

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

**LIMIARES AUDITIVOS  
EM ALTAS FREQUÊNCIAS  
EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
DÉBORA TOMAZI MOREIRA CAUMO

Porto Alegre, Brasil, 2016.

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

**LIMIARES AUDITIVOS  
EM ALTAS FREQUÊNCIAS  
EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
DÉBORA TOMAZI MOREIRA CAUMO

**Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**  
**Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Adriane Ribeiro Teixeira**

“A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre”

Porto Alegre, Brasil, 2016.

### CIP - Catalogação na Publicação

Caumo, Débora Tomazi Moreira

Limiares auditivos em altas frequências em  
pacientes com fibrose cística: revisão sistemática /  
Débora Tomazi Moreira Caumo. -- 2016.

75 f.

Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Coorientadora: Adriane Ribeiro Teixeira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Fibrose cística. 2. Audiometria. 3.  
Ototoxicidade. 4. Perda auditiva. I. Barreto, Sérgio  
Saldanha Menna, orient. II. Teixeira, Adriane  
Ribeiro, coorient. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**

**SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO / TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28/03/2016

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Paulo Jose Cauduro Maróstica

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof<sup>a</sup> Dra. Cristina Loureiro Chaves Soldera

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof<sup>a</sup> Dra. Maira Rozenfeld Olchik

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho os meus pais Teodósio e Gelsa Rejane, que sempre me apoiaram e incentivaram na busca do conhecimento, e aos meus irmãos Camila e Daniel Felipe, que estão sempre ao meu lado fazendo parte da luta por meus ideais.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, que me orientou e me conduziu com maestria neste trabalho, proporcionando valiosos aprendizados.

À Profa. Dra. Adriane Ribeiro Teixeira, pela coorientação, disponibilidade e por toda sua colaboração.

À colega e amiga Dra. Liese Loureiro Weigert por todo apoio, sem a qual este trabalho não poderia ter sido realizado.

À colega Ms. Lucia Geyer, que colaborou e me ajudou durante todo o percurso.

Aos meus familiares e amigos, por entenderem as minhas ausências com amor e incentivo.

Aos colegas, professores e funcionários da biblioteca e secretaria e demais serviços do Programa de Pós-Graduação na Saúde da Criança e do Adolescente e da UFRGS, pelas trocas de conhecimentos e pelo convívio engrandecedor no decorrer destes dois anos.

Aos meus pacientes, que me levam aos constantes questionamentos sobre a prática clínica, e assim, à busca das respostas.

## RESUMO

**Introdução:** A audiometria de altas frequências pode contribuir para a detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas. No tratamento dos pacientes com fibrose cística, existem muitos fármacos ototóxicos que são amplamente utilizados. A detecção precoce de alterações auditivas deve permitir que estas sejam identificadas antes que o dano atinja as frequências da fala. A lesão causada pela ototoxicidade é irreversível, trazendo importantes consequências sociais e psicológicas. Nas crianças, a perda auditiva, mesmo restrita às altas frequências, pode afetar o desenvolvimento da linguagem.

**Objetivo:** Investigar a eficácia e a efetividade do monitoramento da audição por meio da audiometria de altas frequências em pacientes pediátricos com fibrose cística.

**Método:** Foram consultadas as bases de dados eletrônicas PubMed, MEDLINE, Web of Science e LILACS, de janeiro a novembro de 2015. Foram selecionados os estudos em que foi realizada audiometria de altas frequências em pacientes com fibrose cística em tratamento com medicamentos ototóxicos, e publicados em português, inglês e espanhol. Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos optou-se pela utilização do Sistema GRADE.

**Resultados** No processo de busca realizado de Janeiro de 2015 à Novembro de 2015 foram encontradas 512 publicações, sendo 250 na PubMed, 118 na MedLine, 142 na Web Of Science e dois na LILACS. Desses, foram selecionados nove artigos.

**Conclusões:** Identificou-se a ocorrência de perda auditiva em altas frequências, em pacientes com fibrose cística sem queixas auditivas. Admite-se que audiometria em altas frequências possa ser um método de diagnóstico precoce a ser recomendado para investigação auditiva de pacientes em risco de ototoxicidade.

**Descritores:** Fibrose cística. Audiometria. Ototoxicidade. Perda Auditiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** High frequency audiometry may contribute to the early detection of hearing loss caused by ototoxic medications. In the treatment of patients with cystic fibrosis, there are many ototoxic drugs that are widely used. Early detection of hearing loss should allow them to be identified before the damage reaches frequencies of speech. The damage caused by ototoxicity is irreversible, bringing important social and psychological consequences. In children, hearing loss, even restricted to high frequencies, can affect language development.

**Objective:** Investigate the efficacy and effectiveness of hearing monitoring by high frequency audiometry in pediatric patients with cystic fibrosis.

**Methods:** Electronic databases were searched PubMed, MEDLINE, Web of Science and LILACS, from January to November 2015 were consulted. We selected only the studies that was carried out high-frequency audiometry in patients with cystic fibrosis and treatment with ototoxic drugs, published in Portuguese, English and Spanish. For the evaluation of the methodological quality of the items we chose to use the GRADE system.

**Results:** In the search process carried out from January to November 2015 were found 512 publications, and 250 of PubMed, MedLine 118, 142 Web of Science and 2 from LILACS. Of these, nine articles were selected.

**Conclusion:** It was identified the occurrence of hearing loss in high frequencies, in cystic fibrosis patients without hearing complaints. It is assumed that high frequency audiometry may be an early diagnostic method to be recommended for hearing investigation of patients at risk for ototoxicity.

**Keywords:** Cystic Fibrosis. Audiometry. Abnormalities, Drug-Induced. Hearing Loss.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### DISSERTAÇÃO

|  |    |
|--|----|
| <b>Quadro:</b> Forças do sistema de Classificação de Recomendações. .... | 35 |
| <b>Figura 1</b> Labirinto ósseo. ....                                    | 20 |
| <b>Figura 2.</b> Fluxograma da Revisão Sistemática.....                  | 38 |

### ARTIGO ORIGINAL

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos.....   | 64 |
| <b>Figura 2.</b> Resultados do estudo de Al-Malky (2015), mostrando as média de limiares dos pacientes de alta exposição e controles.....   | 65 |
| <b>Figura 3.</b> Resultados da pesquisa de Mulheran <i>et al.</i> (2001) com a concentração de queda de limiares nas frequências altas tanto no grupo controle quanto no grupo de estudo..... | 66 |
| <b>Quadro 1.</b> Principais características dos estudos.....  | 67 |
| <b>Quadro 2.</b> GRADE System para qualidade da evidência.....  | 74 |
| <b>Quadro 3.</b> Via de administração dos antibióticos AGs observada nos estudos.....   | 75 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAF - audiometria de altas frequências

ACCP - American College of Chest Physicians

AG – aminoglicosídeos

ASHA- American Speech and Hearing Association

ATL - audiometria tonal liminar

Bireme - originalmente Biblioteca Regional de Medicina, hoje Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde.

CCE - células ciliadas externas

CCI - células ciliadas internas

CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

dB – decibel

dB HL – decibel hearing level

dB NA – decibel nível de audição

dB NPS – decibel nível de pressão sonora

dB SPL – decibel sound pressure level

DeCS - descritores em ciências da saúde

DPN - diferença de potencial nasal

ECR - ensaio clínico randomizado

EOA – emissões otoacústicas

EOAPD – emissões otoacústicas por produto de distorção

EOAT – emissões otoacústicas transientes

FC - fibrose cística

GC – grupo controle

GE – grupo de estudo

GRADE - grades of recommendation, assessment, development, and evaluation

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Hz – Hertz

ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement

IPRF - índice percentual de reconhecimento de fala

kHz – quilo-hertz

MAE - meato acústico externo

MeSH - medical subjects headings

OMS - Organização Mundial de Saúde

PDN - potencial diferencial nasal

RS - revisão sistemática

SRT – speech reception threshold

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                                 | 14 |
| <b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....                              | 17 |
| <b>3. OBJETIVO</b> .....                                   | 18 |
| <b>4. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....                      | 19 |
| <b>4.1 Anatomofisiologia da audição</b> .....              | 19 |
| <b>4.1.1 Orelha Interna</b> .....                          | 19 |
| <b>Figura 1. Labirinto ósseo</b> .....                     | 20 |
| <b>4.1.2 Fisiologia da audição</b> .....                   | 21 |
| <b>4.1.3 Vias auditivas ( aferentes e eferentes)</b> ..... | 22 |
| <b>4.2 Ototoxicidade</b> .....                             | 23 |
| <b>4.3 Avaliação auditiva</b> .....                        | 25 |
| <b>4.3.1 Audiometria tonal liminar</b> .....               | 26 |
| <b>4.3.2 Audiometria de altas frequências</b> .....        | 26 |
| <b>4.4 Fibrose cística</b> .....                           | 28 |
| <b>4.4.1 Definição</b> .....                               | 28 |
| <b>4.4.2 Epidemiologia</b> .....                           | 28 |
| <b>4.4.3 Diagnóstico</b> .....                             | 29 |
| <b>4.4.4 Prognóstico</b> .....                             |    |
| <b>4.4.5 Tratamento</b> .....                              | 30 |

|   |    |
|---|----|
| 4.5 Revisão sistemática.....  | 31 |
| 4.5.1 Qualidade e níveis de evidência.....                                | 32 |
| 4.5.2 Aplicando o Sistema GRADE.....                                      | 34 |
| <b>Quadro 1:</b> Forças do sistema de Classificação de Recomendações..... | 35 |
| <b>5. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....  | 36 |
| 5.1 Delineamento.....   | 36 |
| 5.2 Critérios de Inclusão.....  | 36 |
| 5.3 Critérios de Exclusão.....  | 36 |
| 5.4 Busca dos estudos.....  | 37 |
| 5.5 Seleção dos estudos.....  | 37 |
| 5.6 Avaliação crítica dos estudos.....                                    | 37 |
| <b>Figura 2.</b> Fluxograma da Revisão Sistemática.....                   | 38 |
| 5.7 Apresentando os resultados .....                                      | 38 |
| 5.8 Considerações éticas.....   | 38 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 39 |
| <b>ARTIGO ORIGINAL</b> .....  | 47 |
| <b>APÊNDICE I</b> - Protocolo para busca e seleção dos estudos.           |    |

## 1 INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC), também chamada de Mucoviscidose, é causada por mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31). Este gene realiza a codificação da proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR), que funciona como um canal de cloro, realizando e regulando o transporte de íons através da membrana celular (DALCIN, 2009).

Nos indivíduos com FC há falha na secreção de cloro, no epitélio respiratório, o que acarreta uma absorção excessiva de sódio, resultando em maior influxo de água para as células e, portanto, aumentando a viscosidade do muco. O muco torna-se cerca de 30 a 60 vezes mais espesso que o normal. Não afeta de forma direta o batimento mucociliar, porém o mesmo torna-se ineficaz no clearance de substância tão viscosa, gerando estase, que predispõe a obstrução dos óstios e aumento de colonização bacteriana (CARVALHO, 2008; McSHANE *et. al.*, 2004). Isto pode ocasionar infecções pulmonares recorrentes, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinosinusites, polipose nasossinusal, má absorção gastrointestinal secundária à insuficiência pancreática, íleo meconial, prolapso retal e infertilidade por obstrução dos ductos deferentes (CARVALHO, 2008).

A incidência da FC varia de acordo com a etnia, sendo mais comum na raça branca. Por ser uma doença autossômica recessiva, quando cada um dos progenitores tem o gene para a FC, a probabilidade de nascimento de um filho com a doença é de 25%. De acordo com as etnias, a incidência da FC pode variar de 1/2.000 a 1/5.000 caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados unidos e no Canadá, 1/15.000 negros americanos, e 1/40.000 na Finlândia (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002, TEMKATE, 1977).

No Brasil, a incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivo (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002). A prevalência da mutação no gene CFTR ( $\Delta F508$ ,) na população infantil dos pacientes com FC nascidas em Porto Alegre é de 60%, estimando-se uma incidência de 10 casos por ano na cidade (MARÓSTICA *et. al.*, 1995).

O diagnóstico da FC é essencialmente clínico, embora a triagem neonatal tenha permitido diagnosticar casos mesmo antes do início dos sintomas. O diagnóstico pode ser

realizado pelo achado de duas mutações no gene FC, dois resultados alterados do teste do suor, ou pela presença de ao menos um dos seguintes sintomas: doença pulmonar obstrutiva supurativa ou sinusal crônica, insuficiência pancreática exócrina crônica ou histórico familiar de FC (CARVALHO, 2008; RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002).

No tratamento dos pacientes com FC, existem muitos fármacos ototóxicos que são amplamente utilizados, podendo causar perda de audição. Dentre estes estão os aminoglicosídeos (AGs), que podem ser classificados como mais vestibulotóxicos (afetam o sistema vestibular) ou como mais cocleotóxicos (afetam a cóclea). Sendo assim, é recomendável o controle da audição desses pacientes na busca da detecção precoce de sinais, mesmo assintomáticos, de deterioração e lesão do sistema auditivo (MULRENNAN, 2009).

As drogas ototóxicas têm a capacidade de danificar diretamente o órgão de Corti, degenerando primeiro as células ciliadas externas, com início nas espiras da base da cóclea e se propagando em direção ao seu ápice. A degeneração celular pode se estender às células ciliadas internas, com início no ápice da cóclea se a exposição ao agente ototóxico persistir (MITRE, 2003).

A ototoxicidade tem assumido um papel importante, especialmente em crianças mais jovens, visto que geralmente é considerada irreversível e há um sério prejuízo futuro (SILVA *et al.*, 2007). Exames audiométricos que avaliam as altas frequências são especialmente utilizados com propósito de detectar perdas auditivas neurosensoriais relacionadas com a ototoxicidade (PILTCHER; TEIXEIRA; OLIVEIRA, 2003).

A audiometria em altas frequências (AAF) é mencionada na literatura internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas e muitos investigadores têm declarado que o monitoramento é fundamental para evitar que ocorra um processo de degeneração na espira basal da cóclea. (CORREA; MARTIN, 2001; GROH *et al.*, 2006; JACOB *et al.*, 2006; MULHERAN *et al.*, 2001, WEIGERT, 2013).

A AAF é considerada um exame subjetivo da audição, realizado em cabine acústica, com fones especialmente calibrados para emitir sons agudos de 8000 a 16000 Hz (CORREA; MARTIN, 2001). Este exame contribui para a melhor compreensão da lesão coclear em

frequências mais agudas, o que não se obtém com a audiometria convencional, cuja faixa de frequência compreende somente até 8000 Hz.

O monitoramento da audição deve permitir que a lesão seja identificada antes que o dano atinja as frequências da fala, e conseqüentemente prejudique a sua compreensão. De acordo com estudos prévios, está bem definido que as alterações auditivas provocadas por drogas ototóxicas iniciam na base da cóclea, atingindo primariamente as frequências mais agudas (REIS; TSCHIEDEL; BROTO, 2006).

A AAF parece identificar danos auditivos assintomáticos nos pacientes com FC, podendo contribuir para a detecção precoce de perdas auditivas (KLAGENBERG *et al.*, 2011; WEIGERT, 2013). O monitoramento auditivo é especialmente importante na população pediátrica, pois mesmo perdas auditivas limitadas às altas frequências podem prejudicar o desenvolvimento da linguagem.

Buscar evidências científicas nesse contexto torna-se necessário uma vez que esses pacientes têm comumente acesso a audiometria convencional, mas poderiam se beneficiar ainda mais com a avaliação auditiva em frequências mais agudas.

## 2 JUSTIFICATIVA

A ototoxicidade pode levar à perda auditiva de forma irreversível, podendo trazer sérios prejuízos especialmente em crianças, mostrando-se útil o monitoramento auditivo dos pacientes em tratamento por fibrose cística.

