

ISABELLA MONTEIRO DE CASTRO SILVA

AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA DA AUDIÇÃO  
EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME

BRASÍLIA, 2009

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ISABELLA MONTEIRO DE CASTRO SILVA

AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA DA AUDIÇÃO  
EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME

Tese apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Doutor em  
Ciências da Saúde pelo programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
da Universidade de Brasília.

BRASÍLIA

2009

ISABELLA MONTEIRO DE CASTRO SILVA

AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA DA AUDIÇÃO  
EM PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME

Tese apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Doutor em  
Ciências da Saúde pelo programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
da Universidade de Brasília.

Aprovado em 20 de novembro de 2009

BANCA EXAMINADORA

---

Riccardo Pratesi – (presidente)  
Universidade de Brasília

---

Alessandra Ramos Venosa  
Universidade de Brasília

---

Carla Gentile Matas  
Universidade de São Paulo

---

Pedro Sadi Monteiro  
Universidade de Brasília

---

Rosana Maria Tristão  
Universidade de Brasília

---

Fayez Bahmad Junior  
Universidade de Brasília

*Todos temos barreiras pessoais para transpor a cada dia.*

*Dedico este trabalho a pessoas que lutam contra as adversidades da vida para tentar não só sobreviver, mas, sobretudo, **viver** de forma prazerosa e leve.*

*Aos pacientes com doença falciforme, familiares e profissionais que convivem com toda a sua problemática, percalços e vitórias.*

*À minha avó, Zuleika, exemplo de superação.*

*À minha mãe, modelo de ponderação e equilíbrio diante do caos.*

*À surpresa, que hoje se desenvolve em meu ventre, e que será para sempre o motivo para que eu me supere, melhorando a cada dia.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao mestre, Riccardo Pratesi, por sua disponibilidade, dedicação, sabedoria e generosidade sem limites. Você é a personificação do real valor da profissão PROFESSOR.

Aos membros da banca avaliadora, pela disponibilidade e confiança no meu trabalho.

À equipe médica e funcionários do Hospital de Apoio de Brasília, por permitir minha intromissão na rotina para abordar os participantes da pesquisa.

Ao marido, Carlos, sempre empenhado em colaborar, permanecendo compreensivo diante da correria e ausências do dia-a-dia.

À família, mãe, pai, Leo, Dani, vó, tia Tê, Tio Washington, que estiveram presentes como alicerce, não permitindo que eu tombasse durante as tempestades que ocorreram nesses 4 anos.

Às funcionárias Elisângela, Djanira, Susane e Irislene, cujo empenho permitiu que eu pudesse exercer a dupla jornada de trabalhar e estudar.

Às amigas da vida, Danielle Elisa, Monyca, Jovana, Maria Raquel, Tatiana e Jane Kátia imprescindíveis como escuta para desabafo e retorno ao equilíbrio.

Aos amigos de profissão, Jane Kátia, Jovana, Renata, Tatiana, Mônica, Priscila, Maria Raquel, Rodrigo pelo apoio e torcida.

Aos alunos e ex-alunos do curso de Fonoaudiologia do UNIPLAN, que ao longo de 8 anos são inspiração e força para que eu continue na dedicação à carreira acadêmica.

À toda Atmos Cia de Dança, por me proporcionar uma válvula de escape para manter corpo e mente sãos.

