Observa-se uma distribuição semelhante quanto ao sexo e uma predominância de indivíduos com idade superior a 57 anos (53,75%). Destaca-se que a presença de história familiar de PA associou-se positivamente com a PANS (OR=1,766,  $p=0,282$ ).

Buscando entender uma possível relação entre a PANS e a progressão da DRC, estratificamos os pacientes de acordo com os estágios de DRC, contudo, conforme observa-se na Tabela 2, não foi possível estabelecer relação entre aumento de prevalência de déficit auditivo com a queda da função renal. Além disso, para avaliar se há associação dos estágios da DRC com a gravidade de PANS, realizamos o cálculo de correlação de Spearman que foi de 0,02 na orelha esquerda e -0.04 na orelha direita, denotando ausência de associação.

O uso do diurético de alça furosemida tampouco se relacionou com a PA em nosso estudo como variável independente, bem como não observamos efeito dose-resposta com o uso dessa medicação (Tabela 2).

*Tabela 2-Relação entre a perda auditiva e as principais variáveis sociodemográficas e os estágios da DRC*

	Perda Auditiva % (N)			OR(IC95%)	p
	Prevalência	Ausente 74.84 % (119)	Presente 25.16% (40)		
<b>VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS</b>					
<b>SEXO</b>					
Feminino	50.0 (80)	51.26 (61)	47.50 (19)	Referência	0.681
Masculino	50.0 (79)	48.74 (58)	52.50 (21)	1.16 (0.56,2.38)	
<b>IDADE ORDINAL</b>					
18 – 51 anos	24.38 (39)	28.89 (32)	17.50 (7)	Referência	0.403
52 - 56anos	21.88 (35)	23.53 (28)	17.50 (7)	1.14 (0.35,3.66)	
57 – 60 anos	30.00 (48)	27.73 (33)	37.50 (15)	2.07 (0.74,5.76)	
> 61 anos	23.75 (38)	21.85 (26)	27.50 (11)	1.93 (0.65,5.69)	
<b>RAÇA</b>					

Branca	39.49 (62)	39.32 (46)	40.00 (16)	Referência	
Pardo	21.66 (34)	23.08 (27)	17.50 (7)	0.74 (0.27,2.04)	0.735
Negro	38.85 (61)	37.61 (44)	42.50 (17)	1.11 (0.50,2.46)	
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Solteiro	20.17 (33)	20.17 (24)	22.50 (9)	Referência	
Casado	49.06 (78)	49.58 (59)	47.50 (19)	0.85 (0.34,2.16)	
Separado	15.09 (24)	16.81 (20)	10.00 (4)	0.53 (0.11,1.99)	
Viúvo	8.81 (14)	7.56 (9)	12.50 (5)	1.48 (0.38,5.62)	0.740
União Estável	6.29 (10)	5.88 (7)	7.50 (3)	1.14 (0.24,5.40)	
<b>VÍNCULO EMPREGATÍCIO</b>					
Empregado	8.53 (11)	9.38 (9)	6.06 (2)	Referência	
Autônomo	11.63 (15)	13.54 (13)	6.00 (2)	0.69 (0.08,5.86)	0.345
Aposentado	62.79 (81)	58.33 (56)	75.26 (25)	2.00 (0.40,9.98)	
Afastado	17.05 (22)	18.75 (18)	12.12 (4)	1.00 (0.15,6.53)	
<b>ESCOLARIDADE</b>					
1° a 4° série EF	36.48 (58)	34.45 (41)	42.50 (17)	Referência	
5° a 8° série EF	28.30 (45)	28.57 (34)	27.50 (11)	0.78 (0.32,1.88)	
Ensino Médio	30.82 (49)	31.93 (38)	27.50 (11)	0.69 (0.29,1.67)	
Ensino Superior	3.14 (5)	3.36 (4)	2.50 (1)	0.60 (0.62,5.79)	0.831
Não Estudou	1.26 (2)	1.68 (2)	0.00 (0)	1.00 (0.00,0.00)	
<b>PARENTE COM PERDA AUDITIVA</b>					
Não tem	86.25 (137)	87.39 (104)	85.50 (33)	Referência	
Filho	1.88 (3)	2.52 (3)	0.00 (0)	n/c	
Pai/Mãe	6.88 (12)	6.72 (8)	7.50 (4)	1.18 (0.29,4.71)	
Irmão	2.50 (4)	2.52(3)	2.50 (1)	1.05 (0.10,10.44)	0.171
Outro	2.50 (4)	0.84 (1)	7.50 (3)	9.45 (0.95,94.00)	
<b>VARIÁVEIS CLÍNICAS</b>					
<b>ESTÁGIO DA DRC</b>					
1	26.28 (41)	26.09 (30)	25.00 (10)	Referência	
2	12.82 (20)	13.91 (16)	10.00 (0)	0.75 (0.20,2.72)	
3A	23.72 (37)	20.00 (23)	35.00 (14)	1.82 (0.68,4.84)	0.216
3B	24.36 (38)	24.35 (28)	25.00 (10)	1.07 (0.38,2.96)	
4	12.82 (20)	15.65 (18)	5.00 (2)	0.33 (0.06,1.69)	
<b>USO DE FUROSEMIDA</b>					
Não	37..74 (60)	36.13 (43)	42.50 (17)	Referência	
Sim	62.26 (99)	63.87 (76)	57.50 (23)	0.76 (0.36,1.58)	0.472
<b>DOSAGEM DE FUROSEMIDA</b>					
20 mg	2.33 (2)	2.99 (2)	0.00 (0)	Referência	
40 mg	97.67 (84)	97.01 (65)	100,00 (19)	Omitido	

Entre as variáveis clínicas não infecciosas estudadas, a que apresentou maior associação com a presença de PA foi o zumbido, presente em 57,5% dos indivíduos com PA. As demais variáveis não apresentaram relevância clínica ou estatística (Tabela 3).