Exames audiométricos que avaliam altas frequências podem contribuir para detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas, tendo em vista que essas alterações auditivas iniciam na base da cóclea, atingindo primariamente as frequências mais agudas.

A AAF passou a ser instrumento de muitas pesquisas na área audiológica nas últimas décadas em busca de determinantes sobre sua aplicabilidade e de um consenso sobre sua efetividade em casos específicos.

Por meio da revisão sistemática de estudos já realizados é possível evidenciar a efetividade de monitoramento da audição através da AAF, em pacientes pediátricos com fibrose cística, que estão em tratamento com medicamentos ototóxicos.

### **3 OBJETIVOS**

Investigar a eficácia e a efetividade do monitoramento da audição através da audiometria de altas frequências em pacientes com fibrose cística através de revisão sistemática.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 ANATOMOFISIOLOGIA DA AUDIÇÃO

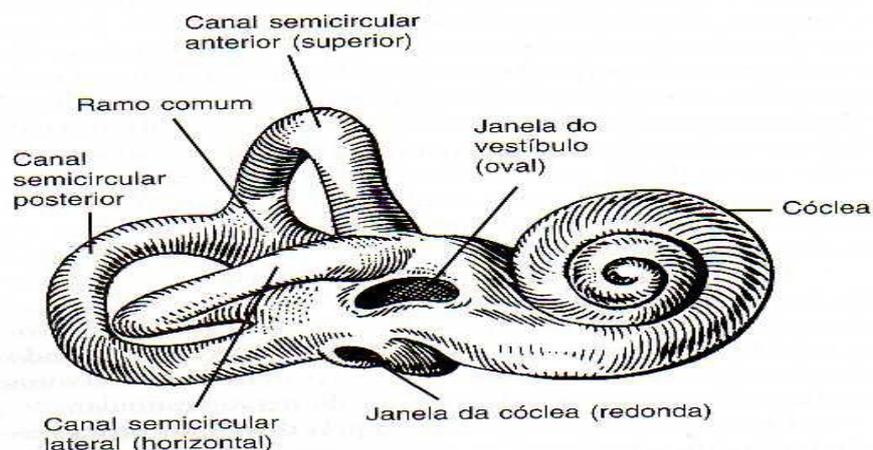
A anatomofisiologia da audição está descrita com foco nas estruturas da orelha interna que estão diretamente envolvidas na ototoxicidade.

#### 4.1.1 Orelha Interna

Está localizada na parte petrosa do osso temporal. Uma parte é formada pelo labirinto ósseo, uma capsula ótica circundante e uma série de cavidades escavadas na substância óssea, preenchida por Perilinf, um líquido rico em sódio. Também constitui a orelha interna o labirinto membranoso, preenchido por Endolinf, líquido com alta concentração de potássio, e baixa concentração de sódio (BONALDI, 2013).

A cóclea (do grego *kokhlia*, que significa caracol) constitui a parte anterior da orelha interna e é a principal responsável pela função auditiva. Sua estrutura é formada por três tubos enrolados em espiral em torno de um osso chamado columela ou modíolo. Sua base é mais larga e possui as janelas oval e redonda. Os três tubos estão dispostos paralelamente e são de cima para baixo: a escala vestibular (ou rampa vestibular), que se limita com a orelha média pela janela oval; a escala média ou canal coclear, que possui o órgão de Corti; e a escala timpânica (ou rampa timpânica), que se limita com a orelha média pela janela redonda (BONALDI, 2013; OLIVEIRA, 2006).

Medindo de 32 mm a 35 mm de comprimento, a cóclea é um canal espiral ósseo enrolado sobre um eixo central ósseo em forma de rosca chamado modíolo. A largura da lâmina espiral óssea diminui à medida que vai subindo em direção à cúpula. No ápice da cóclea está o helicotrema, pequeno orifício que liga a rampa timpânica à rampa vestibular. Essa divisão se completa com o ducto coclear membranoso ou rampa média (ZEMLIN, 2000). A **Figura 1** ilustra o labirinto ósseo.



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

O labirinto membranoso é um sistema de vesículas e ductos totalmente contido no labirinto ósseo, preenchido por endolinfa. Suas principais partes são: ducto coclear, utrículo, sáculo, os três ductos semicirculares e suas ampolas, e o saco e ducto endolinfáticos. A membrana vestibular ou de Reissner separa o ducto coclear da rampa vestibular. A membrana basilar é o assoalho do ducto coclear e relaciona-se com a rampa timpânica (CALDAS NETO, 2005). A membrana basilar, em sua base, é estreita e rígida, alargando-se em direção ao ápice. Entre as membranas basilar e vestibular está o ligamento espiral que abriga a estria vascular, a qual é muito vascularizada e tem atividades metabólicas, estando envolvida na produção da endolinfa (BONALDI *et al.*, 2003).

A membrana basilar abriga o órgão de Corti, estrutura receptora auditiva, formada basicamente por células de sustentação e células ciliadas. Sua função é transformar ondas sonoras em impulsos nervosos. Cobrindo o órgão de Corti está a membrana tectória, uma estrutura gelatinosa com minúsculas fibrilas, aonde fixam-se os cílios das células ciliadas externas (CCE) (BONALDI, 2013; CALDAS NETO, 2005).

As células ciliadas internas (CCI) estão dispostas em uma única fileira mais central e são em torno de 3.500. Cada célula possui em torno de 40 estereocílios. São banhadas somente por endolinfa. Seu potencial elétrico em repouso é de -40 mV. Essas células são consideradas transdutores sensoriais que recebem e transformam a mensagem sonora em elétrica para ser enviada pelas vias nervosas aos centros auditivos do lobo temporal. No ápice de sua superfície estão os canais catiônicos, que se abrem com a vibração da membrana basilar quando os cílios

são inclinados e tocam a membrana tectória. Com a abertura desses canais catiônicos, ocorre a despolarização da célula, que ocasiona a formação de potenciais elétricos e a ativação da região sináptica (OLIVEIRA, 2006).

As CCE estão dispostas em três fileiras mais periféricas, são em torno de 12.000, e seus cílios encostam-se em uma massa gelatinosa que é a membrana tectória (CALDAS NETO, 2005; ZEMLIN, 2000). As CCE não têm capacidade de atuar como receptores cocleares, não codificam a mensagem sonora. Possuem contrações rápidas e lentas que exercem uma função de amplificação, permitindo o aumento de até 50 dBNA da intensidade de um estímulo sonoro ao provocar o aumento da vibração da membrana basilar e, conseqüentemente, o aumento da estimulação das células ciliadas internas (BONALDI *et al.*, 2003; MOMENSOHN-SANTOS *et al.*, 2011).

#### **4.1.2 Fisiologia da audição**

Inicialmente a onda sonora é captada pelo pavilhão auricular e conduzida à membrana timpânica pelo meato acústico externo. Através da vibração da membrana timpânica e da cadeia ossicular a cóclea recebe a transmissão sonora por meio da via aérea, ou pela via óssea através da vibração direta dos ossos do crânio (BONALDI, 2013).

Quando a onda sonora, captada pelo pavilhão auditivo, atinge a membrana timpânica, esta vibra na frequência em que foi estimulada. A vibração da membrana timpânica provoca movimentação da cadeia ossicular. Esta vibração sobre o martelo faz vibrar também a bigorna, que impulsiona a platina do estribo para dentro e para fora da janela oval. A movimentação do estribo transmite a vibração pela perilinfa, que se move em direção às escalas timpânica e média e provoca movimentação do ducto coclear e das membranas vestibular e basilar (CALDAS NETO, 2005; MOMENSOHN-SANTOS *et al.*, 2011).

O deslocamento da perilinfa, causado pelo movimento em forma de ondas, atinge sua amplitude máxima no local da membrana basilar correspondente a frequência do estímulo sonoro recebido. A base da membrana basilar é mais estreita e rígida e por isso vibra mais intensamente quando estimulada por sons de frequência mais alta. E seu ápice, por ser mais largo e flácido, apresenta maior vibração mediante sons de frequência mais baixa. Estas

diferenças de pontos de ressonância ao longo da membrana basilar são responsáveis pela discriminação de frequências, de forma pouco acurada (MUNHOZ *et al.*, 2003; OGHALAI, 2004).

Esta vibração provoca o deslocamento das CCE e, conseqüentemente, a abertura dos canais de potássio, que promovem o aparecimento dos potenciais microfônicos cocleares, provocando contrações rápidas das CCE. Este tipo de contração ocasiona a amplificação da vibração de uma área delimitada da membrana basilar e faz com que os cílios mais longos das células ciliadas internas entrem em contato com a membrana tectória e inclinem-se, sendo então estimulados. A estimulação dos cílios despolariza as CCI e forma potenciais receptores em função da entrada de potássio pelos canais iônicos dos cílios. Neste momento são liberados neurotransmissores e a mensagem sonora é codificada em impulsos elétricos, sendo então enviada ao sistema nervoso central pelo nervo acústico. A estimulação seletiva das CCI, que por suas inervações próprias enviam informações detalhadas ao sistema nervoso central é a base do sistema de discriminação frequencial mais acurado (BONALDI, 2013; OLIVEIRA, 2006).

#### **4.1.3 Vias auditivas (aferentes e eferentes)**

Há dois tipos de fibras nervosas que compõem o nervo auditivo: as aferentes e as eferentes. As fibras aferentes levam as informações originadas nos órgãos periféricos, no caso o órgão de Corti, até o tronco cerebral e cérebro. As fibras eferentes trazem informações originadas nos centros neurais até os órgãos periféricos (OLIVEIRA, 2006).

Os neurônios do sistema aferente são ganglionares do tipo I, sendo o glutamato o transmissor sináptico que transmite a mensagem sonora para o córtex auditivo. O sistema eferente lateral é constituído pelas fibras eferentes que se relacionam com as CCI. A maior parte das fibras do nervo auditivo associa-se às CCI, sendo que cerca de 95% das fibras aferentes realizam sinapses com estas células. Este sistema ipsilateral é supostamente relacionado à função de inibição diante de sons intensos (BONALDI 2013; MUNHOZ *et al.*, 2003).

As CCE recebem poucas fibras do nervo coclear. Os neurônios são do tipo II e realizam sinapses que não respondem a estímulos sonoros. Supõe-se que este sistema capta informações sobre a contração das CCE, a fim de regular as contrações rápidas destas células e como alerta

diante de sons intensos. Existe também um sistema de fibras eferentes para as CCE que supostamente regula a contração lenta destas células (BONALDI *et al.*, 2003).

As fibras aferentes advindas do órgão de Corti chegam ao núcleo coclear ventral e dorsal, onde realizam sinapses. Do núcleo coclear ventral, partem fibras para o complexo olivar dos dois lados, onde outra sinapse ocorre. As fibras que partem do complexo olivar ascendem, algumas no mesmo lado e outras cruzam, ligando-se aos núcleos do lemnisco lateral. Do núcleo coclear dorsal as fibras dirigem-se para o lado oposto e realizam sinapse no núcleo do lemnisco lateral. Do lemnisco lateral partem fibras em direção ao colículo inferior. Deste, as fibras se dirigem ao corpo geniculado medial e então ao córtex auditivo (MUNHOZ *et al.*, 2003).

## 4.2 OTOTOXICIDADE

A ototoxicidade é definida como uma lesão da orelha interna causada por agentes químicos, que podem danificar o sistema auditivo e/ou vestibular (MITRE, 2003; RYBAK; RAMKUMAR, 2007). O principal mecanismo envolvido no prejuízo às células ciliadas na ototoxicidade está relacionado aos radicais livres de oxigênio. Acredita-se que estes causam estresse oxidativo e iniciam o processo de apoptose celular (ROLAND, 2004).

Na alteração auditiva decorrente da ototoxicidade, as CCE são as primeiras a serem atingidas, seguidas das CCI. A estria vascular também pode ser atingida após um longo período de exposição a agentes ototóxicos (FORGE; SCHACHT, 2000).

A degeneração das CCE tem início na base da cóclea, acometendo primariamente as altas frequências, podendo posteriormente comprometer as médias e baixas frequências (FORGE; SCHACHT, 2000; JACOB *et al.*, 2006; OLIVEIRA; BERNAL, 2003; ZHENG *et al.*, 2001; MITRE, 2003).

A perda auditiva pode manifestar-se como uni ou bilateral, de grau leve a severo e ser temporária ou permanente (AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION, 1994).

As drogas ototóxicas mais comumente utilizadas são os antibióticos aminoglicosídeos (AG), quimioterápicos com complexos de platina (cisplatina e carboplatina), diuréticos de alça, antibióticos macrolídeos e antimalariais (RYBAK; RAMKUMAR, 2007).

Os AGs surgiram na década de 40 para o tratamento da tuberculose e foi o primeiro tipo

de medicamento que chamou a atenção para o problema da ototoxicidade. Em países desenvolvidos houve grande redução do uso de AG, porém essas drogas ainda são muito utilizadas em países menos desenvolvidos em função de seu baixo custo e amplo espectro antimicrobiano (AUDO; WARCHOL, 2012; GUTHRIE, 2008; HARRIS; PEER; FAGAN, 2012).

A incidência de perda auditiva após o uso de AG varia de 0 a 63%. Esta ampla variação pode ser atribuída a diversos fatores como: idade, exposição prévia ou concomitante a outros medicamentos, diferenças no regime de administração da droga e predisposição genética, além das diferentes formas de avaliação e critérios de ototoxicidade (FRYMARK *et al.*, 2010).

Os fatores de risco para ototoxicidade mais comumente citados são idade, níveis séricos da droga, perda auditiva neurossensorial prévia, insuficiência renal, uso concomitante de outro agente ototóxico, exposição a ruído e tempo de uso do medicamento maior do que dez dias (JACOB *et al.*, 2006).

A predisposição genética é um fator de risco bem documentado. Já foram relatadas duas mutações que predispõem seus portadores a ototoxicidade por AG. Uma destas mutações, A1555G, está associada à perda auditiva não síndrômica e perda auditiva induzida por AG (GUAN *et al.*, 2000; GURTLER *et al.*, 2005).

Dentre os AG, a neomicina é considerada a substância mais tóxica, seguida da gentamicina, kanamicina e tobramicina. A amicacina e netilmicina são consideradas menos tóxicas (FORGE; SCHACHT, 2000). A amicacina, neomicina e dihidroestreptomicina tendem a ser mais cocleotóxicas, enquanto a estreptomicina atinge mais o epitélio sensorial vestibular (RYBAK; RAMKUMAR, 2007; SELIMOGLU; KALKANDELEN; ERDOGAN, 2003).

A nefrotoxicidade também é comumente causada pelos AG. Ao contrário da ototoxicidade, a nefrotoxicidade geralmente é reversível, sendo a função renal recuperada após o término do uso do medicamento. Apesar de a nefrotoxicidade e a ototoxicidade serem bastante comuns no tratamento com AG, muitos estudos revelaram não haver relação estatisticamente significativa entre estas duas afecções (GUTHRIE, 2008).

Os sintomas da cocleotoxicidade podem estar presentes tão logo o medicamento seja utilizado ou após dias ou meses de tratamento assim como podem surgir após a interrupção do uso do agente ototóxico (FORGE; SCHACHT, 2000). Estudos farmacocinéticos indicam que os

AG são facilmente absorvidos pela orelha interna e podem permanecer nesta estrutura por bastante tempo após sua eliminação da circulação (FRYMARK *et al.*, 2010; ROLAND, 2004).

Os indivíduos que recebem múltiplos cursos de AG, principalmente em um curto período de tempo, como os portadores de FC, possuem alto risco de desenvolver perda auditiva neurossensorial (AL MALKY *et al.*, 2011; CHENG *et al.*, 2009).