"O caráter não pode ser desenvolvido na calma e tranquilidade. Somente através da experiência de tentativas e sofrimentos a alma consegue ser fortalecida, a visão clareada, a ambição inspirada e o sucesso alcançado."  
( Helen Keller )

## RESUMO

A prevalência da deficiência auditiva na doença falciforme (DF) vem sendo estudada, porém ainda não está definida sua fisiopatologia. Estudos revelam hipóteses de alterações sensoriais ou neurais, dependendo do grau de comprometimento da doença e suas sequelas. O objetivo do presente estudo foi avaliar a integridade do sistema auditivo periférico e central de portadores de DF sem histórico de isquemias, terapia de transfusão regular ou processo de quelação. Foram avaliados 40 pacientes do Hospital de Apoio de Brasília, com idade entre oito e 20 anos, em sua maioria HbSS (85%), e 40 indivíduos do grupo controle realizou-se potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) para pesquisa de integridade neural e dos limiares eletrofisiológicos e potencial cognitivo (P300) para análise cortical, além de emissões otoacústicas (EOA) transientes e por produto de distorção. Mesmo avaliando apenas indivíduos sem comorbidades típicas da DF, a prevalência de perda auditiva foi de 20% no grupo portador da doença, em conformidade com a relatada pela literatura em indivíduos com sequelas advindas da doença e de 3,8% para o controle. As latências absolutas do PEATE encontraram-se dentro do esperado para todos, com redução significativa do interpico I-V nos pacientes, sugerindo alteração coclear. Os limiares eletrofisiológicos revelaram perda leve nos controles afetados e em 59,1% dos pacientes. Detectou-se perda moderada em 9,1% e severa em 4,5% dos afetados com DF. A latência e amplitude do P300 encontraram-se adequadas para ambos os grupos, sugerindo ausência de alterações centrais. As EOA apresentaram medidas estatisticamente maiores no grupo controle do que no grupo com DF, indicando que as células sensoriais encontram-se afetadas nos pacientes, mesmo naqueles sem perda auditiva detectada. Os achados sugerem que a doença falciforme gera alterações cocleares de grau variado, sem indicação de problemas neurais periféricos ou centrais.

Palavras-chave: eletrofisiologia da audição; potenciais evocados auditivos; emissões otoacústicas; doença falciforme.

## ABSTRACT

The predominance of hearing deficiency in the sickle cell disease (SCD) is being studied, however the physiopathology is still not defined. Studies show hypothesis of sensory or neural changes, depending on the degree of the disease and its sequelae. The aim of the present study was to evaluate the integrity of the peripheric and central hearing system of SCD patients without ischemia descriptions, regular transfusion therapy and chelation. 80 people were evaluated. 40 patients from Hospital de Apoio de Brasília, aged 8 to 20 years, the majority had HbSS (85%), and 40 people from the control group, matched for age and sex. Auditory evoked brainstem response (ABR) was used to check neural integrity and electrophysiologic thresholds, and cognitive potential (P300) for cortical analysis. Otoacoustic emissions (OAE) were performed too, both transients and distortion product. Even without comorbidities typical of the SCD, the predominance of hearing loss was of 20% in the SCD group, according to the literature in individuals with sequelae from the disease and 3,8% in the control group. The absolute latencies of the ABR were within the expected, with significant reduction of the interpeak I-V in the patients, indicating cochlear alteration. The eletrophysiologic thresholds revealed mild hearing loss in the affected controls and in 59,1% of the patients. Moderated hearing loss was detected in 9,1% of the affected, and severe in 4,5% of them. The latency and amplitude of P300 were adequate to both groups suggesting lack of central alterations. OEA show higher measures than the control group, indicating that the sensory cells are affected in patients, even those without hearing loss detected. The findings suggest that the SCD generates cochlear alterations of varied degrees, without any indication of peripheric or central neural problems.