*Tabela 3-Relação entre a perda auditiva e condições clínicas não infecciosas*

		Perda Auditiva % (N)				
		100% (159)				
		Prevalência	Ausente 74.84 % (119)	Presente 25.16% (40)	OR(IC95%)	p
<b>CONDIÇÕES NÃO INFECCIOSAS</b>						
<b>DIABETES</b>						
	Não	33.33 (53)	35.29 (42)	27.50 (11)	Referência	
	Com diagnóstico	66.67 (106)	64.71 (77)	72.50 (29)	1.43 (0.65,3.16)	0.366
<b>HAS</b>						
	Não	7.55 (12)	5.88 (7)	12.50 (5)	Referência	
	Com diagnóstico	92.45 (147)	94.12 (112)	87.50 (35)	0.43 (0.13,1.46)	0.170
<b>ALCOOLISMO</b>						
	Não	83.02 (132)	80.67 (96)	90.00 (36)	Referência	
	Etilista	16.98 (27)	19.33 (23)	10.00 (4)	0.46 (0.14,1.43)	0.174
<b>TABAGISMO</b>						
	Não	75.47 (120)	76.47 (91)	72.50 (29)	Referência	
	Sim	24.53 (39)	23.53 (28)	27.50 (11)	1.23 (0.54,2.77)	0.614
<b>DEPRESSÃO</b>						
	Não	78.62 (125)	79.83 (95)	75.00 (30)	Referência	
	Sim	21.38 (34)	20.17 (24)	25.00 (10)	1.31 (0.56,3.06)	0.519
<b>PROBLEMAS VISUAIS</b>						
	Não	16.98 (27)	19.33 (23)	10.00 (4)	Referência	
	Sim	83.02 (132)	80.67 (96)	90.00 (36)	2.15 (0.69,6.66)	0.175
<b>ZUMBIDO</b>						
	Não	55.35 (88)	59.66 (71)	42.50 (17)	Referência	
	Sim	44.65 (71)	40.34 (48)	57.50 (23)	2.00 (0.96,4.13)	0.059
<b>AVE</b>						
	Não	84.91 (135)	84.87 (101)	85.00 (34)	Referência	
	Sim	15.09 (24)	15.13 (18)	15.00 (6)	0.99 (0.36,2.69)	0.985
<b>IAM</b>						
	Não	74.21 (118)	75.63 (90)	70.00 (28)	Referência	
	Sim	25.79 (41)	24.37 (29)	30.00 (12)	1.33 (0.60,2.94)	0.481
<b>OUTRAS CONDIÇÕES</b>						
	Não	93.08 (148)	93.28 (111)	92.50 (37)	Referência	
	Sim	6.92 (11)	6.72 (8)	7.50 (3)	1.12 (0.28,4.46)	0.867

Dentre as medicações anti-hipertensivas, verificou-se uma razão de chance 2,27 vezes de maior risco de perda auditiva entre os usuários de inibidores de enzima conversão da angiotensina / bloqueadores dos receptores da angiotensina (IECA / BRA) (OR 2,27, p 0,144). Em contrapartida, de acordo com os resultados apresentados, pacientes que faziam uso de antagonistas do canal de cálcio apresentaram efeito protetor contra a PA (OR 0,43, p 0,025) (Tabela 4).

*Tabela 4- Relação entre a perda auditiva e tipo de medicação anti hipertensiva e antidiabética*

	Prevalência	Perda Auditiva % (N)		OR(IC95%)	p
		Ausente 74.84 % (119)	Presente 25.16% (40)		
<b>MEDICAÇÃO ANTI HIPERTENSIVA</b>					
<b>IECA/BRA</b>					
Não	17.61 (28)	20.17 (24)	10.00 (4)	Referência	
Sim	82.39 (131)	79.83 (95)	90.00 (36)	2.27 (0.73,7.00)	0.144
<b>BETABLOQUEADOR</b>					
Não	37.11 (59)	38.66 (46)	32.50 (13)	Referência	
Sim	62.89 (100)	61.34 (73)	67.50 (27)	1.30 (0.61,2.79)	0.486
<b>DIÚRETICO</b>					
Não	21.38 (34)	21.01 (25)	22.50 (9)	Referência	
Sim	78.62 (125)	78.99 (94)	77.50 (31)	0.91 (0.38,2.17)	0.842
<b>BLOQ. CANAL DE CÁLCIO</b>					
Não	49.69 (79)	44.54 (53)	65.00 (26)	Referência	
Sim	50.31 (80)	55.46 (66)	35.00 (14)	0.43 (0.20,0.90)	0.025
<b>VASODILATADOR</b>					
Não	85.53 (136)	84.03 (100)	90.00 (36)	Referência	
Sim	14.47 (23)	15.97 (19)	10.00 (4)	0.58 (0.18,1.83)	0.353
<b>VASODILATADOR_CORONARIANO</b>					
Não	93.08 (148)	93.28 (111)	92.50 (37)	Referência	
Sim	6.92 (11)	6.72 (8)	7.50 (3)	1.12 (0.28,4.46)	0.867
<b>OUTROS</b>					
Não	85.53 (136)	86.55 (103)	82.50 (33)	Referência	
Sim	14.47 (23)	13.45 (16)	17.50 (7)	1.36 (0.51,3.60)	0.528
<b>MEDICAÇÃO ANTI DIABÉTICA</b>					
<b>SULFONILUREIAS</b>					
Não	89.31(142)	89.08 (106)	90.00 (36)	Referência	
Sim	10.69 (17)	10.92 (13)	10.00 (4)	0.90 (0.27,2.95)	0.870
<b>BIGUANIDAS</b>					
Não	67.30 (107)	66.39 (79)	70.00 (28)	Referência	
Sim	32.70 (52)	33.61 (40)	30.00 (12)	0.84 (0.38,1.83)	0.673
<b>INSULINAS</b>					
Não	56.60 (90)	57.98 (69)	52.50 (21)	Referência	
Sim	43.40 (69)	42.02 (50)	47.50 (19)	1.24 (0.60,2.56)	0.545
<b>OUTRAS</b>					
Não	96.86 (154)	95.80 (114)	100.00 (40)	Referência	
Sim	3.14 (5)	4.20 (5)	0.00 (0)	-	0.188

Outra medicação que apresentou associação como fator de risco para PANS foi o fibrato (OR 2,94, p 0,044) (Tabela 5).

Com relação às demais medicações não se constatou nenhuma associação clínica ou estatisticamente relevante (Tabela 5).