A azitromicina, um antibiótico macrolídeo, também é muito utilizado na fibrose cística para combater infecções. A maioria dos estudos encontrados na literatura relata perda auditiva temporária causada pela azitromicina (EQUI *et al.*, 2002). Apesar da aparente reversibilidade da perda auditiva, é prudente monitorar a audição de pacientes que recebem azitromicina a longo prazo e em alta dosagem (LO; KOTABE; MITSUNAGA, 1999).

### 4.3 AVALIAÇÃO AUDITIVA

Os procedimentos padrões no processo de diagnóstico audiológico incluem a inspeção do meato acústico externo (MAE) para verificar se não há impedimentos para a realização da avaliação audiológica e entrevista ou anamnese. A seguir, são realizados testes de acordo com a faixa etária do indivíduo, como a Imitanciometria, a Audiometria Tonal Liminar (ATL) ou Audiometria de Reforço Visual e logaudiometria, ou seja: Limiar de Reconhecimento de Fala (SRT – *Speech Reception Threshold*) e IPRF - Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2009).

A perda auditiva causada por agentes ototóxicos ocorre mais especificadamente em frequências acima de 3000Hz, as quais estão localizadas na base da cóclea, e pode ser irreversível (LOPES, 2013; SILVA *et al.* 2007). O monitoramento auditivo permite a detecção precoce da perda auditiva sendo seu objetivo avaliar a ocorrência da lesão antes que esta comprometa a faixa de frequências correspondente à fala, com conseqüente prejuízo à comunicação. Assim possibilita-se a intervenção audiológica precoce antes da progressão das alterações auditivas (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2009; KONRAD-MARTIN *et al.*, 2005; LOPES, 2013). O monitoramento auditivo é especialmente importante na população pediátrica, pois mesmo perdas auditivas limitadas às altas frequências podem prejudicar o desenvolvimento da linguagem (DAVIS *et al.*, 1986).

Dentre os exames audiométricos a ATL é um exame que possibilita determinar o limiar da audição nas frequências de 250 a 8000 Hz. Com a Audiometria de Altas Frequências (AAF) avalia-se a audição em frequências acima de 8000 Hz, sendo possível detectar precocemente as alterações auditivas. Por isto a AAF tem sido empregada no monitoramento da ototoxicidade, uma vez que na avaliação convencional um número limitado de frequências é avaliado (BESS; HUMES, 2008; LOPES, 2013).

#### **4.3.1 Audiometria tonal liminar (ATL)**

A ATL é considerada padrão ouro para avaliação da audição. O exame tem por objetivo determinar o limiar auditivo (intensidade mínima audível) para tons puros nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz por via aérea e nas frequências de 500, 1.000, 2.000, 3.000 e 4.000 Hz por via óssea. É considerado um exame subjetivo, pois depende da resposta do paciente. O teste é realizado com fones, em uma cabine acústica (FRAZZA *et al.*, 2003; LOPES, 2013).

Através deste teste é possível definir a presença de perda auditiva e caracterizá-la quanto ao tipo e ao grau. As informações dos limiares auditivos de cada frequência e cada orelha são registradas em um gráfico denominado audiograma (LOPES, 2013).

A ATL é um elemento importante no monitoramento auditivo. Porém, por avaliar somente até a frequência de 8.000 Hz, sua sensibilidade para a detecção precoce de alterações auditivas é pequena. Por este motivo, a AAF vem sendo cada vez mais utilizada para monitorar a audição de pacientes expostos a medicamentos potencialmente ototóxicos (AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY, 2009; FORGE; SCHACHT, 2000; JACOB *et al.*, 2006).

#### **4.3.2 Audiometria de altas frequências (AAF)**

Este procedimento avalia as frequências acima de 8000Hz. A AAF possibilita a investigação dos limiares tonais aéreos na faixa de 9.000 até 20.000 Hz, dependendo do equipamento. É um importante exame para a detecção precoce de perdas auditivas causadas por

lesões na base da cóclea, pois permite a detecção da perda auditiva antes que a mesma atinja a faixa de frequência convencionalmente avaliada, de 250 a 8.000 Hz (LOPES, 2013). AAF é realizada em cabine acústica, com fones especialmente calibrados para emitir sons agudos de 8000 a 16000 Hz (CORREA; MARTIN, 2001).

Quanto à avaliação complementar visando o diagnóstico das perdas auditivas, Kotzias (2004) em sua tese sugere que sujeitos com perda auditiva neurossensorial de grau severo e profundo, bilateral, pré-lingual, com presença de respostas para tons de alta frequência, têm melhor qualidade de fala quando comparados aos sujeitos com ausência de respostas nas AAF. Mets *et al.* (2001) revelou que as altas frequências são importantes para a discriminação dos sons consonantais e o reconhecimento de fala, e que pessoas com perda auditiva nessas frequências teriam dificuldade em destacar o sinal do ruído, apresentando alteração de compreensão em ambientes ruidosos. Uma vez que as altas frequências são importantes na compreensão da fala, a utilização da AAF contribuiria com informações para a análise do processamento auditivo central.

A AAF passou a ser instrumento de muitas pesquisas na área audiológica nas últimas décadas e vem sendo aplicada principalmente na monitoração de pacientes expostos a agentes ototóxicos, ruído e em casos de insuficiência renal crônica (KLAGENBERG *et al.*, 2011; LOPES, 2013).

Já foram realizados muitos estudos em populações audiológicamente normais a fim de obter o padrão de normalidade para as altas frequências, mas ainda não existe um consenso. Ocorrem diferenças na calibração dos equipamentos utilizados (dBNPS/ dBNA), nas metodologias empregadas, nos resultados encontrados e na sua interpretação, de acordo com a população estudada (FEGHALI; BERNSTEIN, 1991; JACOB *et al.*, 2005; SAHYEB; COSTA; ALVARENGA, 2003; SILVA; FEITOSA *et al.*, 2006; KLAGENBERG *et al.*, 2011).

Beahan *et al.* (2012), em estudo com 125 crianças para avaliar a confiabilidade da AAF relacionada aos critérios de ototoxicidade e concluíram que os limiares são confiáveis em crianças a partir dos 7 anos de idade. Nos grupos com crianças de 7 a 13 anos, houve baixa taxa de falso-positivo em relação aos critérios de ototoxicidade da ASHA (American Speech and Hearing Association, 1994) e variabilidade normal dos limiares no reteste.

## 4.4 FIBROSE CÍSTICA (FC)

### 4.4.1 Definição

A FC é uma doença genética autossômica recessiva mais comum entre caucasianos. Afeta as glândulas exócrinas que ao produzir secreções anormalmente viscosas ocasionam uma série de manifestações, principalmente respiratórias e digestivas como: infecções pulmonares recorrentes, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinossinusites, polipose nasossinusal, má absorção gastrointestinal secundária à insuficiência pancreática, íleo meconial, prolapso retal e infertilidade por obstrução dos ductos deferentes. (CARVALHO, 2008; LUBAMBA *et al.*, 2012).

A FC é causada por mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31). Este gene realiza a codificação da proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR), que funciona como um canal de cloro, realizando e regulando o transporte de íons através da membrana celular (DALCIN, 2009).

O mau funcionamento ou a ausência de atividade da CFTR provoca redução na excreção de cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e, secundariamente, de água. Ocorre então a desidratação das secreções mucosas e aumento de sua viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos e conseqüente inflamação e fibrose (KNOWLES *et al.*, 1986; PROESMANS *et al.*, 2008; WILSCHANSKI *et al.*, 1995).

A FC é potencialmente fatal se não for devidamente tratada, sendo a doença pulmonar a principal causa de morbidade e mortalidade. Existe grande variabilidade tanto na frequência quanto na gravidade das manifestações clínicas (DALCIN, 2009).

### 4.4.2 Epidemiologia

A incidência da FC varia de acordo com a etnia, sendo mais comum na raça branca. Por ser uma doença autossômica recessiva, quando cada um dos progenitores tem o gene para a FC,

a probabilidade de nascimento de um filho com a doença é de 25% (RIBEIRO, 2002). É igualmente comum em meninos e meninas. (DALCIN, 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência da FC é um em cada 2600 nascimentos no Reino Unido, um em cada 2835 nos Estados Unidos e um em cada 6902 no Brasil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

No Brasil, a incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivos (RIBEIRO, 2002). O Rio Grande do Sul possui um caso para cada 1587 nascidos vivos (RASKIN, 2001).

A prevalência da mutação no gene CFTR ( $\Delta F508$ ) na população infantil dos pacientes com FC nascidas em Porto Alegre é de 60%, estimando-se uma incidência de 10 casos por ano na cidade (MARÓSTICA *et al.*, 1995).

#### **4.4.3 Diagnóstico**

Os critérios de diagnóstico podem variar, podendo haver dilemas clínicos. Para a grande maioria dos pacientes com FC, o diagnóstico é sugerido pela presença de um ou mais sinais clínicos característicos, uma história de FC em um irmão ou irmã, ou um resultado de teste laboratorial positivo confirmando a disfunção CFTR. Esta disfunção é geralmente identificada por duas concentrações de cloreto de suor elevadas ou identificação de duas mutações no gene da FC. Para os pacientes nos quais a concentração de cloro no suor é normal ou limítrofe e nos quais mutações de dois genes FC não são identificados, pode ser usado como evidência de disfunção da CFTR o exame da diferença de potencial nasal (DPN). O julgamento clínico continuará a ser essencial para pacientes que têm sintomas “atípicos” ou típicos, mas que não têm provas conclusivas de disfunção CFTR. Tais pacientes necessitam de acompanhamento clínico juntamente com a reavaliação laboratorial (ROSENSTEIN; CUTTING, 1998).

O teste do suor é considerado padrão ouro para evidenciar a disfunção da CFTR no diagnóstico da FC, também evidenciado pela DPN aumentada ou pela identificação de duas mutações em genes relacionados à FC (DALCIN, 2009; FIRMIDA; LOPES, 2011; HURT;

BILTON, 2012). Sintomas clássicos de FC, exames laboratoriais indicativos de insuficiência pancreática ou cultura positiva de patógenos comumente encontrados na FC (especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*) devem ser considerados fortes indicativos da doença (FARRELL *et al.*, 2008).

#### **4.4.4 Prognóstico**

A sobrevida depende do diagnóstico precoce e do início de um programa terapêutico. Atualmente, dados do registro norte-americano mostram que a idade mediana de sobrevida para os indivíduos com FC é de 36,5 anos e que 43% das pessoas com FC têm mais de 18 anos (STRAUSBAUGH; DAVIS, 2007).

A expectativa de vida dos portadores de FC aumentou significativamente desde a descoberta da doença em 1938. Em 1986 a média da expectativa de vida dos portadores de FC nos Estados Unidos era de 27 anos e aumentou para 36,8 anos de idade em 2011 (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2011). No Reino Unido a expectativa de vida alcançou 41,5 anos de idade em 2010. No Brasil, a sobrevida de 80 a 90% dos pacientes ultrapassa os 20 anos de idade, e aumenta à medida que o diagnóstico se torna mais precoce (CABELLO *et al.*, 2003).

#### **4.4.5 Tratamento**

O entendimento sobre a ligação entre a disfunção da CFTR e a FC está proporcionando o desenvolvimento de estratégias de modificação da doença que podem ser classificadas em agentes que atacam a mutação (terapia gênica), e em abordagens terapêuticas que tratam o defeito da proteína associada (moduladores da CFTR) (DERICHS, 2013).

Enquanto a terapia gênica e os agentes farmacológicos que corrigem o defeito da CFTR não são disponibilizados para a população, o tratamento visa prevenir a progressão da doença (BILTON, 2008). O uso dos antibióticos é direcionado sob a forma de demanda (para tratar exacerbações agudas), profilática (para prevenir colonização e infecção) e manutenção (uso

prolongado para tratar sintomas discretos). Devido à frequente colonização por bactérias, os antibióticos AGs são amplamente utilizados (RIBEIRO *et al.*, 2002).

#### 4.5 REVISÃO SISTEMÁTICA

Entende-se como revisão sistemática (RS) uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema. Esse tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada (PAOLUCCI, 2007).

Trata-se de um estudo retrospectivo secundário usado para responder a uma questão de pesquisa, a partir de estudos primários originais, com protocolo revisado por pares. Com intuito de suprir a necessidade do princípio de *medicina embasada em evidência*, a RS rege a atual prática da assistência à saúde, inundada com a explosão da produção científica, a partir da segunda metade do século XX (GUYATT *et al.*, 2000).

A RS é considerada uma estratégia que resume e integra as evidências relacionadas à uma intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, análise crítica e síntese das informações. Seu resultado é instrumental no que se refere à definição de diretrizes (*guidelines*) que oferecem aos profissionais de saúde a melhor prática assistencial em um tópico particular (AKOBENG, 2005).

A qualidade da RS depende da qualidade metodológica de seu protocolo, e essencialmente, da qualidade metodológica dos artigos selecionados. Desse modo, artigos de vários delineamentos, desde que originais, podem ser selecionados e avaliados com o rigor científico que consiste no delineamento próprio da RS. Ademais, os artigos podem ser classificados, hierarquicamente, pela força das evidências em termos de efetividade, adequação e factibilidade, sendo considerados excelentes, bons, razoáveis/regulares ou pobres (EVANS, 2003).

A RS é frequentemente acompanhada de metanálise que, por definição, consiste em revisões da literatura em que resultados de estudos independentes são combinados e reanalisados estatisticamente, de modo que produzam resultado unificado da intervenção estudada. Revisões

sistemáticas de ensaio clínico randomizado, com ou sem metanálises, ocupam posição de destaque na hierarquia da literatura científica (AKOBENG, 2005).

A elaboração da RS compreende várias etapas em nível de excelência, dentre elas: definição de uma questão de pesquisa (refletida no estabelecimento dos objetivos que correspondam à pergunta central da pesquisa); estratégias de busca (incluindo palavras-chave e descritores adequados em bases de dados abrangentes); avaliação seletiva e criteriosa da qualidade metodológica dos artigos recolhidos, feita por, pelo menos, dois revisores independentes entre si; critérios de inclusão e de exclusão pertinentes; análise e resumo crítico dos artigos selecionados e síntese das informações disponíveis para conclusão isenta e clara (AKOBENG, 2005; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Os descritores, organizados em estruturas hierárquicas, facilitam a pesquisa e a posterior recuperação dos artigos, sendo definidos nas bibliotecas e serviços de busca. Para que uma palavra-chave se torne um descritor, esta deverá ser submetida a um controle padronizado de sinônimos, significado e importância na estrutura de um determinado assunto. O DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) foi criado em 1986 pela Bireme (originalmente Biblioteca Regional de Medicina, hoje Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde), a partir do MeSH (*Medical Subjects Headings*) da *U.S. National Library of Medicine* (BRANDAU; MONTEIRO; BRAILE, 2005; PELLIZZON, 2004).

Contudo, uma RS precisa satisfazer as seguintes questões: abordagem de uma questão claramente focada; inclusão do tipo certo de estudos; identificação de todos os estudos relevantes por parte dos revisores; avaliação da qualidade do material selecionado pelos revisores; enumeração dos principais achados; precisão dos resultados; conciliação dos resultados; consideração a todas as resultantes importantes e verificação das evidências contidas na revisão como passíveis ou não de mudar a prática ou a política assistencial destinadas à população local (AKOBENG, 2005).

#### **4.5.1 QUALIDADE E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA**

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos optou-se pela utilização do **Sistema GRADE** (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*

*Working Group*). Trata-se de um sistema de qualificação da evidência científica, claro e explícito, que leva em consideração o delineamento do estudo, sua execução, consistência e direção linear no julgamento da qualidade da evidência para cada resultado/consequência importante. ATKINS *et al.*, 2004; GUYATT *et al.*, 2008).