Key-words: electrophysiological assessment of hearing; auditory evoked potentials; otoacoustic emissions; sickle cell disease.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Estrutura da orelha média: 1) ossículo martelo, 2) ossículo bigorna, 3) ossículo estribo, 4) membrana timpânica, 5) janela redonda, 6) tuba auditiva-----02
- Figura 2 – Órgão de Corti em repouso. A) células ciliadas externas sobre as células de sustentação sobre a membrana basilar e em contato com membrana tectória em sua porção superior B) células ciliadas internas-----03
- Figura 3 – Resposta tonotópica da membrana basilar-----04
- Figura 4 – Etapa 1 – transdução mecanoelétrica das células ciliadas externas-----05
- Figura 5 – Etapa 2 – transdução eletromecânica das células ciliadas externas-----05
- Figura 6 – Etapa 3 – transdução mecanoelétrica de células ciliadas internas-----06
- Figura 7 – Curvas timpanométricas dispostas no timpanograma-----08
- Figura 8 – Processo de falcização-----12
- Figura 9 – Processo de vasoclusão de capilares-----13
- Figura 10 – Distribuição das amplitudes, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo -----27
- Figura 11 – Distribuição das medidas de relação entre o sinal e o ruído, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo-----28
- Figura 12 – Distribuição das amplitudes, em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo-----29

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 13 – Distribuição das medidas de relação sinal/ruído, em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo-----30
- Figura 14 – Distribuição das amplitudes, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo-----31
- Figura 15 – Distribuição das medidas de relação entre o sinal e o ruído, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo-----32
- Figura 16 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo-----33
- Figura 17 – Distribuição das medidas de relação sinal/ruído, em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo-----34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos participantes de acordo com gênero e grupo-----	21
Tabela 2 – Distribuição da amostra de acordo com o grupo de estudo e faixa etária--- -----	21
Tabela 3 – Distribuição dos dados demográficos dos grupos de portadores de doença falciforme (DF) e controle, apresentados em número absoluto (N) e percentil (%)-----	22
Tabela 4 – Resultados da timpanometria de acordo com o lado avaliado -----	22
Tabela 5 – Resultados da pesquisa de reflexos acústicos, conforme o lado avaliado-- -----	23
Tabela 6 – Distribuição dos achados relacionados ao grau de perda auditiva de acordo com o grupo de estudo-----	24
Tabela 7 – Valores médios de latências absolutas das ondas I, III e V, dos interpicos I-III, III-V e I-V e do P300 em milissegundos (ms), distribuídos por grupo-----	25
Tabela 8 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo---	26
Tabela 9 – Apresentação das medidas de relação entre o sinal e o ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo-----	27
Tabela 10 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo -----	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 11 – Apresentação das medidas de relação sinal/ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo-----	29
Tabela 12 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo----	30
Tabela 13 – Apresentação das medidas de relação sinal e o ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo-----	31
Tabela 14 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo-----	32
Tabela 15 – Apresentação das medidas de relação sinal/ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo -----	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DF – doença falciforme

EOA – emissões otoacústicas

EOAT – emissões otoacústicas transientes

EOAPD – emissões otoacústicas por produto de distorção

Hb – hemoglobina

Hz – Hertz ou ciclos por segundo

PEAML – potencial evocado auditivo de média latência

PEALL – potencial evocado auditivo de longa latência

PEATE – potencial evocado auditivo de tronco encefálico

SISI – short increment sensitivity index test

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> -----	01
1.1 SISTEMA AUDITIVA E AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA-----	01
1.2 DOENÇA FALCIFORME-----	11
1.3 DOENÇA FALCIFORME E DEFICIÊNCIA AUDITIVA -----	14
1.4 OBJETIVOS-----	16
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS</b> -----	17
2.1 PARTICIPANTES-----	17
2.2 PROCEDIMENTOS -----	18
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA-----	19
<b>3 RESULTADOS</b> -----	21
3.1 DEMOGRAFIA, ANAMNESE E IMITANCIOMETRIA-----	21
3.2 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS-----	23
3.3 EMISSÕES OTOACÚSTICAS-----	26
<b>4 DISCUSSÃO</b> -----	35
4.1 DOS RESULTADOS GERAIS-----	35
4.2 DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS -----	38
4.3 DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS-----	39
<b>5 CONCLUSÃO</b> -----	42
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> -----	43
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> -----	44
<b>ANEXOS</b> -----	49

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SISTEMA AUDITIVO E AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

A audição do ser humano permite a discriminação de cerca de 400.000 sons, com faixa de percepção de frequências entre 20 e 20.000 Hz. A maior sensibilidade, porém, ocorre para bandas médias de 1.000 a 4.000 Hz, que são compatíveis com os sons liberados na produção de fala que se encontram entre 250 e 3.000 Hz (1). O limiar de audibilidade, intensidade mínima que produz 50% de detecções, varia de acordo com a frequência, e o campo dinâmico da audição compreende a energia desde este limiar até a intensidade que causa desconforto ou dor, ou seja, entre 120 e 140 dB (1).