*Tabela 5-Relação entre a perda auditiva e outras classes de medicações*

	Prevalência	Perda Auditiva % (N)		OR(IC95%)	p
		Ausente 74.84 % (119)	Presente 25.16% (40)		
<b>OUTRAS CLASSES DE MEDICAÇÃO</b>					
<b>1-ANTI DEPRESSIVO</b>					
Não	89.31(142)	88.24 (105)	92.50 (37)	Referência	0.450
Sim	10.69 (17)	11.76 (14)	7.50 (3)	0.60 (0.16,2.23)	
<b>2-ANTI PSICÓTICO</b>					
Não	99.37 (158)	99.16 (118)	100.00 (40)	Referência	0.561
Sim	0.63 (1)	0.84 (1)	0.00 (0)	-	
<b>3-BENZODIAZEPÍNICO</b>					
Não	93.08 (148)	91.60 (109)	97.50 (39)	Referência	0.203
Sim	6.92 (11)	8.40 (10)	2.50 (1)	0.27 (0.03,2.25)	
<b>4-ESTATINA</b>					
Não	38.99 (62)	40.34 (48)	35.00 (14)	Referência	0.549
Sim	61.01 (97)	59.66 (71)	65.00 (26)	1.25 (0.59,2.64)	
<b>5-FIBRATO</b>					
Não	90.57 (144)	93.28 (111)	82.50 (33)	Referência	0.044
Sim	9.43 (15)	6.72 (8)	17.50 (7)	2.94 (0.99,8.72)	
<b>6-AINTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO</b>					
Não	66.04 (105)	68.07 (81)	60.00 (24)	Referência	0.351
Sim	33.96 (54)	31.93 (38)	40.00 (16)	1.42 (0.67,2.98)	
<b>7-SEDATIVO</b>					
Não	100.00 (159)	100.00 (119)	100.00 (40)	Referência	-
Sim	-	-	-	-	
<b>8-ANTIEPILÉPTICO</b>					
Não	96.86 (155)	97.48 (116)	95.00 (38)	Referência	0.437
Sim	3.14 (5)	2.52 (3)	5.00 (2)	2.03 (0.32,12.63)	
<b>9-ANTIPSIKÓTICO</b>					
Não	99.37 (158)	99.16 (118)	100.00 (40)	Referência	0.561
Sim	0.68 (1)	0.84 (1)	0.00 (0)	-	
<b>10-VASODILATADOR PERIFÉRICO</b>					
Não	97.48 (155)	96.64 (115)	100.00 (40)	Referência	0.240
Sim	2.52 (4)	3.36 (4)	0.00 (0)	-	
<b>11-BRONCODILATADOR</b>					
Não	99.37 (158)	100.00 (119)	97.50 (39)	Referência	0.084
Sim	0.63 (1)	0.00 (0)	2.50 (1)	-	
<b>12-LABA</b>					
Não	100.00 (159)	100.00 (119)	100.00 (40)	Referência	

Sim	-	-	-	-	-
<b>13-CORTICÓIDE INALATÓRIO (CI)</b>					
Não	99.37 (158)	100.00 (119)	97.50 (39)	Referência	
Sim	0.63 (1)	0.00 (0)	2.50 (1)	-	0.084
<b>14-LABA + CI</b>					
Não	100.00 (159)	100.00 (119)	100.00 (40)	Referência	
Sim	-	-	-	-	-
<b>15-VITAMINAS</b>					
Não	66.04 (105)	66.39 (79)	65.00 (26)	Referência	
Sim	33.96 (54)	33.61 (40)	35.00 (14)	1.06 (0.50,2.25)	0.873
<b>16-OUTRA MEDICAÇÃO</b>					
Não	35.22 (56)	35.29 (42)	35.00 (14)	Referência	
Sim	64.78 (103)	64.71 (77)	65.00 (26)	1.01 (0.47,2.14)	0.973

Objetivando buscar possível relação entre marcadores inflamatórios e PA foram realizadas análises bioquímicas, inclusive interleucinas. Entretanto, como mostra a Tabela 6, não foi possível estabelecer nenhuma relação estatisticamente significativa com a PA.

*Tabela 6-Medidas descritivas das análises bioquímicas*

ISOLEUCINAS		Média + DP	Mediana	Amplitude
IFN	Com perda auditiva	0.086 ± 0.160	0.025	0.006 – 0.648
	Sem perda auditiva	184.4 ± 1218.8	0.019	0.003 – 11891.0
TNF	Com perda auditiva	0.052 ± 0.135	0.028	0.01 – 0.872
	Sem perda auditiva	0.045 ± 0.082	0.028	0.01 – 0.707
IL-17	Com perda auditiva	401.4 ± 1885.3	0.016	0.014 – 11413.0
	Sem perda auditiva	488.4 ± 2058.8	0.02	0.012 – 15235.0
IL-1b	Com perda auditiva	0.02 ± 0.046	0.008	0.006 – 0.285
	Sem perda auditiva	10.1 ± 106.6	0.007	0.006 – 1124.0
IL-6	Com perda auditiva	0.04 ± 0.10	0.022	0.008 – 0.597
	Sem perda auditiva	0.03 ± 0.06	0.022	0.007 – 0.54
IL-10	Com perda auditiva	0.06 ± 0.06	0.053	-0.135 – 0.263
	Sem perda auditiva	59.5 ± 626.6	0.045	0.008 – 6602.0
Creatinina	Com perda auditiva	1.93 ± 1.14	1.62	0.8 – 6.93
	Sem perda auditiva	2.39 ± 2.25	1.7	0.6 – 19.7
PCR	Com perda auditiva	9.43 ± 12.01	4.9	0.3 – 64.2
	Sem perda auditiva	7.7 ± 9.51	4.8	0.2 – 46.0

PTH	Com perda auditiva	214.3 ± 180.7	151.7	46.6 –847.5
	Sem perda auditiva	287.1 ± 365.5	164.3	34.9 – 2500.0
Eritrócitos	Com perda auditiva	4.4 ± 0.8	4.3	2.8 –6.56
	Sem perda auditiva	4.3 ± 0.6	4.4	1.63 – 6.11

Apresentamos na Tabela 7 um modelo multivariado com os principais resultados encontrados em nosso estudo. Além da idade, que aumenta a chance de PANS em aproximadamente 5% para cada ano de vida, os maiores efeitos são referente às medicações prescritas aos pacientes. Manteve-se no modelo efeitos, que mesmo com valor-p alto, referem-se diretamente à hipótese inicial do estudo, como DRC em estágios mais graves.

*Tabela 7-Modelo multivariado final*

Ajuste Multivariado	OR	Std.		
		Err.	P> z	IC 95%
Idade	1.054	0.029	0.055	0.998 - 1.113
Familiar com deficiência auditiva	1.757	0.955	0.300	0.605 - 5.103
Presença de zumbido	2.176	0.881	0.055	0.984 - 4.812
Bloqueadores do Canal de Cálcio	0.337	0.138	0.008	0.150 - 0.754
DRC estágio > 3b	1.416	0.604	0.414	0.614 - 3.268
IECA/BRA	1.782	1.108	0.353	0.526 -6.030
Fibratos	3.063	1.851	0.064	0.936-10.014

## 7-DISCUSSÃO

O presente estudo foi motivado pela lacuna de dados epidemiológicos no Brasil de prevalência de PANS em pacientes com DRC. Estimamos, neste estudo com doentes renais crônicos em tratamento conservador na atenção secundária, uma prevalência de PANS de aproximadamente de 25%, corroborando diversos outros estudos na literatura com mesmo tipo de população (MEENA *et al.*, 2012; ABBASI *et al.*, 2007; THODI *et al.*, 2006; VILLAYUR *et al.*, 2010).

Há grande variabilidade de dados de prevalência de PA na população de doentes com DRC na literatura. As estimativas variam de 28 a 77% (MEENA *et al.*, 2012; ABBASI *et al.*, 2007; THODI *et al.*, 2006; VILLAYUR *et al.*, 2010) e podem ser explicadas pela heterogeneidade entre as populações estudadas, graus de severidade de PANS e métodos dos estudos. No presente estudo utilizamos a classificação de PANS estabelecida pela OMS (OMS, 2000) e pacientes com perfil bem definido, com DRC não dialítica secundária a HAS e/ou DM.