Pelo sistema GRADE, a qualidade das evidências é classificada segundo os níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Algumas organizações, combinam as categorias baixa e muito baixa. O sistema GRADE é, na atualidade, extensamente empregado: *World Health Organization, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, UpToDate, Cochrane Collaboration* estão entre as mais de 25 organizações que adotaram o sistema. *O Institute for Clinical Systems Improvement* adota uma classificação similar (GUYATT *et al.*, 2008).

Desde 1986 o Colégio Americano de Médicos do Tórax (*American College of Chest Physicians/ ACCP*) realiza uma periódica conferência de consenso sobre terapia antitrombótica, a cada 3-5 anos publicada no periódico *Chest*. Desde a 7ª conferência, em 2004, a classificação GRADE – que teve a participação de muitos de seus membros – é usada, com pequenas adaptações. Na 9ª edição, em 2012, a adaptação do sistema GRADE consistiu apenas na qualidade do corpo de evidências: alta (A), moderada(B) ou baixa (C) (GUYATT *et al.*, 2012).

Foram também designados critérios para os graus de evidências e fatores que podem reduzir ou aumentar a graduação inicial das mesmas: ensaios randomizados começam com grau alto de evidência; estudos observacionais saem com grau baixo e qualquer outra origem da evidência já é inicialmente considerada de grau muito baixo. Como redutores do grau da evidência estão: limitações graves do estudo, inconsistência de resultados, falta de linearidade (evidências indiretas), imprecisão e vieses da publicação. Fatores que podem aumentar a qualidade da evidência: ampla magnitude do efeito/evidência forte de associação com evidências diretas em estudos observacionais, vieses razoáveis reduziram o efeito demonstrável e gradiente dose-resposta (ATKINS *et al.*, 2004).

O sistema GRADE fornece uma definição para a qualidade das evidências ao disponibilizá-las para recomendações. A qualidade da evidência sustenta a recomendação em uma diretriz. A diretriz julga sobre a qualidade das referências relativas a um contexto específico, em que estão sendo usadas as evidências. Considerando que a RS não deveria fazer recomendações diretas, ela requer uma definição diferente, isto é, para a RS a qualidade da

evidência reflete a extensão da confiança para uma estimativa correta de efeito (GUYATT *et al.*, 2008).

#### 4.5.2 Aplicando o sistema GRADE

Deve-se enfatizar que as evidências que constituem as RS não são indicadas diretamente como recomendações, mas se constituem em instrumentos que suportam as recomendações finais das diretrizes.

Pelo sistema GRADE, a qualidade das evidências é classificada segundo os níveis alta, moderada e baixa (GUYATT, 2012):

**Alta (A):** Consistente, com evidência em ensaios controlados randomizados (ou metanálises), sem limitações importantes ou com evidências excepcionalmente fortes de estudos observacionais.

**Moderadas (B):** Evidência de ensaios controlados randomizados com limitações importantes (resultados inconsistentes, falhas metodológicas, imprecisão, resultados indiretos).

**Baixa ou muito baixa (C):** Evidência de pelo menos um resultado importante de estudos observacionais, série de casos ou estudos controlados randomizados com falhas graves ou evidência indireta.

O instituto para aperfeiçoamento de sistemas clínicos (*Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*) elaborou um sistema de classificação de evidências, inspirado e articulado com o sistema GRADE – ICSI GRADE System:<sup>1</sup>

# **Alta** - sem limitações graves: **Classe A** - ensaio controlado randomizado

# **Baixa**: **Classe B** - (observacional) estudo de coorte;

---

<sup>1</sup> Dupras D, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. [http:// bit.ly/VTE0113](http://bit.ly/VTE0113). Update January 2013.

**Classe C** - (observacional) ensaios não randomizados com controles, simultâneos ou históricos; estudos caso- controle; estudos descritivos populacionais; estudo de sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico.

Abaixo uma síntese das classes de recomendações e níveis de evidências de suporte:

**Quadro 1:** Forças do sistema de Classificação de Recomendações

| <b>Classes de Recomendações e Nível de evidência de suporte</b> | <b>Benefício vs Risco e Carga</b>   | <b>Implicações</b>  |
|---|---|---|
| <b>1 A</b>  | Benefícios suplantam claramente riscos e carga da doença ou vice-versa                          | Aplica-se a maioria dos pacientes<br>Pesquisa adicional improvável de modificar nossa confiança na estimativa de efeitos  |
| <b>1 B</b>  | Benefícios suplantam claramente riscos e carga ou vice-versa                                    | Aplica-se a maioria dos pacientes<br>Pesquisa adicional de qualidade alta pode bem ter impacto modificador  |
| <b>1 C</b>  | Benefícios suplantam claramente riscos e carga ou vice-versa                                    | Aplica-se a maioria dos pacientes.<br>Pesquisa adicional de qualidade alta é provável ter impacto modificador   |
|   |   |   |
| <b>2 A</b>  | Benefícios estreitamente equilibrados com riscos e carga  | A melhor ação pode diferir conforme circunstâncias. Pesquisa adicional é muito improvável ter impacto modificador   |
| <b>2 B</b>  | Benefícios estreitamente equilibrados com riscos e carga  | A melhor ação pode diferir conforme circunstâncias. Pesquisa de qualidade alta pode bem ter impacto modificador   |
| <b>2C</b>   | Incerteza na estimativa de que benefícios, riscos e carga possam ser estreitamente equilibrados | Alternativas podem ser igualmente razoáveis. Pesquisa de qualidade alta pode bem ter impacto modificador na estimativa de efeitos e podem bem mudar estimativa. |

**Recomendações:** 1 = FORTE; 2 = FRACA

**Evidências:** A=alta; B=moderada; C=baixa ou muito baixa (GUYATT, 2012) - texto adaptado.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Delineamento

Revisão sistemática: trata-se de um estudo retrospectivo secundário usado para responder a uma questão de pesquisa, a partir de estudos primários originais, com protocolo revisado por pares.

### 5.2 Critérios de Inclusão

- Estudos que apresentem título, tema e/ou palavra-chave condizente com a proposta deste estudo realizados com crianças e adolescentes com fibrose cística;
- No estudo deve estar descrito informações sobre a medicação ototóxica, fármacos utilizados no tratamento, modo de administração (via intravenosa ou inalatória) e tempo de uso.
- Dentre as intervenções deve estar incluída a audiometria de altas frequências, que é a mensuração do desfecho de interesse (audição em altas frequências).
- Foram incluídos os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso controle, estudos descritivos, experimentais de caso único ou séries de casos, estudos quase experimentais; opiniões de *experts* e relatos de caso.
- Idiomas dos artigos: em português, espanhol e inglês.

### 5.3 Critérios de Exclusão

- Publicações duplicadas.
- Publicações cujos textos completos estejam indisponíveis.
- Estudos que não excluam doenças primárias da audição.

#### 5.4 Busca dos estudos

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, *Web of Science* e LILACS. Não houve restrição quanto ao ano de publicação.

Foram utilizados os seguintes descritores provenientes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Audiometria (*Audiometry*), Perda Auditiva (*Hearing Loss*), Fibrose Cística (*Cystic Fibrosis*), Aminoglicosídeos (*Aminoglycosides*) e Anormalidades Induzidas por Medicamentos (*Abnormalities, Drug-Induced*).

Também foram pesquisadas as palavras-chaves: ototoxicidade e audiometria de altas frequências. A combinação dos termos foi feita conforme o Protocolo para busca e seleção dos estudos (APÊNDICE A).

#### 5.5 Seleção dos estudos

Durante a seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e dos resumos (*abstracts*) identificados na busca inicial foi feita por dois pesquisadores, de forma independente, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos previamente no protocolo de pesquisa.

Quando o título e o resumo não eram esclarecedores, o artigo era revisado na íntegra, para não correr o risco de deixar estudos importantes fora da revisão sistemática.

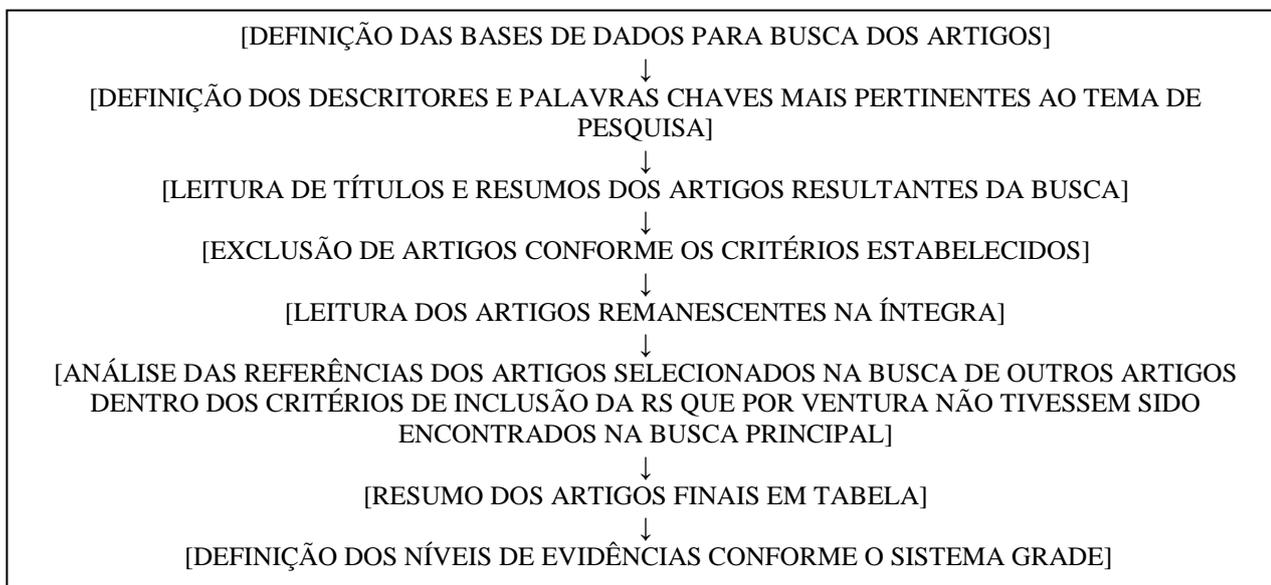
As discordâncias foram resolvidas por consenso (JADAD *apud* SAMPAIO; MANCINI, 2000).

#### 5.6 Avaliação crítica dos estudos

Na avaliação crítica todos os estudos selecionados foram avaliados com rigor metodológico, com o propósito de averiguar se os métodos e resultados das pesquisas são suficientemente válidos para serem considerados. Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos optou-se pela utilização do Sistema GRADE. Este sistema fornece, além de critérios para os graus de evidências, uma definição para a qualidade das evidências. Este sistema

procurou ser claro e explícito, levando em consideração o delineamento do estudo, sua execução, consistência e direção linear e direta no julgamento da qualidade da evidência para cada resultado/consequência importante.

Abaixo um fluxograma para melhor esclarecimento da metodologia (**figura 2**):



**Figura 2:** Fluxograma da Revisão Sistemática

## 5.7 Apresentando os resultados

Os resultados estão apresentados no artigo num fluxograma que detalha a seleção dos estudos (**figura 1 do artigo**) e através de quadros, onde serão destacadas as características principais dos artigos selecionados (**quadro 2 do artigo**), e classificação de qualidade da evidência (**quadro 3 do artigo**).

## 5.8 Considerações éticas

O presente trabalho foi aprovado sob o número 077856/2015 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Arch Dis Child**, v. 90, n. 8, p. 845-8, 2005.

AL-MALKY, G. *et al.* Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. **Int J Audiol**, v. 50, n. 2, p. 112-22, 2011.

AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY [Internet]. **Position Statement and clinical practice guidelines**; Oct. 2009. Disponível em: <<http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/documents/otomonpositionguideline.pdf>>. Acesso em: 20 Nov. 2015.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION [Internet]. **Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy**; 1994. Disponível em: <<http://www.asha.org/policy/GL1994-00003.htm>> Acesso em: 20 Nov. 2015.

ATKINS, D. *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 328, n. 7454, p. 1490, 2004.

AUDO, I.; WARCHOL M. E. Retinal e cochlear toxicity drugs: new insights into mechanisms and detection. **Curr Opin Neurol**, v. 25, n. 1, p. 76-85, 2012. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-80342011000100020&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-80342011000100020&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 13 Dez. 2015.

BEAHAN, N. *et al.* High-frequency pure-tone audiometry in children: a test-retest reliability study relative ototoxic criteria. **Ear Hear**, v. 33, n. 1, p. 104-11, 2012.

BESS, Fred. H.; HUMES, Larry E. Audiologic measurement. *In* \_\_\_\_\_. **Audiology: the fundamentals**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 101-154.

BILTON, D. Cystic fibrosis. **Medicine**, v. 36, n. 5, p. 273-8 2008.

BONALDI, L. V.; DE ANGELIS, M. A.; SMITH, R. L. Anatomia funcional do sistema vestibulococlear. *In*: FROTA, S. **Fundamentos em fonoaudiologia audiológica**. Rio de

Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 1-17.

BONALDI, L. V. Sistema auditivo periférico. *In*: BEVILACQUA, M. C.; MARTINEZ, M. A. N.; BALEN, S. A.; PUPO, A. C.; REIS, A. C. M. B.; FROTA, S. **Tratado de audiologia**. São Paulo: Santos; 2013. p. 3-15.

BRANDAU, R.; MONTEIRO, R.; BRAILE, D. M. Importância do uso correto dos descritores nos artigos científicos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 20, p. 8-9, 2005.

CABELLO, G. M. K.; *et al.* Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação DF508. **J Bras Patol Med Lab**, v. 39, n. 1, p. 15-20, 2003.

CALDAS NETO, S. Anatomofisiologia da orelha. *In*: MENEZES, P.L.; CALDAS NETO, S.; MOTTA, M. A. **Biofísica da audição**. São Paulo: Lovise; 2005. p. 87-104.

CARVALHO, C. P.; *et al.* Manifestações otorrinolaringológicas da fibrose cística: Revisão de literatura. **Arq Int Otorrinolaringol**, v. 12, n. 4, p. 552-8, 2008.

CHENG, A. G. *et al.* Sensorineural hearing loss in patients with cystic fibrosis. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 141, p. 86-90, 2009.

CORREA POMBO, B.; MARTIN, C. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. **An Otorrinolaringol Ibero Am** v. 28, n. 2, p. 175-84, 2001.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. PATIENT REGISTRY 2011. Annual Report to the Center Directors. Bethesda, MD: **Cystic Fibrosis Foundation**, 2011. Disponível em: <http://www.cff.org/UploadedFiles/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/2010-Patient-Registry-Report.pdf>. Acesso em 13 Dez. 2015.

DALCIN, P. T. R. Fibrose Cística. *In*: MENNA-BARRETO, S. S. **Pneumologia no consultório**. Porto Alegre: Artmed, 2009; p. 279-91.

DAVIS, J. M. *et al.* Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. **J Speech Hear Disord**, v. 51, p.53-62, 1986.

DERICHS, N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. **Eur Respir Rev**, v. 22, n. 127, p. 58-65, 2013.

EQUI, A *et al.* Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled crossover trial. **Lancet**, v. 360, p.978-84, 2002.

EVANS, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. **J Clin Nurs**, v. 12, n. 1, p. 77-84, 2003.

FARRELL, P. M. *et al.* Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. **J Pediatr**, v. 153, n. 2, p. 4-14, 2008.

FEGHALI, J. G.; BERNSTEIN, R. S. A new approach to serial monitoring of ultrahigh frequency hearing. **Laryngoscope**. v. 102, n. 8, p. 825-9, 1991.

FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, p. 12-22, 2011.

FORGE, A.; SCHACHT, J. Aminoglycoside antibiotics. **Audiol Neurootol**. v. 5, p. 3-22, 2000.