O aparelho auditivo é composto por três porções denominadas orelhas externa, média e interna. A captação da onda sonora do ambiente pelo sistema auditivo é feita através da orelha externa, formada pelo pavilhão auditivo, conduto auditivo externo e membrana timpânica. Essas estruturas são especialmente desenhadas para promover a localização da fonte sonora e amplificar as frequências próximas a 4000 Hz (entre 1500 e 7000 Hz) (2,3), cerca de 15 dB nas faixas entre 3.000 e 4.000 Hz (1). A orelha externa conduz a onda sonora, então, até a orelha média.

Também chamada de cavidade timpânica (Figura 1), a orelha média é uma porção oca dentro do osso temporal que abriga três ossículos ligados à membrana timpânica e articulados entre si, formando um sistema de alavanca, o sistema tímpano-ossicular, que amplifica o som incidente em até 1,3 vezes. A onda sonora que incide sobre o tímpano, que possui 55 mm<sup>2</sup>, provoca vibrações que são conduzidas pelo sistema tímpano-ossicular até a janela oval da cóclea (orelha interna), que possui 3,5 mm<sup>2</sup>. Essa diferença entre as áreas das duas membranas promove um aumento de 17 vezes na pressão sonora incidente (1). A função da orelha média é, exatamente, aumentar a pressão sonora da onda que incidiu no pavilhão para que esta seja capaz de sensibilizar o líquido existente dentro da cóclea, na orelha interna. Sem a orelha média, ao passar do meio aéreo para o líquido, a onda sonora perderia 99% de sua energia, devido às diferenças de densidade (2, 3, 4). Ao final da passagem do som pela orelha média, a multiplicação

dos efeitos de alavanca, que é 1,3 vezes, com o das diferenças das áreas das membranas, que é de 17 vezes, transforma a força incidente em uma razão de 22:1, resultando em uma vantagem mecânica total produzida pela orelha média de 28,5 dB (1).

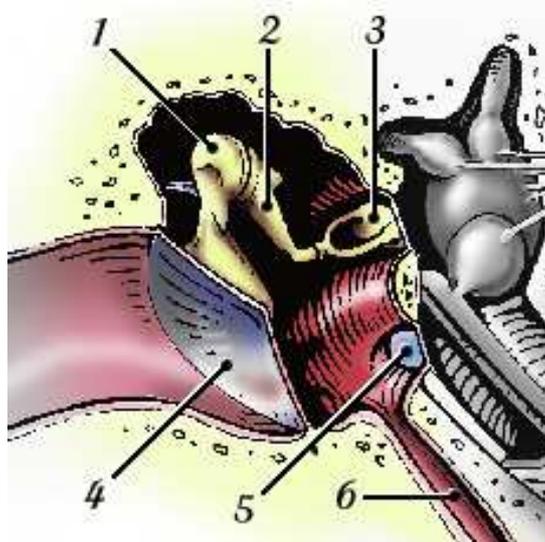


Figura 1 – Estrutura da orelha média:1) ossículo martelo, 2) ossículo bigorna, 3) ossículo estribo, 4) membrana timpânica, 5) janela redonda, 6) tuba auditiva