Em nosso estudo não encontramos nenhuma associação entre a progressão dos estágios da DRC e o aumento de prevalência da PANS, tampouco com a sua gravidade. Acredita-se que a causa da perda auditiva dos pacientes com DRC esteja associada a fatores de semelhanças entre as estruturas histológicas e bioquímicas entre a cóclea e o rim, principalmente entre a estria vascular e o glomérulo. Estas duas estruturas dividem similaridades fisiológicas, ultra-estruturais e antigênicas (ABBASI *et al.*, 2007, THODI *et al.*, 2006).

Outro fator de risco nessa população seria o uso de medicação ototóxica. Em nossa amostra 62,26% dos pacientes faziam uso de furosemida. Estudos mostram que o uso de furosemida é mais comumente associado a PA reversível e quando usados na forma intravenosa, (LIN *et al.*, 2016) apesar de haver relato de ototoxicidade permanente induzida pela

forma oral. RIFKIN *et al.*, (1978). Corte realizada nos Estados Unidos com 54.721 mulheres não encontrou relação entre uso de furosemida e PA. (LIN *et al.*, 2016). Assim como em nosso estudo, não houve associação entre essas duas variáveis, nem mesmo no quesito dose-resposta.

No entanto, em nossa amostra cerca de 83% dos pacientes faziam uso de IECA/BRA para o controle pressórico. Apesar de uma razão de chance 2,27 vezes maior de risco de perda auditiva entre os usuários de IECA / BRA, acreditamos que este seja um achado ao acaso, uma vez que dentre os pacientes sem PANS, 80% faziam também o uso dessa classe de medicação. O uso desta medicação possivelmente deve estar apresentando algum aspecto do paciente em associação tanto com a PANS quanto com outros fatores presentes no modelo, como por exemplo: a idade, caracterizando uma confundimento introduzida por um viés de seleção, e não necessariamente um efeito farmacológico.

Acreditamos que o mesmo viés possa ter ocorrido com relação ao uso de fibratos, que apresenta um aumento de 3 vezes na chance de PANS. Esta medicação pode estar representando neste estudo, pacientes com síndrome metabólica, condição esta que está associada à presença de déficit auditivo (AGHAZADEH-ATTARIETAL, 2017; WANG *et al.*, 2018). Novos estudos na literatura podem melhor estabelecer a relação da PANS com esses fármacos.

Há ainda escassa literatura avaliando o papel protetor dos bloqueadores de canal de cálcio como agente de otoproteção (SHENA *et al.*, 2008; NAPLES *et al.*, 2017; YU *et al.*, 2016). A hipótese sugerida é que esses fármacos atuariam impedindo preventivamente o influxo de cálcio ocorrido na apoptose das células da orelha interna (NAPLES, 2017). Os resultados encontrados durante nossa pesquisa sugerem efeito protetor contra a PA nessa população.

Recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas. Existem evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da DRC (STENVINKEI *et al.*, 2005; OBERG *et al.*, 2004; TASHIRO *et al.*, 2002), e o status inflamatório que caracteriza a disfunção endotelial contribui para a doença oto-renal, e pode ser considerado um mecanismo etiopatogênico das comorbidades (CUNA *et al.*, 2015). Publicações (FUJIKODA, 2014; WATSON, 2017; PATHAK, 2013) apontam um aumento de marcadores inflamatórios em pacientes com presbiacusia, PA imunomediada e PA induzida por ruído (PAIR). No presente estudo os marcadores sanguíneos avaliados, em si ou associados à progressão do estágio da doença renal crônica, não se relacionaram à perda auditiva neurosensorial.

Enfim, o modelo multivariado apresentado procura representar o perfil do paciente renal crônico associado com a PASN. Sendo a gravidade da DRC um dos pontos da hipótese inicial deste estudo, manteve-se este fator no modelo, que após o ajuste apresenta um OR= 1,41, ou seja, um aumento de 41% de chance de PANS dado que o paciente se encontra em estágios 4 ou 5 de DRC, apesar do elevado valor de p. Quanto às demais variáveis, ao se retirar qualquer uma delas do modelo final multivariado, seu ajuste piorava muito segundo o AIC. Dado o que já foi discutido em relação às associações dos medicamentos com a PANS, acreditamos que os confundimentos introduzidos por vieses de seleção, que já são característicos da população estudada, aliados a um tamanho de amostra menor que o esperado, contribuem para que os valores-p não sejam aceitáveis nos usuais níveis, mas deve representar, ao menos da melhor forma estatística e com interpretação clínica, os fatores associados à PANS.

Além das limitações já citadas, aventamos a hipótese de ser esta amostra constituída por pacientes prevalentes e não incidentes e que usam diversas medicações, o que poderia levar a alterações nos resultados dos exames bioquímicos e audiológicos realizados.

## 8. CONCLUSÃO

As evidências científicas encontradas no presente trabalho apontam prevalência de PANS de 25,16% na população estudada de pacientes com DRC não dialítica. O campo da pesquisa da influência de fatores imunobiológicos sobre a cóclea é bastante recente com poucas publicações na literatura. Este é o primeiro estudo brasileiro a avaliar estes fatores, sem, no entanto, confirmar a hipótese levantada, conforme já discutido. No entanto, conforme também discutido sobre os efeitos de associação encontrados com o uso de determinados medicamentos, destes não serem efeitos farmacológicos diretos, mas sim representantes de determinados pacientes com perfil clínico pior, corrobora com a hipótese de associação entre inflamação sistêmica e perda auditiva, embora com nível de evidência baixo.

O efeito observado de otoproteção dos bloqueadores de canal de cálcio também corroboram com estudos experimentais e podem basear a formulação de hipóteses para estudos clínicos dessa droga como prevenção de PANS nesse perfil de pacientes. Estudos adicionais sobre o tema são necessários. No entanto, seu entendimento é fundamental, podendo contribuir para o desenvolvimento de intervenções e estratégias que facilitem a melhora na qualidade de vida dos pacientes com DRC.

## REFERÊNCIAS

AGHAZADEH-ATTARI J., MANSORIAN B., MIRZA-AGHAZADEH-ATTARI M., AHMADZADEH J., MOHEBBI I. **Association between metabolic syndrome and sensorineural hearing loss: a cross-sectional study** os 11,114 participants, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 6; n.10, p. 459-465, 2017.

ALDLER D., FIEHN W., RITZ E. **Inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- stimulated ATPase in the cochlea of the guinea pig**. A potential cause of disturbed inner ear functions in the terminal renal failure. *Acta Otolaryngol*, n. 90: p. 55-60, 1960.

ALPORT AC. **Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis**. *British Medical Journal*, n.1, p. 504-506, 1927.

ALTMAN DG, BLAND JM. **Statistics notes: Absence of evidence is not evidence of absence**. *British Medical Journal*, v. 311, p.485, 1995.