FRAZZA, M. M. *et al.* Imitanciometria. *In:* MUNHOZ, M. S. L.; CAOVILO, H. H.; SILVA, M. L. G.; GANANÇA, M. M. **Audiologia clínica**. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 85-101

FRYMARK, T. *et al.* Evidence-based systemic review: drug-induced hearing loss: gentamicin. **Rockville: American Speech-Language-Hearing Association**; 2010. Disponível em: <<http://www.asha.org/uploadedFiles/EBSRAMinoglycosides.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2015.

GROH, D. *et al.* Changes in otoacoustic emissions and high-frequency hearing thresholds in children and adolescents. **Hearing Research** v. 212, n. 1-2, p. 90-8, 2006.

GUAN, M. X.; FISCHER-GHODSIAN, N.; ATTARDI, G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. **Hum Mol Genet**. v. 9, p. 1787-93, 2000.

GURTLER, N. *et al.* Audiologic testing and molecular analysis of 12S rRNA in patients receiving aminoglycosides. **Laryngoscope**. v. 115, p. 640-4, 2005.

GUTHRIE, O. W. Aminoglycoside induced ototoxicity. **Toxicology**. v. 249, p. 91-6, 2008.

GUYATT, G. H. et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. **Jama**, v. 284, n. 10, p. 1290-6, 2000.

\_\_\_\_\_. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 Suppl, p. 53s-70s, 2012.

\_\_\_\_\_. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924-6, 2008.

HARRIS T, PEER S, FAGAN J. J. Audiological monitoring for ototoxic tuberculosis, human immunodeficiency virus and cancer therapies in a developing world setting. J Laryngol Otol. v. 126, p. 548-51, 2012.

HURT, K.; BILTON, D. Cystic fibrosis. **Medicine**, v. 40, n. 5, p. 273-6, 2012.

JACOB, L. C. B. *et al.* Auditory monitoring in ototoxicity. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 6, p. 836-44, 2006.

JACOB, L. C. B. *et al.* . Avaliação audiológica em indivíduos com neoplasias expostos a agentes quimioterápicos. **Fono Atual**. v. 8, n. 31, p. 12-15, 2005.

JADAD, A. R. *et al.* BMJ. 2000;320:537-40. *In:* SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev Bra Fisioter**, v.11, n. 1, p. 83-89, 2007.

KLAGENBERG K. F. *et al.* Audiometria de altas frequências no diagnóstico complementar em audiologia: uma revisão da literatura nacional. **Rev. soc. bras. fonoaudiol.** v. 16, n. 1, p. 109-114, 2011.

KNOWLES M. R. *et al.* Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. **Clin Chest Med**, v. 7, p. 285-97, 1986.

KONRAD-MARTIN D. *et al.* Audiological management of patients receiving aminoglycoside antibiotics. **The Volta Rev**, v. 105, n. 3, p. 229-50, 2005.

KOTZIAS, Syriaco Atherino. **Influência na fala das altas frequências em portadores de hipoacusia neurossensorial severa e profunda bilateral pré-lingual**. 62 folhas. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

LO, S. E.; KOTABE, S.; MITSUNAGA, L. Azithromycin-induced hearing loss. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 56, p. 380-3, 1999.

LOPES, A. C. Audiometria Tonal Liminar. *In*: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S. **Tratado de audiologia**. São Paulo: Santos; 2013. p. 63-80.

LUBAMBA B, *et al.* Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. **Clin Biochem**, v. 45, p. 1132-44, 2012.

MARÓSTICA, P. J. C. *et al.* Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. **Revista AMRIGS**, v. 39, n. 3, p. 205-7, 1995.

MCSHANE D. *et al.* Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. **Eur Respir J**, v.24, n. 1, p. 95-100, 2004.

METS, J. T. *et al.* High frequency (10-18 kHz) hearing thresholds: reliability, and effects of age and occupational noise exposure. **Occup Med** v. 51, n 8, p. 245-58.

MITRE, E. I. Ototoxicidade. *In*: \_\_\_\_\_. **Conhecimentos essenciais para atender bem a inter-relação otorrinolaringologia e fonoaudiologia**. São José dos Campos: Pulso; 2003: p.65-68.

MOMENSOHN-SANTOS T. *et al.* Anatomia e Fisiologia do Órgão da Audição e do Equilíbrio. *In*: MOMENSOHN-SANTOS T.; RUSSO, I. C. P. **Prática da audiologia clínica**. 8<sup>a</sup> ed. São Paulo: Cortez Editora; 2011. p. 11-44.

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

MULRENNAN A. S. *et al.* Aminoglycoside ototoxicity susceptibility in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 64, n. 3, p. 271-2, 2009.

MUNHOZ, M. S. L. *et al.* Neuroanatomofisiologia da audição. In: \_\_\_\_\_. **Audiologia clínica**. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 19-43.

OGHALAI J. S. The cochlear amplifier: augmentation of the travelling wave within the inner ear. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 12, n. 5, p.431-8, 2004.

OLIVEIRA, J. A. A.; BERNAL, T. M. O. Ototoxicidade de Aminoglicídeos e Otoproteção. In: CAMPOS, C. A. H.; COSTA, H. O. O. São Paulo: **Tratado de Otorrinolaringologia** Vol. II; Editora Roca; 2003. p.148-167.

OLIVEIRA, J. A. A. Fisiologia clínica da audição. In: COSTA, S.S.; CRUZ, O. L. M.; OLIVEIRA, J. A. **Otorrinolaringologia – Princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 71-87.

PAOLUCCI, EL DIB R. Como praticar a medicina baseada em evidências. **J Vasc Bras**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007.

PELLIZZON, R. D. F. Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 19, p. 153-163, 2004.

PILTCHER, O. B.; TEIXEIRA, V. N.; OLIVEIRA, M. W. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 67, n. 9, p. 939-41, 2003.

PROESMANS, M.; VERMEULEN, F.; DE BOECK K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. **Eur J Pediatr**, v. 167, p. 839-49, 2008.

RASKIN, Salmo. **Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras**. Tese (doutorado). Genética. Universidade Federal do Paraná; 2001.

REIS, H. G.; TSCHIEDEL, B.; BROTO, J. P. Limiares audiométricos de altas frequências em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v.16, n. 1, p. 16-22, 2006.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. A. G. O.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. **J Pediatr**, v. 78, n. 2, p. 171-86, 2002.

ROLAND, P. S. New developments in our understanding of ototoxicity. **Ear Nose Throat J.**, v. 83, p. 15-6, 2004.

ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. **J Pediatr.**, v132, n. 4, p. 589-95, 1998.

RYBAK, L. P.; RAMKUMAR V. Ototoxicity. **Kidney International.**, v. 72, p. 931-5, 2007.

SAHYEB, D. R.; COSTA FILHO, O. A.; ALVARENGA, K. F. Audimetria de alta frequência: estudo com indivíduos audiológicamente normais. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 69, n. 1, p. 93-9, 2003.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, p. 83-89, 2007.

SELIMOGLU, E.; KALKANDELEN, S.; ERDOGAN, F. Comparative vestibulotoxicity of different aminoglycosides in the guinea pigs. **Yonsei Med J.**, v. 44, p. 517-22, 2003.

SILVA, M. R. D. O. et. al. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 73, n. 5, p. 608-14, 2007.

SILVA, I. M. C.; FEITOSA, M. A. G. Audiometria de alta frequência em adultos jovens mais velhos quando a audiometria convencional é normal. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 72, n. 5, p. 665-72, 2006.

STRAUSBAUGH, S. D.; DAVIS, P. B. Cystic Fibrosis: A review of epidemiology and pathobiology. **Clin Chest Med**, v. 28, p. 279-88, 2007.

TEMKATE, L. P. Cystic fibrosis in the Netherlands. **Int. J. Epidemiol.** v. 6, p. 23-34, 1977.

WEIGERT, L. L. *et al.* Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. **Rev Brasília Med.**, v. 50, n. 1, p. 6-15, 2013.

WILSCHANSKI, M. *et al.* Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene-mutations. **J Pediatr.**, v. 127, n. 5, p. 705-10, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. **Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS; 2004.**

ZEMPLIN, W. R. **Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia.** 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2000: p. 432-529.

ZHENG, Y. *et al.* Aminoglycoside ototoxicity. **Otol Neurotol.**, v. 22, n. 2, p. 266-8, 2001.

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

## **ARTIGO ORIGINAL**

## ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

**Limiares auditivos em altas frequências em pacientes com fibrose cística:  
revisão sistemática.**

**Hearing thresholds at higher frequencies in patients with cystic fibrosis:  
systematic review.**

Caumo, D. T. M.<sup>1</sup>; Geyer L. B. <sup>2</sup>; Teixeira, A.R.<sup>3</sup>; Menna Barreto, S. S. <sup>4</sup>

### Créditos:

1. Fonoaudióloga, mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente – FAMED/UFRGS;
2. Fonoaudióloga, do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA.
3. Fonoaudióloga, Professora Adjunto no Departamento de Saúde e Comunicação Humana, Instituto de Psicologia, UFRGS.
4. Médico, Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Endereço do autor responsável: [deboratmc@hotmail.com](mailto:deboratmc@hotmail.com)

Endereço postal: Rua Dr. Otávio Santos, 258/803, Porto Alegre/ RS, Brasil.

CEP: 91210-001

Telefone: (51) 85394609, (51) 34077863

## RESUMO

**Introdução:** A audiometria de altas frequências pode contribuir para a detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas. No tratamento dos pacientes com fibrose cística, existem muitos fármacos ototóxicos que são amplamente utilizados. A detecção precoce de alterações auditivas deve permitir que estas sejam identificadas antes que o dano atinja as frequências da fala. A lesão causada pela ototoxicidade é irreversível, trazendo importantes consequências sociais e psicológicas. Nas crianças, a perda auditiva, mesmo restrita às altas frequências, pode afetar o desenvolvimento da linguagem.

**Objetivo:** Investigar a eficácia e a efetividade do monitoramento da audição por meio da audiometria de altas frequências em pacientes pediátricos com fibrose cística.

**Método:** Foram consultadas as bases de dados eletrônicas PubMed, MEDLINE, Web of Science e LILACS, de janeiro à novembro de 2015. Foram selecionados os estudos em que foi realizada audiometria de altas frequências em pacientes com fibrose cística em tratamento com medicamentos ototóxicos, e publicados em português, inglês e espanhol. Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos optou-se pela utilização do Sistema GRADE.

**Resultados** No processo de busca realizado de Janeiro de 2015 à Novembro de 2015 foram encontradas 512 publicações, sendo 250 na PubMed, 118 na MedLine, 142 na Web Of Science e dois na LILACS. Desses, foram selecionados nove artigos.

**Conclusões:** Identificou-se a ocorrência de perda auditiva em altas frequências, em pacientes com fibrose cística sem queixas auditivas. Admite-se que audiometria em altas frequências possa ser um método de diagnóstico precoce a ser recomendado para investigação auditiva de pacientes em risco de ototoxicidade.

**Descritores:** Fibrose cística. Audiometria. Ototoxicidade. Perda Auditiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** High frequency audiometry may contribute to the early detection of hearing loss caused by ototoxic medications. In the treatment of patients with cystic fibrosis, there are many ototoxic drugs that are widely used. Early detection of hearing loss should allow them to be identified before the damage reaches frequencies of speech. The damage caused by ototoxicity is irreversible, bringing important social and psychological consequences. In children, hearing loss, even restricted to high frequencies, can affect language development.

**Objective:** Investigate the efficacy and effectiveness of hearing monitoring by high frequency audiometry in pediatric patients with cystic fibrosis.

**Methods:** Electronic databases were searched PubMed, MEDLINE, Web of Science and LILACS, from January to November 2015 were consulted. We selected only the studies that was carried out high-frequency audiometry in patients with cystic fibrosis and treatment with ototoxic drugs, published in Portuguese, English and Spanish. For the evaluation of the methodological quality of the items we chose to use the GRADE system.

**Results:** In the search process carried out from January to November 2015 were found 512 publications, and 250 of PubMed, MedLine 118, 142 Web of Science and 2 from LILACS. Of these, nine articles were selected.

**Conclusion:** It was identified the occurrence of hearing loss in high frequencies, in cystic fibrosis patients without hearing complaints. It is assumed that high frequency audiometry may be an early diagnostic method to be recommended for hearing investigation of patients at risk for ototoxicity.

**Keywords:** Cystic Fibrosis. Audiometry. Abnormalities, Drug-Induced. Hearing Loss.

## INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC), também chamada de Mucoviscidose, é causada por mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31). Este gene realiza a codificação da proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR) que funciona como um canal de cloro, realizando e regulando o transporte de íons através da membrana celular<sup>1</sup>.

No epitélio respiratório há falha na secreção de cloro, o que acarreta uma absorção excessiva de sódio, resultando em maior influxo de água para as células e, portanto, aumentando a viscosidade do muco. O muco torna-se cerca de 30 a 60 vezes mais espesso que o normal. Não afeta de forma direta o batimento mucociliar, porém o mesmo torna-se ineficaz no clearance de substância tão viscosa, gerando estase, que predispõe a obstrução dos óstios e aumento de colonização bacteriana<sup>2,3</sup>.

A incidência da FC varia de acordo com a etnia, sendo mais comum na raça branca. Por ser uma doença autossômica recessiva, quando cada um dos progenitores tem o gene para a FC, a probabilidade de nascimento de um filho com a doença com a doença é de 25%. De acordo com as etnias, a incidência da FC pode variar de 1/2.000 a 1/5.000 caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, 1/15.000 negros americanos, e 1/40.000 na Finlândia<sup>4,5</sup>.

No Brasil, a incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivos<sup>4</sup>. A prevalência da mutação no gene CFTR ( $\Delta F508$ ) na população infantil dos pacientes com FC nascidas em Porto Alegre é de 60%, estimando-se uma incidência de 10 casos por ano na cidade<sup>6</sup>.

O diagnóstico da FC é essencialmente clínico, embora a triagem neonatal tenha permitido diagnosticar casos mesmo antes do início dos sintomas. O diagnóstico pode ser realizado pelo achado de duas mutações no gene FC, dois resultados alterados do teste do suor, ou pela presença de ao menos um dos seguintes sintomas: doença pulmonar obstrutiva/supurativa ou sinusal crônica, insuficiência pancreática exócrina crônica ou histórico familiar de FC<sup>2,4</sup>. Para os pacientes nos quais a concentração de cloro no suor é normal ou limítrofe e nos quais mutações de dois genes FC não são identificados, pode ser usado como

evidência de disfunção da CFTR o exame da diferença de potencial nasal (DPN). O julgamento clínico continuará a ser essencial para pacientes que têm sintomas "atípicos" ou típicos, mas que não têm provas conclusivas de disfunção CFTR<sup>7</sup>.

No tratamento dos pacientes com FC, existem muitos fármacos ototóxicos que são amplamente utilizados, dentre eles os aminoglicosídeos (AGs), podendo causar perda de audição. Alguns AGs são classificados como mais vestibulotóxicos (afetam o sistema vestibular) outros como mais cocleotóxicos (afetam a cóclea). Sendo assim, é recomendável o controle da audição desses pacientes na busca da detecção precoce de sinais, mesmo assintomáticos, de deterioração e lesão do sistema auditivo<sup>8</sup>.

As drogas ototóxicas têm a capacidade de danificar diretamente o órgão de Corti, degenerando primeiro as células ciliadas externas, com início nas espiras da base da cóclea e se propagando em direção ao seu ápice. A degeneração celular pode se estender às células ciliadas internas, com início no ápice da cóclea se a exposição ao agente ototóxico persistir<sup>9</sup>.

A ototoxicidade tem assumido um papel importante, especialmente em crianças mais jovens, visto que geralmente é considerada irreversível e acarreta um sério prejuízo futuro<sup>9</sup>. Exames audiométricos que avaliam as frequências são especialmente utilizados com propósito de detectar perdas auditivas neurossensoriais relacionadas com a ototoxicidade<sup>11</sup>.