Fonte: <http://www.cochlea.org/>

Descreveu-se, até aqui, como se dá a passagem do som do ambiente até a orelha interna. Na orelha interna, inicia-se a condução dos impulsos nervosos pelas vias auditivas até as áreas auditivas do cérebro. A orelha interna é um conjunto de cavidades dentro da porção petrosa do osso temporal, denominado labirinto ósseo, preenchido por um líquido com alta concentração de  $Na^+$ , a perilinfa (1, 5). Contido no labirinto ósseo, encontra-se um conjunto de membranas, que constitui o labirinto membranoso, preenchido por líquido com maior concentração de  $K^+$  e menor de  $Na^+$  (1, 5). A porção anterior do labirinto é denominada cóclea e é responsável pela captação das vibrações sonoras advindas das orelhas externa e média e pela conversão das mesmas em impulsos nervosos. A porção posterior constitui o vestíbulo, que atua na captação de informações sobre o posicionamento da cabeça e do corpo no espaço, auxiliando na manutenção do equilíbrio.

A cóclea possui três ductos preenchidos por líquidos chamados de rampa vestibular, rampa média e rampa timpânica. A rampa média limita-se superiormente com a rampa vestibular pela membrana de Reissner e com a rampa timpânica, na porção inferior, pela membrana basilar, sobre a qual se encontra o órgão de Corti, onde estão localizadas as células sensoriais da audição (Figura 2). A cóclea é uma estrutura em espiral que dá duas voltas e meia em torno de um eixo ósseo chamado modíolo (2, 4). A membrana basilar alarga-se gradativamente a cada giro da cóclea, sendo que no giro basal ela possui 0,04 mm, chegando ao giro apical com 0,4 mm. Essa mudança promove aumento gradativo de sua massa, o que promove propriedades de vibração diferentes em cada ponto da membrana (2).

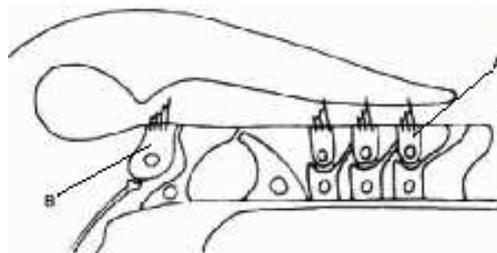


Figura 2 – Órgão de Corti em repouso. A) Células ciliadas externas sobre as células de sustentação sobre a membrana basilar e em contato com membrana tectória em sua porção superior B) Células ciliadas internas (2)

Por essa estrutura própria, a membrana basilar possui picos de vibração que variam conforme a frequência da onda (Figura 3). Para ondas de alta frequência, seu ponto de maior vibração, ponto de mesma frequência de ressonância da membrana e do som incidente, encontra-se próximo à janela oval, enquanto que, para as baixas frequências, o pico de ondulação encontra-se próximo ao ápice da cóclea (1, 2). Da característica especial da membrana basilar, surgiu uma teoria sobre o funcionamento passivo da cóclea, a Teoria da Onda Viajante, com Békésy em 1960 (6).