ANTONELLI A.R., BONFIOLI F., GARRUBBA V., GHISELLINI M., LAMORETTI M.P., NICOLAI P., ET AL. **Audiological findings in elderly patients with chronic renal failure**. *Acta Otolaryngol* , n. 476, p. 54-68, 1991.

ASHA. American **Speech, Language and Hearing Association. Hearing Loss**. [Homepage na internet] EUA: 2009. Disponível em: < <http://www.asha.org> >. Acesso em: 20 set. 2017.

BAINBRIDGE KE, HOFFMAN HJ, COWIE CC. **Risk factors for hearing impairment among U.S. adults with diabetes**: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1540-5. doi:

10.2337/dc10-2161. Epub2011 May 18. PubMed PMID: 21593298; PubMed Central PMCID: PMC3120175.

BARAKY L.R., BENTO R.F., RAPOSO N.R., TIBIRIÇÁ S.H., RIBEIRO L.C., BARONE M.M., VASCONCELOS N.B., **Disabling hearing loss prevalence in Juiz de Fora**, Brazil, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v.78, n.4, p. 52-58, 2012.

BASTOS R.M.R., BASTOS M.G., RIBEIRO L.C., BASTOS R.V., TEIXEIRA M.T.B. , **Prevalência da Doença Renal Crônica nos Estágios 3,4 e 5 em Adultos**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 55, n. 1, p. 40-44, 2009.

BASTOS M.G., KIRSZTAJN G.M. **Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise**. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2011.

BASTOS M.G., OLIVEIRA D.C.Q., KIRSZTAJN G.M. **Doença renal crônica no paciente idoso**. Revista do Hospital das Clinicas de Porto Alegre, 2011;

BAZZI C., VENTURINI C.T., PAGANI C., ARRIGO G., D'AMICO G. **Hearing loss in short-and long-term haemodialysed patients**, Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, v. 10, n. 10, p. 1865-8, 1995.

BERGSTROM L., THOMPSON P., SANDO I., WOOD R., **Renal disease. Its pathology, treatment, and effects on the ear**. Archives of Otolaryngology; v.106, n.9, p. 567-572, 1980.

BÉRIA J.B., RAYMANN B.C.W., GIGANTE L.P., FIGUEIREDO A.C.L., *et al.*, **Hearing impairment and socioeconomic factors: a population-based survey of an urban locality in southern Brazil**, Revista Panamericana de Salud Publica, v. 21 n.6, p. 381-387, 2007.

BISHT M., BIST S. **Ototoxicity: The Hidden Menace**, Indian Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, v. 63, n.3, p. 255–259, 2011.

CHARACHON R., MORENO-RIBES V., CORDONNIER D. **Deafness due to renal failure, Clinicopathological study**. Ann OtolaryngolChirCervicofac 1978.

COSTA K.V., FERREIRA S.M., MENEZES P.L. **Hearing handicap in patients with chronic kidney disease: a study of the different classifications of the degree of hearing loss**, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 83, n. 5, p. 580-584, 2017

COSTA S. S. **Audição, comunicação e linguagem: um convite à reflexão**. Revistado Hospital das Clínicas de Porto Alegre, v.19, n. 2, 147-166, 1999.

CUNA V., BATTAGLINO G., CAPELLI I., SALA E., DONATI G., CIANCIOLO G., LA MANNA G. **Hypoacusia and Chronic Renal Dysfunction: New Etiopathogenetic Prospective**, Therapeutic Apheresis and Dialyses Journal, v. 19, n. 2, p. 111-118, 2015.

D'ANDREA KFK, ZEIGELBOIM BS, LIBERALESSO PBN, SYLVESTRE LC, JURKIEWICZ AL, MARQUES JM. **Achados audiológicos no transplante**

**renal.** CoDAS 2013;25(3):202-8

DI PAOLO B., DI MARCO T., CAPPELLI P., ET AL. **Electrophysiological aspects of nervous conduction in uremia.** Clinical Nephrology, v. 29, n.5, p. 253–260, 1988.

DING D., LIU H., QI W., JIANG H., LI Y., WUX., SUN H., GROSS K., SALVI R. **Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics.** Journal of otology, v. 11, n. 4, p. 145-156, 2016.

EJMA M., SYMÁNSKA G., PODEMSKI R., KLINGER M., PIECHOCKI D., WEYDE W. **Analysis of bioelectrical cerebral function based on visual and brain stem auditory evoked potentials in patients with chronic renal failure.** Medical Science Monitor, v. 5 n. 2. p. 318-323, 1999.

FUJIOKA M., OKANO H., OGAWA K. **Inflammatory and immune responses in the cochlea: potential therapeutic targets for sensorineural hearing loss.** Frontier in Pharmacology, v. 5, p. 287, 2014.

GAFTER U., SHVILI Y., LEVI J., TALMI Y., ZOHAR Y. **Brainstem Auditory Evoked Responses in Chronic Renal Failure and the Effect of Hemodialysis.** Nephron, v. 53: n.36, p.2-5, 1989.

GARDNER M.J., ALTMAN D.G. **Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing.** British Medical Journal (Clin Res Ed), v. 292, n. 6522, p. 746–750, 1986.

GONDIM L.M.A., BALEN S.A., ZIMMERMANN K.J., PAGNOSSIN D.F., ET AL. **Study of prevalence of impaired hearing and its determinants in the**

city of Itajai, Santa Catarina State, Brazil, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 78, n. 2, 27-34, 2012.

IBGE. **Censo Demográfico 2010** – Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência.

IKEDA K., KUSAKARI J., ARAKAWA E., OHYAMA K., INAMURA N., KAWAMOTO K. **Cochlear potentials of guinea pigs with experimentally induced renal failure**. Acta Otolaryngologica, v. 435, 40–45, 1987.

JAKIC M., MIHALJEVI D., ZIBAR L., JAKI M., KOTROMANOVI Z., ROGULJIH. **Hearing Loss in Hemodialysis Patients**. Collegium Antropologicum, v. 34 n. 1: 165–171, 2010.

JORGENSON M.G. **Changes in aging in the inner ear and the inner ear in diabetes mellitus. Histologic studies**. Acta Otolaryngologica, v.188 [Suppl], p.125–128, 1963.

KUSAKARI J., KOBAYASHI T., ROKUGO M., et al. **The inner ear dysfunction in hemodialysis patients**. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, v.135, n. 4, p. 359–369, 1981.

LIN B.M., CURHAN S. G., WANG M., EAVEY R., STANKOVIC K. M., CURHAN G.C. **Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Hearing Loss**. American Journal of Medicine, v.129, n. 4, p. 416–422, 2016.

LIN C., HSU H.T., LIN Y.S., WENG S.F. **Increased Risk of getting sudden sensorineural hearing loss in patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study**, Laryngoscope, v. 123, n.3, p. 767-773,

2013.

LLOYD L. L.; KAPLAN H. **Audiometric interpretation**: a manual of basic audiometry. University Park Press: Baltimore, p. 16, 1978.