A audiometria de altas frequências (AAF) é mencionada na literatura internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas por medicações ototóxicas e muitos investigadores têm declarado que o monitoramento é fundamental para evitar que ocorra um processo de degeneração na espira basal da cóclea, embora não exista um critério usado para interpretação dos resultados<sup>12,13,14,15</sup>.

A AAF é considerada um exame subjetivo da audição, realizado em cabine acústica, com fones especialmente calibrados para emitir sons agudos de 8000 a 16000 Hz<sup>15</sup>. Este exame contribui para a melhor compreensão da lesão coclear em frequências mais agudas, o que não se obtém com a audiometria convencional, cuja faixa de frequência compreende somente até 8000 Hz.

O monitoramento da audição deve permitir que a lesão seja identificada antes que o dano atinja as frequências da fala, e conseqüentemente prejudique a sua compreensão. De acordo com

estudos prévios, está bem definido que as alterações auditivas provocadas por drogas ototóxicas iniciam na base da cóclea, atingindo primariamente as frequências mais agudas<sup>16</sup>.

A AAF parece identificar danos auditivos assintomáticos nos pacientes com FC, podendo contribuir para a detecção precoce de perdas auditivas<sup>17,18</sup>. Buscar evidências científicas nesse contexto torna-se necessário uma vez que esses pacientes têm comumente acesso a audiometria convencional, mas poderiam se beneficiar ainda mais com a avaliação auditiva em frequências mais agudas.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado sob o número 077856/2015 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, *Web of Science* e *LILACS*. Não houve restrição quanto ao ano de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores provenientes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Audiometria (*Audiometry*), Perda Auditiva (*Hearing Loss*), Fibrose Cística (*Cystic Fibrosis*), Aminoglicosídeos (*Aminoglycosides*) e Anormalidades Induzidas por Medicamentos (*Abnormalities, Drug-Induced*).

Durante a seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e dos resumos (*abstracts*) identificados na busca inicial foi feita por dois pesquisadores, de forma independente, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos previamente no protocolo de pesquisa. Os estudos eram incluídos quando apresentavam o título, o tema e/ou palavra-chave condizente com a proposta deste estudo realizado com crianças e adolescentes com fibrose cística em tratamento com medicação ototóxica. Dentre as intervenções deve estar incluída a AAF, que é a mensuração do desfecho de interesse (audição em altas frequências). Foram considerados artigos com idiomas em português, espanhol e inglês.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos optou-se pela utilização do Sistema GRADE. Este sistema fornece, além de critérios para os graus de evidências, uma definição para a qualidade das evidências. Este sistema procurou ser claro e explícito, levando em consideração o delineamento do estudo, sua execução, consistência e direção linear e direta

no julgamento da qualidade da evidência para cada resultado/consequência importante<sup>19,20</sup>. Segue a qualidade das evidências conforme o sistema GRADE<sup>21</sup>:

- **Alta (A)**: Consistente, com evidência em ensaios controlados randomizados ou metanálises, sem limitações importantes ou com evidências excepcionalmente fortes de estudos observacionais. É muito improvável que pesquisas adicionais possam mudar a confiança nos efeitos estimados;
- **Moderada (B)**: Evidência de ensaios controlados randomizados com limitações importantes (resultados inconsistentes, falhas metodológicas, imprecisão, resultados indiretos). Pesquisas adicionais provavelmente tenham impacto na confiança da estimativa do efeito e pode mudar esta estimativa;
- **Baixa (C)**: Evidência de pelo menos um resultado importante de estudos observacionais, série de casos ou estudos controlados randomizados com falhas graves ou evidência indireta. É muito provável que pesquisas adicionais tenham impacto importante na confiança da estimativa de efeito e é provável que mude a estimativa.
- **Muito baixa (D)**: É incerta qualquer estimativa de efeito.

As evidências que constituem as RS não são indicadas diretamente como recomendações, mas se constituem em instrumentos que suportam as recomendações finais das diretrizes. O sistema GRADE considera forte a recomendação de um teste diagnóstico quando os benefícios suplantam claramente riscos e “carga da doença” ou vice-versa. Quando os benefícios são restritos, apresentando riscos e “carga da doença”, o sistema GRADE classifica como fraca a recomendação<sup>22</sup>.

## RESULTADOS

No processo de busca realizado de Janeiro de 2015 à Novembro de 2015 foram encontradas 512 publicações (250 na PubMed, 118 na MedLine, 142 na Web Of Science e 2 na LILACS). Com a exclusão dos artigos repetidos entre as bases de dados pesquisadas, obtemos 224 registros. Por meio da leitura dos títulos e resumos foram excluídos 211 artigos porque não avaliavam o desfecho, nem a exposição de interesse. As 13 publicações restantes foram revisadas com leitura e avaliação do texto completo. Nesta etapa foram excluídas quatro

publicações por não avaliarem o desfecho de interesse. Desta forma a estratégia de busca identificou nove artigos que atenderam aos critérios de inclusão para esta revisão conforme fluxograma de seleção dos estudos (**figura 1**). As nove publicações selecionadas após a estratégia de busca estão descritas no **quadro 1** e a qualificação da evidência conforme sistema GRADE é apresentada no **quadro 2**.

## DISCUSSÃO

Em todos os estudos incluídos nesta revisão, há o registro de perda auditiva nos grupos de pacientes com FC em tratamento com medicamentos ototóxicos. Entretanto, resultados estatisticamente significativos são verificados em cinco destes estudos que realizaram AAF em pacientes fibrocísticos tratados com AGs<sup>23,24,25,26,27</sup>.

Nos outros quatro estudos desta revisão os autores observaram que o risco para cocleotoxicidade na FC é relativamente baixo, não havendo diferença significativa entre os grupos de pacientes e controles. Estes sugerem a realização de mais pesquisas que possam incluir o efeito cumulativo do uso medicamentoso<sup>28,29,30,31</sup>. Estes resultados menos expressivos parecem estar relacionados com o curto tempo de acompanhamento dos pacientes nestes estudos.

Em relação à aplicabilidade da AAF, todos os estudos recomendam seu uso para monitoramento auditivo como uma avaliação complementar a ATL para pacientes com FC. Numa revisão sistemática, realizada com o objetivo de analisar a produção científica nacional a respeito da aplicação clínica da AAF e sua utilização, concluiu que a AAF vem sendo amplamente utilizada na prática audiológica para a identificação precoce de alterações auditivas, no monitoramento auditivo de sujeitos expostos a drogas ototóxicas ou a agentes otoagressores e no diagnóstico complementar quando se avaliam populações especiais como no caso dos portadores de doenças renais crônicas, diabetes e patologias auditivas<sup>17</sup>.

Em parte dos estudos incluídos nesta pesquisa foi utilizada a pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) na avaliação auditiva destes pacientes, mostrando que este exame também contribuiu para o diagnóstico de ototoxicidade nas crianças com FC<sup>23,25,26,27,30</sup>. A vantagem deste exame é possibilitar a detecção de perdas auditivas em

crianças menores de quatro anos de idade que geralmente não podem ser submetidas a audiometria por requerer métodos de condicionamento nem sempre viáveis. Já a limitação da utilização das EOAPD é que geralmente só detectam perdas inferiores a 45 dB.

Em uma pesquisa que monitorou a audição de pacientes expostos a cisplatina, foram avaliados 13 indivíduos por meio da pesquisa dos limiares auditivos nas frequências de 250 Hz a 18 kHz, além de teste de emissões otoacústicas transitórias (EOAT) e produto de distorção (EOAPD). Observou-se que, após a infusão de 120 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina, os limiares de audibilidade pioraram a partir da frequência de 8 kHz, registrados pela AAF. A resposta global e as amplitudes absolutas nas frequências de 1, 2 e 3 kHz da EOAT tendem a permanecer presentes até o final do tratamento, o mesmo não ocorre com a frequência de 4 kHz. Os autores concluíram que a AAF foi o método mais efetivo na detecção precoce da ototoxicidade da cisplatina<sup>32</sup>.

Em quatro estudos incluídos nesta revisão foram identificados mais indivíduos com sinais de ototoxicidade por meio da AAF em comparação à audiometria padrão<sup>23,24,25,29</sup>. Estes estudos sugerem que a AAF seja realizada para a detecção de ototoxicidade em crianças com FC que receberam tratamento com AG. É possível visualizar esta diferença entre os limiares na **figura 2** do estudo de Al-Malky et al., (2015)<sup>26</sup>.

Já nos estudos de Mulheran et al. (2001)<sup>31</sup> e Mulheran et al. (2006)<sup>28</sup> a queda nos limiares nas altas frequências é observada tanto no grupo controle quanto nos pacientes com FC conforme é possível visualizar a seguir na **figura 3** do estudo realizado no ano de 2001. Os autores sugeriram que a FC pode funcionar como um fator de proteção para cocleotoxicidade devido à eliminação renal mais rápida do AGS, relatando que o defeito que causa a permeabilidade diminuída ao cloro pode prejudicar o transporte dos AGS para as células ciliadas externas e internas da cóclea. Outros fatores relacionados à perda auditiva, como prematuridade e história prévia de infecções intrauterinas além do uso AGs poderiam contribuir para uma maior prevalência de perda auditiva no grupo que não usou AGs.

Dois estudos desta revisão sugeriram que o uso de AG não é o único fator causal para a perda auditiva na FC<sup>23,30</sup>. Segundo Al-Malky et al. (2011)<sup>23</sup> a ocorrência de perda auditiva foi associada com alta exposição aos AGs, mas, no entanto, a alta exposição somente resultou em perda auditiva em uma minoria de pacientes. Conforme os autores deste estudo, a análise genética pode ajudar a explicar a dicotomia encontrada em resposta a AGs.

Conrad et. al. (2008)<sup>33</sup> verificou que a predisposição genética, através de mutação mitocondrial (A15555G), torna pacientes mais suscetíveis a perda auditiva, ocasionando maior efeito dos AGs, mesmo em doses mais fracas. Novos estudos prospectivos irão contribuir para elucidar a causa da perda auditiva na FC.

Uma revisão sistemática da literatura, que buscou avaliar o papel da triagem auditiva de rotina para perda auditiva neurossensorial em crianças com FC em tratamento com AGs, mostrou que o exame mais utilizado nos estudos foi a AAF (12/12), seguido das EOAPD (4/12), e apenas um estudo incluiu as emissões otoacústicas evocadas por transiente (1/12) e audiometria de tronco encefálico (1/12)<sup>34</sup>. Também outros estudos, que utilizaram as AAF para monitoramento auditivo em pacientes durante tratamento com medicamentos ototóxicos (quimioterápicos ou conservadores da função renal), reforçam a importância da aplicabilidade clínica do teste visando prevenir as alterações auditivas permanentes<sup>32,35,36</sup>.

No estudo de Martins et al. (2010)<sup>30</sup> foi registrada a perda auditiva em 4% da amostra quando considerada a média tritonal das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz. Quando utilizado outro critério para configurar perda auditiva, em que considerava-se aumento do limiar auditivo em duas ou mais frequências, incluindo as altas frequências, foi encontrado na mesma amostra 11% dos pacientes com perda auditiva superior a 25dBNa. Uma vez que é conhecido que os AGs provocam perda de audição inicialmente em altas frequências, sendo estas desconsideradas no primeiro critério, reforça-se a importância do monitoramento auditivo através da AAF. Assim, mesmo que o paciente não apresente perda auditiva clinicamente significativa pode ser beneficiado com o monitoramento que inclui as altas frequências quando inicia um novo tratamento com medicamento ototóxico. A variabilidade dos critérios utilizados reforça a ideia de que a perda auditiva pode ser subdetectada se utilizarmos os critérios de perda convencionais<sup>37</sup>.

A via de administração dos antibióticos AGs foi observada nos estudos desta revisão conforme a tabela a seguir (**Quadro 3**):

A farmacocinética de todos os AGs é bastante semelhante. Devido a sua natureza polar, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que menos de 1% da dose é absorvida após administração oral ou retal. A principal via de administração é, portanto, parenteral, com a droga atingindo concentração plasmática máxima depois de 30-90 minutos da aplicação intramuscular, e 30 minutos após sua injeção intravenosa. A antibioticoterapia é indicada para

tratamento da exacerbação da doença e para tratamento preventivo na tentativa de suprimir a carga bacteriana<sup>38</sup>.

As evidências mais recentes têm fundamentado a utilização da antibioticoterapia inalatória nos pacientes com infecção crônica por *Pseudomonas Aeruginosa*, sob a forma de tratamento de manutenção ou de supressão crônica, em especial nos pacientes com fibrose cística. Embora a utilização da Tobramicina inalatória esteja fundamentada em ensaios clínicos randomizados<sup>39</sup>, em virtude de seu elevado custo, sua utilização tem sido reservada para os pacientes que não toleraram ou não responderam ao uso de outros antibióticos<sup>40,41</sup>.

Entre os três estudos que avaliaram e compararam a audição de adultos e de crianças com FC em uso de Ags<sup>24,28,31</sup>, dois constataram maiores alterações auditivas nos pacientes adultos<sup>24,31</sup>. McRorie, Bosso e Randolph (1989)<sup>24</sup> encontraram diferenças significativas em frequências superiores a 16.000 Hz nos pacientes menores de 20 anos e limiars elevados em todas as frequências testadas em pacientes com idade superior a 20 anos. No estudo de Mulheran (2001)<sup>31</sup>, em que foram avaliados 70 pacientes com FC em uso de AGs, sendo 27 crianças e 43 adultos, constatou-se que somente uma das crianças apresentou perda auditiva atribuída ao uso de AG. Quando analisados os resultados em adultos, verificou-se que 11 pacientes apresentaram perda auditiva atribuída ao uso de Ags. Estes resultados mais expressivos no grupo de pacientes adultos, podem estar associados ao maior tempo de uso do medicamento ototóxico, sugerindo um risco cumulativo.

O estudo realizado por Mulheran et al. (2006)<sup>28</sup> sugere forte evidência científica por se tratar de um ensaio clínico randomizado controlado. Este estudo foi realizado com 125 crianças e 94 adultos com FC com o objetivo de investigar risco cumulativo do uso de ototóxico. Comparou-se um grupo de pacientes com tratamento de uma dose diária de tobramicina a um grupo tratado com três doses diárias de tobramicina. A audiometria foi realizada no início do tratamento, ao final de um curso de 14 dias de tratamento e 6 a 8 semanas após o término do tratamento. Os limiars auditivos em ambos os grupos de tratamento caíram entre 25 e 75 dB NA nas frequências de 10 a 16 kHz. Assim, o prejuízo no limiar auditivo destes pacientes foi verificado tanto com doses menores quanto com doses maiores do medicamento ototóxico. A perda auditiva foi identificada por meio da AAF nestes pacientes, mas não foi possível verificar diferenças entre as doses de tratamento como o estudo pretendia.

Contudo temos fortes indícios de que através da AAF é possível identificar precocemente a ocorrência de perdas auditivas ou quedas progressivas nos limiares, mesmo que não relacionadas somente ao uso de ototóxicos.

## **CONCLUSÃO**

A audiometria em altas frequências vem sendo pesquisada e empregada como instrumento de diagnóstico e monitoração de alterações auditivas em pacientes com fibrose cística. (FC).

Nesta revisão identificou-se a ocorrência de perda auditiva em altas frequências em pacientes com FC ainda assintomáticos na competência auditiva.

Admite-se que audiometria em altas frequências possa ser um método de diagnóstico precoce a ser recomendado para investigação auditiva de pacientes em risco de ototoxicidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem o suporte financeiro do CNPq.