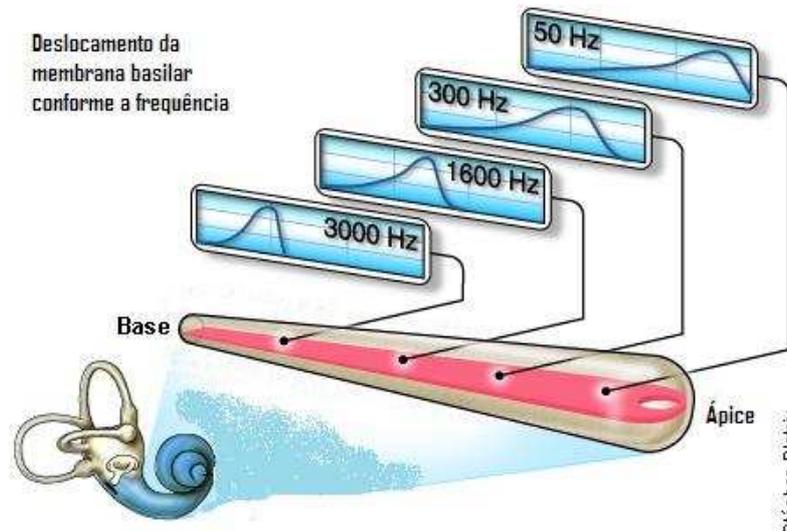


Figura 3 – Resposta tonotópica da membrana basilar

Fonte: <http://www.cochlea.org/>

A pressão sonora que incide sobre a janela oval, pressiona a perilinfa (fluido existente nas rampas vestibular e timpânica), percorre a rampa vestibular até o ápice, sensibilizando a membrana de Reissner, que por sua vez, movimenta o fluido da rampa média, endolinfa, e conseqüentemente, a membrana basilar. Todas as estruturas cocleares vibram em fase (2, 3, 4).

Esse mecanismo, porém, é insuficiente para explicar o complexo funcionamento da cóclea. A literatura aponta a Teoria da Cóclea Ativa (2, 4), que poderia ser resumida em três etapas distintas. 1) A primeira corresponde à transdução mecanoelétrica da onda sonora, realizada pelas células ciliadas externas (Figura 4). As oscilações da membrana basilar e do órgão de Corti, provocadas pela vibração da perilinfa pressionada pelo estribo na janela oval, promovem o deslocamento dos estereocílios das células ciliadas externas. Estes, por sua vez, estão acoplados em sua porção superior à membrana tectória. A estimulação é dependente da frequência, pois a membrana basilar vibra diferentemente para frequências altas (pico de oscilação próximo à porção basal da cóclea) e para as frequências baixas (pico de oscilação próximo ao giro apical coclear) (1). O deslocamento dos estereocílios promove a abertura de canais de potássio na membrana, gerando potenciais elétricos receptores ou potenciais microfônicos cocleares (1, 2, 3, 6).

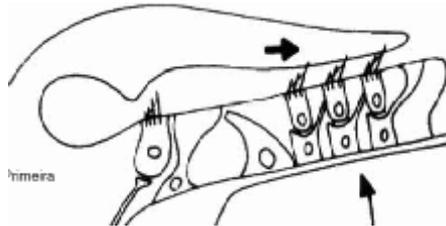


Figura 4 – Etapa 1 – transdução mecanoelétrica das células ciliadas externas (2)

2) Na segunda etapa, transdução eletromecânica de células ciliadas externas (Figura 5), os potenciais gerados provocam contrações rápidas nas células ciliadas externas, em fase com a frequência do som estimulante (6). O mecanismo das contrações rápidas é a base do processo de amplificação ativa da cóclea, pois com a conexão de vibrações que as células fazem entre membrana basilar e tectória (ambas vibrando em fase), ocorre amplificação da frequência da fonte sonora inicial (2, 4).

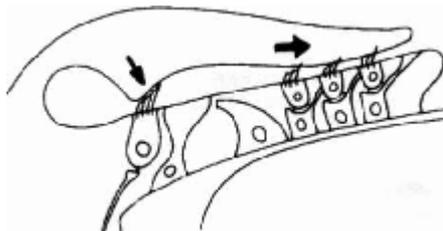


Figura 5 – Etapa 2 – transdução eletromecânica das células ciliadas externas (2)

3) Na terceira e última etapa, transdução mecanoelétrica de células ciliadas internas (Figura 6), a vibração amplificada das membranas basilar e tectória, devido ao mecanismo ativo de células ciliadas externas, provoca o deslocamento dos cílios mais longos do grupo de células ciliadas internas existente na região da frequência estimulada, graças ao contato destes cílios com a membrana tectória. O deslocamento provoca a entrada de potássio com a formação de potencial receptor

que promove a liberação de neurotransmissores e a formação de mensagem sonora codificada em estímulo elétrico (2, 4).