LOPEZ, P.S. **Relação entre toxicidade urêmica, anemia e perda auditiva neurossensorial em indivíduos com doença renal crônica - um estudo prospectivo**. 2014. 75f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

LOPEZ P.S., SILVA D.P.C., MARTIN L.C., MONTOVANI J.C. **Could the type of treatment for chronic Kidney disease affect the auditory system?**, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 80, n. 1, p. 54-59, 2014.

MANSUR H.N., COLUGNATI F.A.B., GRINCENKOV F.R.S., BASTOS M.G., **Frailty and quality of life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease**, Health and Quality of Life Outcomes, 2014.

MEENA R.S.,ASERI Y., SINGH B.K., VERMA P.C. **Hearing Loss in Patients of Chronic Renal Failure: A Study of 100 Cases**, Indian Journal of Otolaryngology Head Neck Surgery, v. 64, n.4, p.356–359, 2012.

MILLS, JH; ADKINS. **Anatomy and Physiology of Hearing**. In Bailey, JB Head and Neck Surgery-Otolaryngology , 1993.

NAPLES J.G. **Calcium-channel blockers as therapeutic agents for acquired sensorineural hearing loss**. Medical Hypotheses, v. 104, p.121-125, 2017.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION K/DOQI **Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification**, American Journal of Kidney Disease, v.2 n.1, S1-266, 2003.

**Normativas emanadas pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia (CFFa)**

Disponível em: < [www.fonoaudiologia.org.br](http://www.fonoaudiologia.org.br)>. Acesso em 12 jan. 2018

OBERG B.P., MCMENAMIN E., LUCAS F.L., MCMONAGLE E., MORROW J., IKIZLER T.A., et al. **Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease**. Kidney Int, 2004.

OHASHI T., KENMOCHI M., KINOSHITA H., OCHI K., KIKUCHI H. **Cochlear function of guinea pigs with experimental chronic renal failure**. Ann Oto Rhinol Laryn 1999.

**Organização Mundial de Saúde – OMS, 2014** Disponível em: < [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/)>. Acesso em 10. abr. 2017.

**Organização Mundial de Saúde – OMS, 2014**. Disponível em: < [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/)>. Acesso em: 20 out. 2018.

PAGANI C., BAZZI C., ARRIGO C., VENTURUNI C., D'AMICO G. **Evoked**

**Potentials (VEPs and BAEPs) in large cohort of short-and long-term haemodialyzed patients.** Nephrol Dial Transpl.1993.

PATHAK S., HATAM L. J., BONAGURA V., VAMBUTAS A. **Innate Immune Recognition of Molds and Homology to the Inner Ear Protein, Cochlin, in Patients with Autoimmune Inner Ear Disease.** JC lin Immunol , 2013.

PEYVANDI A., ROOZBAHANY N.A. **Hearing Loss in Chronic Renal Failure Patient Undergoing Hemodialysis.** Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2013.

PRZEWOŹNY T, GÓJSKA-GRYMAJŁO A, KWARCIANY M, GAŚECKI D, NARKIEWICZ K. **Hypertension and cochlear hearing loss.** Blood Press. . Review. PubMed PMID: 2015.

RIFKIN S.I., DE QUESADA A.M., PICKERING M.J., SHIRES D.L. JR. **Deafness associated with oral furosemide.** Southern medical journal. 1978.

RUBEN R.J. **Redefining survival of the fittest: comunication disorders in the 21st century.** The Laryngoscope 2000.

SEO Y. J., KO S. B., HA T. H., GONG T. H., BONG J. P., PARK D. J., PARK S. Y. **Association of hearing impairment with chronic kidney disease: a cross sectional study of the Korean general population.** BMC Nephrology 2015.

SINDHUSAKE D, MITCHELL P, SMITH W, GOLDING M, NEWALL P, HARTLEY D, RUBIN G. **Validation of self-reported hearing loss**. The Blue Mountains Hearing Study. *International Journal of Epidemiology*. 2001.

SHENA H., ZHANGA B., SHINA J.H., LEIA D., DUA Y., GAOB X., WANG Q., OHLEMILLERA K.K., PICCIRILLOA J., BAO J. **Prophylactic and therapeutic functions of T-type calcium blockers against noise-induced hearing loss**. *Hear Res*. Author manuscript; available in PMC 2008.

SHVILI Y., GAFTER U., ZOHAR Y., TALMI Y.P., LEVI J. **Brainstem auditory evoked responses in rats with experimental chronic renal failure**. *Clinical Science*, v. 76, n. 4, 415–417, 1989.

STATA CORP. **Stata Statistical Software**: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC. 2017.

STENVINKEL P., KETTELER M., JOHNSON R.J., LINDHOLM B., PECOITS-FILHO R., RIELLA M., et al. **IL-10, IL-6, and TNF $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly**. *Kidney Int* , 2005.

STEVENS G., FLAXMAN S., BRUNSKILL E., MASCARENHAS M., MATHERS C. D., FINUCANE M. **Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries**. *European Journal of Public Health*, 2011. Vol. 23, No. 1, 146–152.

TASHIRO K., KOYANAGI I., SAITOH A., SHIMIZU A., SHIKE T., ISHIGURO C., ET AL. **Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic**

**nephropathy.** J Clin Lab Anal 2002.

THODI C., THODIS E., DANIELIDES V., PASADAKIS P., VARGEMEZIS V.,  
**Hearing in renal failure,Nephrology Dialyses Transplantation.** v. 21, n.11,  
p. 3023–30, 2006.

THOMSEN J, BECH P, SZPIRT W. **Otologic symptoms in chronic renal failure. The possible role of aminoglycoside – furosemide interaction.** Arch. Otorhinolaryngol. 1976.

VIANNA H.R., SOARES C.M.B.M., TAVARES M.S., TEIXEIRA M.M., SILVA A.C.S. **Inflamação na doença renal crônica: papel das citocinas.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2011.

WANG Z., WANG X. H. J., LI Y., HU H., HU Y., ZHAO X., ZHAN Y., YUAN J., WEI S., LIANG Y., ZHANG X., GUO H., YANG H., WU T., KONG W., HE M. **Metabolic syndrome is associated with hearing loss among a middle-aged and older Chinese population: a cross-sectional study,** Annals of Medicine, 2018.

WASSERSTEIN R.L., LAZAR N.A. **The ASA's statement on P-values: Context, process, and purpose.** [Last accessed on 2016 Nov 11]; Am Stat. 2016 .

WATSON N., DING B., ZHU X., FRISINA R. D. **Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy.** Ageing research reviews, 2017.

**WHO Global estimates on prevalence of hearing loss. Disponível em:**  
<<http://www.who.int/pbd/deafness/estimates/en/>> Acesso em: 20 out. 2018.

World Health Organization. **Prevention of blindness and deafness (PBD).** Guideline for hearing aids and services for developing countries. Second edition. September, 2004.