## **BIBLIOGRAFIA:**

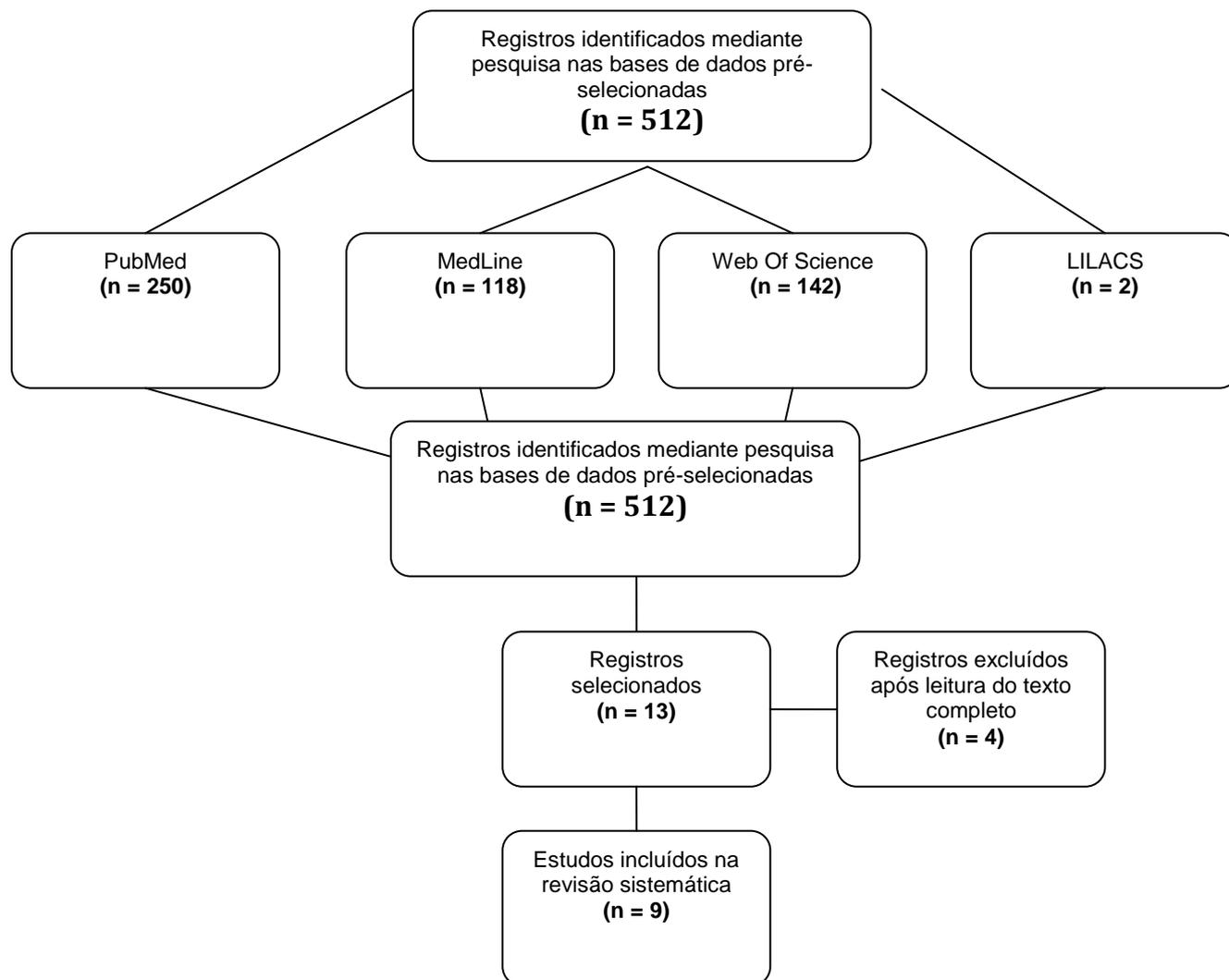
1. Dalcin PTR, Christiano P, Menna-Barreto SS. Diagnóstico e Tratamento das bronquiectasias: uma atualização. Rev HCPA. 2007; 27: 53.
2. Carvalho, C. P., Teixeira, D. C., Ribeiro, A. C. G., Barreiros, A. C., & Fonseca, M. T. Manifestações otorrinolaringológicas da fibrose cística: Revisão de literatura. Arq Int Otorrinolaringol. 2008; 12: 552-8.
3. McShane D, Davies JC, Wodehouse T, Bush A, Geddes D, Alton EW. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. Eur Respir J. 2004; 24: 95-100.

4. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr.* 2002; 78: 171-86.
5. Temkate LP. Cystic fibrosis in the Netherlands. *Int J Epidemiol.* 1977; 6: 23-34.
6. Maróstica PJC, Santos JA, Souza WAS, Raskin S, Abreu e Silva FA. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista AMRIGS.* 1995; 39: 205-7.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998; 132: 589-95.
8. Mulrennan AS, Helm J, Bright Thomas R, Dodd M, Jones A, Webb K. Aminoglycoside ototoxicity susceptibility in cystic fibrosis. *Thorax.* 2009; 64: 271-2.
9. Mitre EI. Ototoxicidade. In: Mitre EI. Conhecimentos essenciais para atender bem a inter-relação otorrinolaringologia e fonoaudiologia. São José dos Campos: Pulso; 2003: p.65-68.
10. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone FV. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007; 73: 608-14.
11. Piltcher OB, Teixeira VN, Oliveira MW. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 939-41.
12. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bittencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006; 72: 836-44.
13. Groh D, Pelanova J, Jilek M, Popelar J, Kabelka Z, Syka J. Changes in otoacoustic emissions and high-frequency hearing thresholds in children and adolescents. *Hearing Research.* 2006; 212: 90-8.
14. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001; 45: 2502-9.
15. Correa Pombo B, Martin C. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2001; 28: 175-84.
16. Reis HG, Tschiedel B, Broto JP. Limiars audiométricos de altas frequências em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente. *Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS.* 2006; 16: 16-22.
17. Klagenberg K F, Oliva FC, Gonçalves CGO, Lacerda ABM, Garofani VG, Zeigelboim BS. Audiometria de altas frequências no diagnóstico complementar em audiologia: uma revisão da literatura nacional. *Rev soc bras fonoaudiol.* 2011; 16: 109-14.

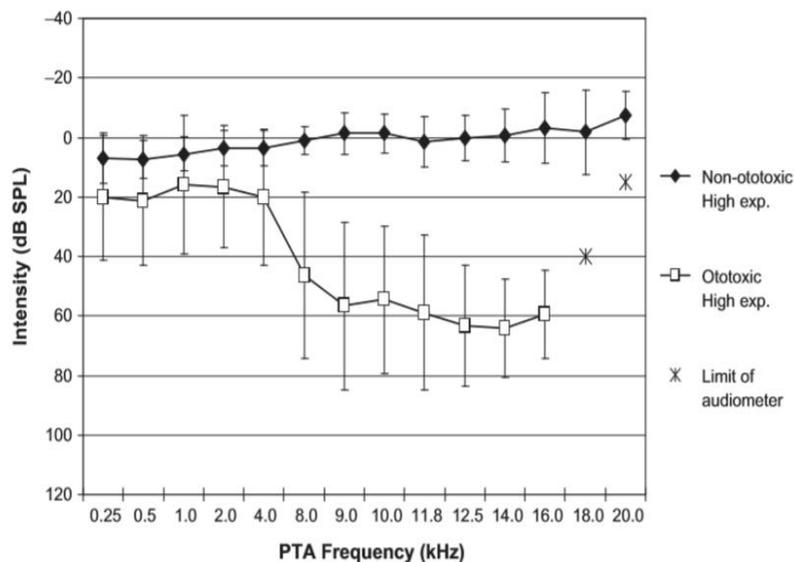
18. Weigert LL, Piltcher OB, Procianoy EFA, Buss CH, Barreto SSM. Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. *Rev Brasília Med.* 2013; 50: 6-15.
19. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328:1490.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 1049-51.
21. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Lewis SZ. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST Journal.* 2012; 141: 53-70.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann, HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008; 336: 924-926.
23. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol.* 2011; 50: 112-22.
24. McRorie TI, Bosso J, Randolph L. Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989; 143:1328-32.
25. Weigert LL, Piltcher OB, Procianoy EFA, Buss CH, Barreto SSM. Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos. *Rev Brasília Med.* 2013; 50: 6-15.
26. Al-Malky G, Dawson SJ, Sirimanna T, Bagkeris E, Suri R. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2015; 14, 248-54.
27. Geyer LB, Menna Barreto SS, Weigert LL, Teixeira AR. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 81:89-97.
28. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH, Lewis S, Stableforth D, Knox A, et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2293-9.

29. Pedersen SS, Jensen T, Osterhammel D, Osterhammel P. Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 594-9.
30. Martins LMN, Camargos PAM, Becker CG, Guimarães RES. Hearing loss in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74: 469-73.
31. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2001; 45: 2502-9.
32. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003; 69: 215-21.
33. Conrad DJ, Stenbit AE., Zettner EM., Wich I, Eckhardt C, Hardiman G. Frequency of mitochondrial 12s ribosomal RNA variants in an adult cystic fibrosis population. *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18: 1095–102.
34. Farzal, Z., Kou, Y. F., St John, R., Shah, G. B., & Mitchell, R. B. The role of routine hearing screening in children with cystic fibrosis on aminoglycosides: A systematic review. *The Laryngoscope.* 2015; 79:240-5.
35. Zeigelboim BS, Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y. High frequency audiometry and chronic renal failure. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121: 245-8
36. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008; 74: 382-90.
37. Aitken LM e Fiel SB. Cystic fibrosis. *Dis. Month.* 1993; 39: 1-52
38. Dalcin PTR, Perin C, Barreto SSM. Diagnóstico e tratamento das bronquiectasias: uma atualização. *Revista do HCPA & Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.* 2007; 27: 51-60.
39. Bonnie W, Ramsey BW, Margaret S, Pepe MS, Joanne M, Quan JM, *et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1999; 340: 23-30.
40. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med.* 1999; 93: 476-80.
41. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004; 125: 1-39.

## FIGURAS E QUADROS



**Figura 1:** Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos sobre os limiares auditivos em pacientes pediátrico com fibrose cística em tratamento com medicamento ototóxico.



**Figure 4.** Mean hearing thresholds of those high exposure patients, (1) inside, and (2) outside the range of hearing threshold defined by the 20 dB HL criterion. Above 4 kHz the two populations' mean thresholds differ by about 60 dB, suggesting the high exposure population is bimodal. Note that hearing threshold measurements were attempted for 18 and 20 kHz frequencies for all subjects, but as the ototoxic group patients did not respond to the maximum audiometer limit of 40 and 15 dBHL for the 18 and 20 kHz tones respectively, true threshold could not be reached and data is omitted. The symbol '\*' represents the intensity limit of the audiometer at frequencies 18 and 20 kHz.

**Figura 2.** Resultados do estudo de Al-Malky (2015), mostrando as média de limiares dos pacientes de alta exposição (1) e controles com limiar até 20 dB NA para audição normal (2). Acima de 4 kHz as duas populações diferem em cerca de 60 dB, sugerindo a população elevada exposição é bimodal. Note que o limiar auditivo foi testado nas frequências de 18 e de 20 kHz em todos os indivíduos, mas como o grupo de pacientes não responderam ao limite máximo do audiômetro, o verdadeiro limiar não poderia ser alcançado e os dados são omitidos. O símbolo '\*' representa o limite de intensidade do audiômetro em frequências de 18 e 20 kHz.

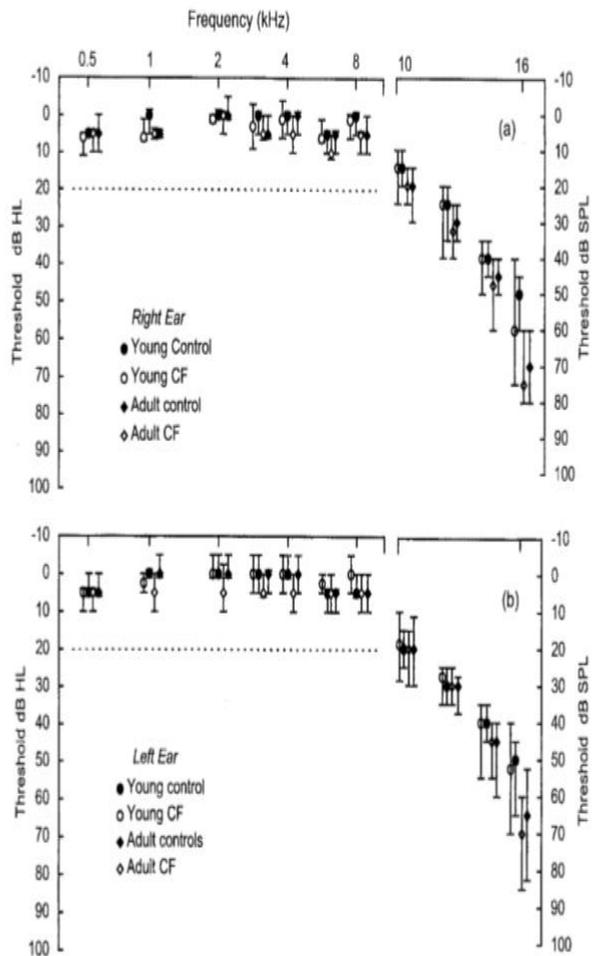


FIG. 3. Median values with 95% confidence intervals for standard PTA and HFPTA thresholds of each group for the right (a) and left (b) ears. Note the difference in both the x and y axis scales for standard (0.5- to 8-kHz) and high-frequency (10- to 16-kHz) threshold plots. For frequencies over the standard PTA, the numbers of subjects in this study allowed a difference of 5 dB in median values to be detected with at least 90% power at the 0.05 significance level. These power and significance values applied over the HFPTA frequencies allowed a difference of 10 dB in median values to be detected.

**Figura 3.** Resultados da pesquisa de Mulheran *et al.* 2001 na qual observa-se a concentração de queda de limiares nas frequências altas tanto no GC quanto no GE.