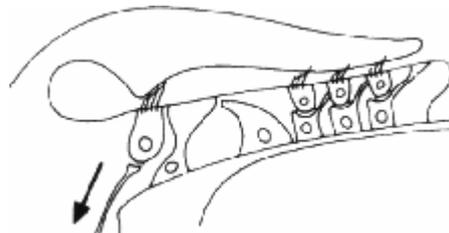


Figura 6 – Etapa 3 – transdução mecanoelétrica de células ciliadas internas (2)

A estria vascular, porção dentro do órgão de Corti, é a estrutura responsável pelas trocas iônicas que promovem ativação e desativação das células ciliadas externas e internas, células sensoriais auditivas. O potencial endococlear, gerado pela passagem de íons da estria vascular para o ducto coclear, é imprescindível para a transdução mecanoelétrica da energia sonora (1).

A informação é, então, transmitida ao nervo vestibulococlear, seguindo para o sistema nervoso auditivo central. O VIII par de nervos cranianos é formado por fibras aferentes e eferentes. As fibras aferentes se originam no órgão sensorial da audição e seguem para o tronco cerebral e cérebro. As eferentes trazem informações do complexo olivar superior, em sua porção medial no tronco encefálico, e inervam as células ciliadas externas (5). Os potenciais gerados em cada fibra aferente e a cada sinapse ao longo das vias auditivas devem estar em sincronia total, para que sejam interpretados adequadamente no córtex auditivo e áreas associativas (7).

As fibras aferentes dos neurônios tipo I, que recebem, no gânglio coclear, as informações provenientes das células ciliadas internas da cóclea, apresentam uma curva de frequência característica, ou seja, apresentam respostas para níveis mínimos de intensidade para uma faixa muito estreita de frequências, ao redor da frequência característica. Essa propriedade de resposta específica por frequência mantém, mesmo na condução neural, as características de tonotopia coclear (1).

O percurso das vias auditivas é complexo e repleto de decussações. Resumidamente, ao sair da cóclea, o nervo vestibulococlear se dirige ao núcleo

coclear e daí para o complexo olivar superior, com participação de sua porção lateral e medial. Passando pelo lemnisco lateral, o trajeto das vias auditivas continua pelo colículo inferior, no limite entre o tronco encefálico e mesencéfalo. A partir do mesencéfalo, as vias auditivas se dissipam pelo tálamo e suas projeções primárias, além do córtex auditivo primário, secundário e áreas de associação (7).

As medidas eletrofisiológicas da audição são utilizadas para avaliação da função auditiva desde a sua porção mais periférica (orelha externa e média), por meio da imitanciometria; em nível de orelha interna, Órgão de Corti (células ciliadas externas), através das emissões otoacústicas (EOA); no nível das vias auditivas ascendentes até o nível do colículo inferior, por meio do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE); nas vias auditivas de projeção talâmica e do córtex primário, utilizando-se dos potenciais evocados auditivos de média latência (PEAML) e no córtex auditivo secundário, por meio de potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL). A vantagem desses exames está na objetividade de seus resultados, sem a necessidade de resposta do indivíduo. Quando tomadas as devidas precauções contra interferências durante a realização desses testes, seus resultados são fidedignos e úteis no diagnóstico audiológico dos indivíduos (7).

A imitanciometria permite avaliação da integridade e funcionalidade da orelha média e avaliação global das vias auditivas. Ela se divide em dois procedimentos: timpanometria e pesquisa de reflexos acústicos. A timpanometria mede a variação da imitância do sistema tímpano-ossicular, frente a diferentes níveis de pressão introduzida por meio de uma sonda no meato acústico externo. O meato acústico deve estar hermeticamente vedado por uma oliva de látex encaixada na ponta da sonda. Uma curva representativa da mobilidade do sistema tímpano-ossicular é, então, traçada. As curvas são classificadas, segundo Jerger (7) como: curva tipo A – curva normal, com pico máximo de mobilidade do sistema por volta de 0 decaPascal (daPa); curva do tipo As – a pressão do pico é igual a da curva tipo A, porém sua amplitude é reduzida – característica de rigidez do sistema; curva do tipo Ad – a pressão do pico é como o da curva tipo A, porém com amplitude muito grande – característica de perda de rigidez do sistema tímpano-ossicular; curva do tipo C – pico de maior mobilidade em pressões negativas – característica de disfunção da tuba auditiva; curva do tipo B – não há verificação de pico na curva timpanométrica, caracterizando presença de líquido ou massa na orelha média (Figura 7).