**World Health Organization. Prevention of blindness and deafness (PBD).** WHO Ear and Hearing Disorders Survey protocol, 1999.

**World Health Organization.** WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Primary ear and hearing care training resource: Advanced Level. 2006.

**World Health Organization.** WHO Ear and Hearing Disorders Survey. Protocol for a Population-Based Survey of prevalence and Causes of deafness and hearing Impairment and other Ear Diseases. Prevention of Blindness and Deafness (PBD). Geneva: WHO; 1999

YU Y.F, WU W.Y., XIAO G.S., LING H.Y., PAN C. **Protection of the cochlear hair cells in adult C57BL/6J mice by T-type calcium channel blockers.** Experimental and Therapeutic Medicine, 2016



## ANEXO I

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Epidemiologia dos distúrbios auditivos e vestibulares em doentes renais crônicos na atenção secundária: Prevalência e fatores associados

**Pesquisador:** Fernando Antonio Basile Colugnati

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48290715.4.0000.5133

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.224.767

**Apresentação do Projeto:**

A doença renal crônica (DRC) é considerada um agravo de grande importância em saúde pública, principalmente pelo aumento de sua prevalência nas últimas décadas. Estima-se que 10% da população sofra com DRC. Sabe-se que a doença renal crônica cursa com uma série de complicações, dentre elas a perda auditiva e a vertigem, que podem levar a piora na qualidade de vida dos pacientes. Estudos demonstram que a prevalência de perda auditiva sensorioneural e vertigem em pacientes portadores de doença renal crônica é consideravelmente mais alta do que na população geral, com uma variação de 46 a 77% de prevalência entre pacientes com DRC. Em nosso país não há dados epidemiológicos disponíveis sobre essa população. Recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas. O estado inflamatório crônico observado na DRC se associa à elevação dos níveis séricos de proteínas inflamatórias de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), e de uma variedade de mediadores imuno-inflamatórios, tais como citocinas. Aparentemente a orelha interna é capaz de desenvolver

resposta imune que afetaria a acuidade auditiva. Não há na literatura estudos que relacionam as citocinas na doença renal crônica com alterações cocleares e vestibulares. Nosso estudo tem como objetivo estimar a prevalência de perda auditiva e labirintopatias em pacientes com alterações

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



## ANEXO II

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado a participar da pesquisa "Epidemiologia de alterações audiométricas e vestibulares em pacientes com doença renal crônica". Este termo de consentimento explica a pesquisa e você poderá optar por não participar deste estudo. Solicite ao médico ou equipe do estudo que expliquem quaisquer palavras ou fatos que você não compreende.

Depois de compreender o objetivo do estudo e decidir participar, será pedido a você para assinar este documento. Você irá assinar duas vias deste termo de consentimento e receberá uma via assinada e datada para guardar. Além disso, você terá tempo suficiente para fazer perguntas e discutir o estudo com o médico antes de assinar este consentimento.

Você está sendo convidado a participar deste estudo porque você possui Doença Renal Crônica(DRC), e por ser uma doença que pode evoluir com perda de audição e tontura. Nesta pesquisa pretendemos diagnosticar a perda auditiva e as alterações labirínticas de pessoas com o diagnóstico de DRC em acompanhamento no ambulatório de Nefrologia da Fundação IMEPEN, de modo a avaliar a presença de complicações desta doença.

O seu envolvimento neste estudo incluirá a coleta de informações que visam verificar o seu estado de saúde e contará com a realização dos seguintes procedimentos:

- Questionário
- Exame dos ouvidos (otoscopia)
- Coleta de sangue
- Exame da audição (Audiometria)
- Exame da tontura (Vectoeletronistagmografia)

Você será solicitado a responder algumas perguntas sobre sua renda, sua escolaridade, seus agravos de saúde.

A coleta de sangue será feita na. Você poderá sentir desconforto durante a coleta de amostra de sangue. A coleta de sangue no braço pode causar dor, hematoma (manchas roxas), tonturas e, raramente, infecção. No caso de complicações durante os procedimentos relacionados ao estudo, você deve informar imediatamente ao médico/equipe do estudo para poder receber os cuidados médicos adequados sem nenhum custo

A otoscopia (exame dos ouvidos) não é dolorosa e o desconforto é incomum. É um exame em que um aparelho é introduzido no ouvido, iluminando o mesmo e permitindo avaliar presença de cera, corpo estranho, infecção, perfuração. Os riscos esperados são mínimos.

A audiometria tonal limiar (exame da audição) avalia a audição das pessoas. Não é dolorosa e não traz nenhum tipo de risco ao paciente. Este exame depende da cooperação do paciente, ou seja, as respostas dadas determinam se a audição está boa ou prejudicada.

A vectoeletronistagmografia é o teste mais freqüentemente utilizado para avaliar pacientes com tontura. É um exame simples, não invasivo. O exame não é doloroso. Pode ocorrer leve tontura e náuseas com duração de poucos segundos, que logo melhoram.

Não existem procedimentos alternativos mais vantajosos que estes para o paciente que queira saber acerca da sua condição auditiva.

Você receberá, no mesmo dia da realização do exame, uma cópia do exame auditivo. Caso sejam constatadas alterações, você poderá ser encaminhado a um serviço especializado (CAS/HU/UFJF).

Um dos benefícios deste estudo é o diagnóstico da perda auditiva e dos distúrbios do labirinto com a possibilidade de acompanhamento precoce, evitando ou retardando as complicações devido a doença.

Este estudo não trará benefícios financeiros a você. Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo.

É necessário que o seu envolvimento neste estudo seja anotado nos seus registros médicos. A confidencialidade será mantida de acordo com as regulamentações brasileiras aplicáveis. O seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicações sobre o estudo. Os dados registrados durante este estudo poderão ser mantidos em computador ou sob a forma de registro em papel pela equipe de pesquisa. Você tem direito de acesso e, se necessário, correção destes dados. Você pode solicitar isso através do médico do estudo.

Se optar por participar deste estudo, você poderá retirar o seu consentimento de participação do estudo a qualquer momento. Se você retirar o seu consentimento para participar do estudo, o processamento dos dados ou amostras já obtidos continuará a ser válido. No entanto, não serão coletadas novas informações e você também poderá solicitar que não sejam efetuadas novas análises. Você deverá comunicar ao médico do estudo se desejar terminar a

sua participação. Ao término do estudo, você poderá solicitar os seus dados de saúde que foram coletados neste período.

Durante o estudo, o médico ou um membro da equipe dele irá comunicar quaisquer fatos novos importantes que poderão mudar a sua decisão de continuar no estudo.

O médico do estudo poderá parar sua participação no estudo a qualquer momento sem seu consentimento.