**Quadro 1.** Principais Características dos Estudos

| <b>TÍTULO/<br/>AUTOR/ ANO</b>   | <b>DELINEAMENTO</b>   | <b>AMOSTRA</b>   | <b>INTERVENÇÃO</b>   | <b>RESULTADOS</b>   | <b>CONCLUSÃO</b>   |
|---|---|--|--|---|--|
| <p>Absence of Cochleotoxicity Measured by Standard and High-Frequency Pure Tone Audiometry in a Trial of Once-versus Three-Times-Daily Tobramycin in Cystic Fibrosis Patients.</p> <p>(Mulheran M et al., 2006)</p> | <p>Estudo Experimental:<br/>Ensaio clínico randomizado controlado.</p> <p>Web Of Science, PubMed -indexed for MedLine</p> | <p>Foram incluídos 244 pacientes com fibrose cística (FC), dos quais 219 (125 crianças e 94 adultos) realizaram audiometria. Foram obtidos resultados para 168 do total de pacientes que completaram o tratamento.</p>                                 | <p>Audiometria tonal realizada em toda a faixa de frequência de 0,25 a 8 KHz. Audiometria de alta frequência de 10 a 16 kHz. Audiometrias foram realizadas no início do tratamento com tobramicina, no final de um curso de 14 dias de tratamento, e no seguimento de 6 a 8 semanas mais tarde.</p>                    | <p>Não foram detectadas diferenças significativas nos limiares auditivos entre os regimes de tratamento. Verifica-se queda dos limiares auditivos em altas frequências em ambos os grupos de regimes de tratamento.</p>   | <p>Não demonstrou risco cocleotóxico cumulativo em pacientes com FC devido a terapia repetida aminoglicosídeos, exigindo uma melhor caracterização.</p>  |
| <p>Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients.</p> <p>(Al-Malky G et al., 2011)</p>   | <p>Estudo Observacional:<br/>Coorte.</p> <p>Web Of Science, PubMed - indexed for MedLine</p>                              | <p>45 crianças com fibrose cística (FC) foram estudadas no Great Ormond Street Hospital 39/45 dos participantes tinham recebido via intravenosa (IV) aminoglicosídeos (AGs), 23 dos quais receberam AGs repetidas vezes por via IV a cada 3 meses.</p> | <p>Foram realizados testes auditivos de audiometria e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) durante as visitas de rotina ao ambulatório de FC ou quando os pacientes eram internados. Os participantes foram agrupados através da de acordo com sua história de exposição prévia a AG por via IV.</p> | <p>No grupo de alta exposição, 8 (21%) tiveram sinais claros de ototoxicidade; limiares nas frequências 8-20kHz foram elevados por ~ 50dB. As amplitudes de EOAPD foram &gt; 10dB mais baixas em f2 3.2-6.3 kHz. O restante 31/39 (79%) dos pacientes expostos ao tratamento com AG mantiveram os limiares auditivos normais.</p> | <p>Um número significativo de crianças com FC apresentou ototoxicidade por cursos repetidos de tratamento com AGs por via IV. Recomenda-se a realização dos testes auditivos em todos os pacientes com FC com exposições elevadas AG. A ocorrência de perda auditiva (PA) foi associada com alta exposição, mas, no entanto, a alta exposição só resultou em PA em</p> |

|   |  |  |  |   |   |
|---|--|--|--|---|---|
|   |  |  |  |   | uma minoria de pacientes. A análise genética pode ajudar a explicar a dicotomia encontrada em resposta a AGs.   |
| <p>Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. Evaluation by high-frequency audiometry.</p> <p>(McRorie TI, Bosso J, Randolph L, 1989)</p>     | <p>Estudo Observacional: caso-controle, pareado.</p> <p>Web Of Science, PubMed - indexed for MedLine</p> | <p>22 pacientes com fibrose cística (FC) tratados com AGs. 13 deles foram pareados e comparados a 38 indivíduos sem FC, os quais nunca tinham recebido tratamento com AGs.</p> | <p>Realizado testes audiométricos para medir limiares auditivos de 250 a 20.000 Hz.</p>                                  | <p>Em pacientes com FC que foram tratados com AGs (menores de 20 anos), encontra-se diferenças estatisticamente significativas apenas em frequências superiores a 16.000 Hz. Pacientes com FC que foram tratados com AG com idade superior a 20 anos tinham os limiares elevados em todas as frequências testadas. Pacientes com FC que não foram tratados com AG não diferiram estatisticamente.</p> | <p>A audiometria de alta frequência pode servir como uma medida útil da elevação nos limiares auditivos tonais que precedem a perda perceptível de acuidade auditiva em pacientes com FC que estão em tratamento com AGs a longo prazo.</p> |
| <p>Avaliação do uso da audiometria em frequências ultra-altas em pacientes submetidos ao uso de ototóxicos.</p> <p>(Weigert LL et al., 2013).</p> | <p>Estudo Observacional, Transversal com grupo controle não pareado.</p> <p>LILACS</p>                   | <p>69 indivíduos de 7 a 20 anos de idade. 35 pacientes regularmente submetidos à terapia com medicação potencialmente</p>  | <p>Realizada audiometria convencional (250 a 8.000 Hz) e audiometria em frequências ultra-altas (9.000 a 16.000 Hz).</p> | <p>Encontrou-se um caso alterado na audiometria convencional (2,9%) e seis casos alterados na audiometria em frequências ultra-altas (17,1%) (p =</p>   | <p>O estudo sugeriu que a audiometria em frequências ultra-altas é útil no monitoramento da audição em pacientes com risco de ototoxicidade.</p>  |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  | ototóxica fazendo parte do grupo de estudo (GE) e 34 indivíduos saudáveis constituíram o grupo controle (GC).                  |  | 0,063).<br>O GE apresentou limiares auditivos estatisticamente mais elevados em relação ao GC na audiometria convencional nas frequências de 2KHz e 8KHz e na audiometria em frequências ultra-altas em 10KHz ( $p = 0,004$ ) e 16KHz ( $p < 0,001$ ).   |  |
| Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis. (Pedersen SS et al., 1987). | Estudo Observacional: Transversal.<br><br>Web Of Science, PubMed indexed for MedLine | 46 pacientes com fibrose cística (FC), idade média de 15,7 anos e infecção bronco-pulmonar crônica por Pseudomonas Aeruginosa. | Os pacientes foram estudados antes e no final de um curso de duas semanas de tratamento com tobramicina (10 a 20 mg/ kg por dia) para discriminar entre a toxicidade aguda e crônica através dos exames de Audiometria e Eletronistagmografia. | Dois pacientes (5%) tiveram perda auditiva em alta frequência (acima de 8 kHz), mas somente um relacionado à tobramicina. Nenhuma toxicidade vestibular crônica foi observada. Após 2 semanas de tratamento, 32% tinha um limiar de audição ligeiramente reduzida (15 a 30 dB) em duas ou mais frequências altas, e 28% tiveram uma queda na resposta vestibular superior a 25% do valor | A toxicidade aguda e crônica no tratamento com altas doses de tobramicina em pacientes com FC parece ser muito leve. |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | inicial mas permaneceram dentro dos limites normais.   |  |
| Hearing loss in cystic fibrosis.<br><br>(Martins LMN et al., 2010) | Estudo Observacional, transversal, descritivo.<br><br>Web Of Science, PubMed indexed for MedLine | 120 pacientes com fibrose cística (FC) e com idade entre cinco meses a dezoito anos. | Realizado por meio de questionários, análise de testes audiométricos e das emissões otoacústicas produto de distorção (EOAPD). Avaliação do uso prévio de antibióticos aminoglicosídeos (AGs) foi realizada através da coleta de dados em prontuários. | Os exames audiométricos mostram uma prevalência 4%-11% de perda auditiva neurossensorial. Não houve relação estatisticamente significativa entre o uso de AGs e perda de audição ( $p = 0,48$ ). | A análise dos exames audiométricos e das EOAPD revelou que houve uma alta prevalência de perda auditiva, o que faz dos pacientes com FC um grupo de alto risco que necessita de uma avaliação auditiva periódica. A comparação dos grupos com e sem uso de AGs mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa, o que sugere que o uso de AGs não é o único fator causal para a perda auditiva na FC. |

|  |  |   |   |  |  |
|--|--|---|---|--|--|
| <p>High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis.</p> <p>(Al-Malky et al., 2015).</p> | <p>Estudo Observacional: transversal prospectivo.</p> <p>Web Of Science, PubMed - in process</p> | <p>70 crianças com fibrose cística (FC). Média de idade de 10,7 anos.</p> | <p>A avaliação auditiva foi realizada em crianças com FC usando o padrão de audiometria tonal limiar (ATL) e de alta frequência (AAF) além de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD).</p> | <p>Das 63 crianças que receberam AG por via intravenosa (IV), 15 (24%) crianças tiveram ototoxicidade detectada pela AAF e EOAPD. Através da ATL foram detectadas ototoxicidade em 5 crianças (somente na frequência de 8 kHz, com perda auditiva &gt; 20 dBNA) e 13 crianças com alguma alteração não significativa. Uma perda auditiva de 25 a 85 dBNA em todas as altas frequências e uma queda significativa na amplitude das EOAPD nas frequências de 4 a 8 kHz foram detectadas. Houve diferença estatisticamente significativa (<math>p &lt; 0.05</math>) do limiar auditivo entre os grupos nas altas frequências (de 8kHz a 16kHz).</p> | <p>Crianças com FC que tinham recebido pelo menos 10 cursos de AG por via IV apresentaram um maior risco de ototoxicidade. AAF identificou 2 crianças com ototoxicidade a mais do que a ATL. Dependendo das instalações disponíveis a AAF deve ser o teste de escolha para a detecção de ototoxicidade em crianças com CF que receberam tratamento com AG.</p> |
|--|--|---|---|--|--|

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
| <p>High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients.</p> <p>(Geyer LB, Menna Barreto SS, Weigert LL, Teixeira AR, 2015).</p> | <p>Estudo Observacional: transversal, retrospectivo e prospectivo com grupo controle.</p> <p>MedLine<br/>PubMed - in process</p>         | <p>Crianças e adolescentes dos ambulatórios de fibrose cística (FC), adulto e pediátrico, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).</p> <p>A amostra foi constituída por 75 indivíduos, sendo 39 do grupo de estudo (GE) e 36 do grupo controle (GC).</p> | <p>Foram utilizados dados preexistentes, contidos em um banco de dados criado anteriormente. A este, foram acrescentados novos exames, por meio da realização de audiometria tonal (ATL), audiometria de altas frequências (AAF) e emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), em mais pacientes do ambulatório de fibrose cística (GE) do e de grupo controle (GC).</p> | <p>O GE apresentou limiares significativamente mais elevados nas frequências de 250, 1000, 8.000, 9.000, 10.000, 12.500 e 16.000 Hz. (p=0,004). Houve associação significativa entre as alterações dos limiares auditivos na AAF com o número de cursos de aminoglicosídeos (AGs) realizados (p=0,005). 83% dos pacientes que realizaram mais de 10 cursos de AGs apresentaram perda auditiva na AAF</p> | <p>Um número significativo de pacientes com FC que receberam repetidos cursos de AGs apresentou alterações na AAF e EOAPD. A realização de 10 ou mais cursos de AGs esteve associada às alterações na AAF.</p>   |
| <p>Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy.</p> <p>(Mulheran, M., et al., 2001)</p>                     | <p>Estudo Observacional: transversal, retrospectivo, com grupo controle.</p> <p>Web Of Science,<br/>PubMed - indexed for<br/>MedLine</p> | <p>70 pacientes com FC subdivididos em grupos pediátricos com 27 indivíduos (de 10 a 18 anos) e 43 adultos (de 19 a 37 anos). Resultados foram comparados com os resultados de 91 indivíduos</p>  | <p>Foi realizada Audiometria Tonal Padrão (0.25- a 8 kHz) e de Alta Frequência (10 a 16 kHz).</p>  | <p>De 70 pacientes com FC, 12 (um pediátrico) apresentaram perda auditiva consideradas como sendo causadas pela exposição repetida aos aminoglicosídeos (AGs). Houve uma relação não linear entre os cursos de terapia recebidos e a incidência de perda auditiva. A</p>   | <p>Após a comparação com estudos clínicos prévios e trabalho experimental, estas descobertas sugerem que a incidência de cocleotoxicidade em pacientes com FC é consideravelmente mais baixa do que seria esperado, sugerindo que a condição de FC</p> |

|  |  |                    |  |  |  |
|--|--|--------------------|--|--|--|
|  |  | do grupo controle. |  | gravidade da perda não pareceu estar relacionada com o número de cursos recebidos. As estimativas preliminares de risco de perda auditiva por curso foram inferiores a 2%. | pode conferir protecção contra cocleotoxicidade. |
|--|--|--------------------|--|--|--|

**Quadro 2. GRADE System para qualidade da evidência**

| <b>AUTOR/ANO/<br/>DELINEAMENTO</b>   | <b>Classe A</b> | <b>Classe B</b> | <b>Classe C</b> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Geyer LB, Menna Barreto SS,<br>Weigert LL, Teixeira AR,<br>2015 (Observacional:<br>transversal, com grupo<br>controle pareado) |                 |                 | <b>X</b>        |
| Al-Malky G et al., 2015<br>(Observacional: transversal)  |                 |                 | <b>X</b>        |
| Weigert LL et al., 2013<br>(Observacional transversal<br>com grupo controle não<br>pareado)                                    |                 |                 | <b>X</b>        |
| Al-Malky G et al., 2011<br>(Coorte)  |                 | <b>X</b>        |                 |
| Mulheran M et al., 2006<br>(Ensaio clínico randomizado)  | <b>X</b>        |                 |                 |
| Martins LMN et al., 2010<br>(Observacional, transversal)   |                 |                 | <b>X</b>        |
| Mulheran, M., <i>et al.</i> , 2001<br>(Observacional: transversal,<br>com grupo controle pareado)                              |                 |                 | <b>X</b>        |
| McRorie TI, Bosso J,<br>Randolph L, 1989<br>(Observacional, caso controle<br>pareado)  |                 |                 | <b>X</b>        |
| Pedersen SS et al., 1987<br>(Observacional, Transversal)   |                 |                 | <b>X</b>        |

**Qualidade da evidências:** Classe A=alta; Classe B=moderada; Classe C=baixa ou muito baixa.

**Quadro 3:** Via de administração dos antibióticos AGs observada nos estudos.

| <b>Vias de introdução medicamentosa</b>  | <b>Número de estudos</b> |
|--|--------------------------|
| Via intravenosa                          | 7                        |
| Via inalatória                           | 0 (zero)                 |
| Ambas as vias                            | 1                        |
| Sem informação sobre a via medicamentosa | 1                        |

## APÊNDICE I

### Protocolo para busca e seleção dos estudos

**Título:** Limiares auditivos em altas frequências em pacientes com fibrose cística: revisão sistemática.

**PASSO 1: BUSCAR EM CADA UMA DAS BASES DE DADOS ABAIXO OS AS SEGUINTE COMBINAÇÕES DE DECS E PALAVRAS CHAVES:**

**DECS:**

|  |  |
|--|--|
| Audiometria ( <i>Audiometry</i> )  | Fibrose Cística ( <i>Cystic Fibrosis</i> ) |
| Perda Auditiva ( <i>Hearing Loss</i> )   | Fibrose Cística ( <i>Cystic Fibrosis</i> ) |
| Anormalidades induzidas por Medicamentos<br>( <i>Abnormalities, Drug-Induced</i> ) | Fibrose Cística ( <i>Cystic Fibrosis</i> ) |
| Aminoglicosídeos ( <i>Aminoglycosides</i> )  | Fibrose Cística ( <i>Cystic Fibrosis</i> ) |

**Palavras Chaves:** Audiometria de altas frequências, ototoxicidade.

**Bases de Dados:**

- 1- PubMed;
- 2- *Web of Science*
- 3- MEDLINE,
- 4- LILACS.

OBS: Não haverá restrição quanto ao ano de publicação. Registrar o número total de estudos encontrados. Idiomas em português, espanhol e inglês.

## **PASSO 2: SELECIONAR OS ESTUDOS PELO TÍTULO E RESUMO OBEDECENDO OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.**

### **CrITÉrios de Inclusão:**

- 1- Estudos que apresentem título, tema e/ou palavra-chave condizente com a proposta deste estudo realizados com crianças e adolescentes com fibrose cística;
- 2- No estudo deve estar descrito informações sobre a medicação ototóxica, fármacos utilizados no tratamento, modo de administração (intravenosa ou inalatória) e tempo de uso.
- 3- Dentre as intervenções deve estar incluída a audiometria de altas frequências, que é a mensuração do desfecho de interesse (perda auditiva em altas frequências).
- 4- Serão incluídos os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso controle, estudos descritivos, experimentais de caso único ou séries de casos, estudos quase experimentais; opiniões de *experts* e relatos de caso.

### **CrITÉrios de Exclusão:**

- 1- Publicações duplicadas.
- 2- Publicações cujos textos completos estejam indisponíveis.
- 3- Estudos que não excluam doenças primárias da audição.

OBS: Os dois pesquisadores, de forma independente, devem ter selecionado os mesmos estudos. As discordâncias que por ventura ocorram devem ser resolvidas por consenso.

**PASSO 3: ANÁLISE DAS REFERÊNCIAS DOS ARTIGOS SELECIONADOS NA BUSCA DE OUTROS ARTIGOS DENTRO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DA RS QUE POR VENTURA NÃO TIVESSEM SIDO ENCONTRADOS NA BUSCA PRINCIPAL.**