O estudo também poderá ser interrompido por motivos de segurança, científicos ou administrativos. Contudo, apenas será interrompido após análise dos motivos da descontinuação pelo comitê de ética que o aprovou, salvo por razões de segurança que neste caso, o estudo pode ser descontinuado antes da análise.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia - NIEPEN e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa "Epidemiologia de alterações audiométricas e vestibulares em pacientes com doença renal crônica", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura da pessoa que aplicou o termo	Data
------	--	------

---

Nome	Assinatura testemunha (se necessário)	Data
------	---------------------------------------	------

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**CEP - Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humano-UFJF**

Campus Universitário da UFJF

Pró-Reitoria de Pesquisa

CEP: 36036-900

Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

**Nome do Pesquisador Responsável: Monik Assis Espíndula Mota**

Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, 1300

CEP: 36.036-330 / Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 3236-9250 / E-mail: monik\_jf@hotmail.com

## ANEXO III

## QUESTIONÁRIO INDIVIDUAL

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Idade:

Data de nascimento:

Contato Fone Fixo:	( )	Celular:	( )
E-mail:			
Seu sexo:	Masculino [ ]	Feminino [ ]	Data de nascimento:
Cor/etnia:	[ ] Branco(a).	[ ] Pardo(a)	[ ] Negro(a).
	[ ] Amarelo(a).	[ ] Indígena	
<b>Qual seu estado civil?</b>			
[ ] Solteiro(a).			
[ ] Casado(a).			
[ ] Separado(a) / divorciado(a) / desquitado(a).			
[ ] Viúvo(a).			
[ ] União estável			
<b>Você desenvolva alguma atividade remunerada?</b>	[ ] Sim.	[ ] Não.	
Qual o vínculo?	[ ] Estágio.	[ ] Emprego fixo.	[ ] Emprego autônomo.
[ ] Aposentado			
<b>Qual seu nível de escolaridade?</b>			
[ ] Da 1ª à 4ª série do Ensino Fundamental (antigo primário)			
[ ] Da 5ª à 8ª série do Ensino Fundamental (antigo ginásio)			
[ ] Ensino Médio (antigo 2º grau)			
[ ] Ensino Superior			
[ ] Especialização			

Não estudou

Não sei

## 2 – EXAME BÁSICO DA ORELHA

<b>EXAME BÁSICO DA ORELHA</b>	<b>S/N</b>	<b>OD</b>	<b>OE</b>
<b>I-Otalgia</b>			
<b>II Pavilhão auricular</b>			
Orelha mal formada			
Orelha normal			
<b>III- Conduto auditivo externo</b>			
1- Inflamação			
2- Cera			
Removida			
3- Corpo estranho			
Removido			
4- Otorreia			
Removida			
5- Fungos			
6- Normal			
7- Não observada			
<b>IV- Tímpano</b>			
1- Perfuração			
2- Rigidez ou Retração			
3- Edemaciado ou hiperemiado			
4- Normal			
5- Não observado			
<b>V- Orelha média</b>			
1. Otorreia			
2. Normal			
3. Não observado			
<b>VI- Outros</b>			
Especifique			
Achados normais			
Não examinado			
<b>VII- Informação adicional</b>			
1- Deve ser respondida por sujeitos relatando surdez ou defic. auditiva			
Desde a infância (0-4)			
Desde a infância (5-14)			
Desde a idade adulta (15- 59)			
Desde a senescência (60+)			
Incerto			
2- Deve ser respondida por todos sujeitos. Algum dos irmãos/irmãs/descendente/pais do sujeito apresenta deficiência auditiva?			
Não			
Sim			
Filho do sujeito			
Pais do sujeito			
Irmão ou Irmã			

Incerto			
---------	--	--	--

### 3. EXAME AUDITIVO

I- Audiometria de Tom Puro Limiar

Calibração: \_/\_/\_\_\_

2- Limiares auditivos- dBNA

	500 Hz	1 KHz	2 KHz	4 KHz	6 KHz
OD VA					
OD VO					
OE VA					
OE VO					

Capacidade auditiva (média tritoneal)	OD	OE
DB		

### 4. PATOLOGIAS DO OUVIDO OU DEFICIÊNCIA AUDITIVA

	S/N	OD	OE
Ouvido normal e audição normal			
I- Patologia do ouvido			
1- Cera			
2- Corpo estranho			
3- Otite externa			
4.0 Otite média			
4.1 Aguda			
4.2 Supurativa Crônica			
4.3 Serosa (com efusão)			
5- Perfuração seca da membrana timpânica			
6- Outros			
II- Doenças infecciosas <b>Meningite</b> <b>Malária</b> <b>Rubéola</b> <b>Tuberculose</b> <b>Sífilis Catapora</b> <b>Pneumonia</b> <b>Sarampo</b> <b>Toxoplasmose</b> <b>Herpes zoster</b>			

<b>Citomegalovirus</b> <b>Febre tifoide</b> <b>Caxumba</b>			
Especifique *			
<p>III- Condições genéticas</p> <p><b>Desordens craniofacial ou esquelético, nanismo, forma das orelhas, nariz em sela.</b></p> <p><b>Alterações na pigmentação da pele, albinismo, sinais na pele (marcas café com leite).</b></p> <p><b>Qualquer desordem ocular, diferente cor das pupilas, cegueira evidente.</b></p> <p><b>Anormalidades cardiovasculares, cianose dos lábios, edema das estruturas periféricas.</b></p> <p><b>Desordens endócrinas, por exemplo, bócio.</b></p> <p><b>Outras condições como Síndrome de Down.</b></p> <p><b>Relação de parentesco próxima entre pais (especificar o grau)</b></p>			
Especifique*			
<p>IV- Condições não infecciosas</p> <p><b>Diabetes tipo 1.</b></p> <p><b>Diabetes tipo 2</b></p> <p><b>Doenças da tireoide, por ex. hipotireoidismo</b></p> <p><b>Doenças da</b></p>			

<p><b>pituitária , por ex. acromegalia.</b>  <b>Exposição a altos ruídos no trabalho por longos períodos de tempo.</b>  <b>Tratamento com medicação ototóxica.</b>  <b>Exposição a agentes químicos perigosos no trabalho como por ex. tiocianeto ou solventes ou viver próximo a fabricas químicas.</b>  <b>Qualquer condição neurológica possivelmente agressiva, por ex. esclerose múltipla, ataxia, Doença de Parkinson.</b>  <b>Presbiacusia.</b></p>			
Especifique*			
V- Causa indeterminada			
1- VI- Co-morbidades*	2- tempo	3- medicação utilizada	
4- Hipertensão arterial	5-	6-	
7- Alcoolismo	8-	9-	
10- Depressão	11-	12-	
13- Fumante	14-	15-	
16- Estágio doença renal cronica	17-	18	
19- Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2	20-	21-	
22- Problemas visuais	23-	24-	
25- Zumbidos/ tinitus	26-	27-	
28-AVE IAM	30-	31-	
29- Outros		32-	

	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
<b>Uso atual de furosemida</b>		