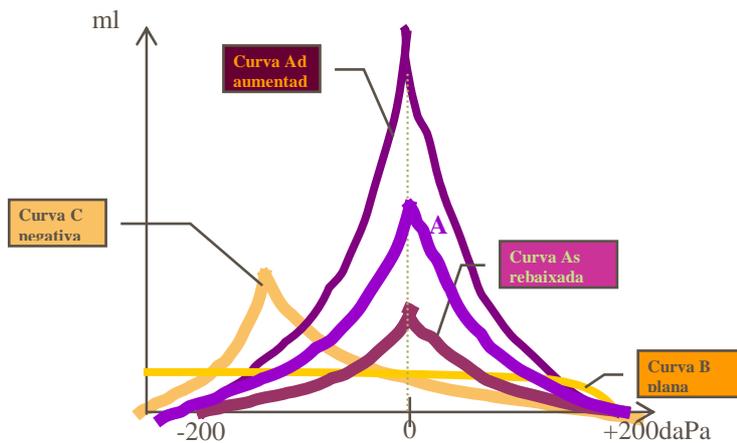


Figura 7 – Curvas timpanométricas dispostas no timpanograma

Fonte: Autoria própria

Os reflexos acústicos são um arco reflexo de proteção do sistema auditivo contra sons em níveis elevados de intensidade (70 a 90 dBNS – nível de sensação). Na apresentação de um som forte, fibras aferentes enviam o sinal elétrico para o sistema nervoso auditivo e, um conjunto de fibras do nervo facial envia informações motoras, no sentido eferente, até os músculos da orelha média. Ao se contraírem, esses músculos promovem redução da admitância do sistema tímpano-ossicular, minimizando a estimulação sonora na orelha interna. A captação do reflexo indica a integridade das vias auditivas responsáveis pelo reflexo, na região de tronco encefálico baixo, além de boa sensibilidade periférica (3).

Dissertando brevemente sobre as emissões otoacústicas, sua origem é coclear, resultante da movimentação de células ciliadas externas. Estas se encontram em três filas externas e seus cílios possuem capacidade de contração e distensão. Além de auxiliarem no processo de transdução mecanoelétrica, as células ciliadas externas, graças à contração de seus cílios, emitem um som similar acusticamente ao som captado. Kemp (6), em 1978, passou a utilizar, pela primeira vez, a técnica de captação desse eco produzido na orelha interna por meio de microfone situado no conduto auditivo externo. As emissões otoacústicas (EOA), como foi batizada a descoberta de Kemp, são, portanto, um produto resultante de ação de células ciliadas externas. Elas são, conseqüentemente, uma forma de avaliar a quantidade de células e seu funcionamento (8). Para um bom exame, no entanto, é necessária a integridade e uma boa funcionalidade de orelha média, para

que não haja distorções e perda da energia do estímulo-teste e do som produzido na cóclea, a ser captado no conduto auditivo externo (6, 9). As EOA podem ser eliciadas por um estímulo robusto transiente, o clique. As EOA transientes (EOAT) são facilmente captadas nas frequências da fala, entre 1 e 4 kHz, e em orelhas mais jovens, essa resposta pode se estender até 7 kHz. Para frequências que apresentam limiares audiométricos acima de 20/30 dB, as EOAT apresentam respostas tipicamente ausentes, devido à grande sensibilidade do teste para disfunções cocleares (9). Um outro método para gravação das EOA utiliza estimulação com dois tons puros intermodulados de forma não linear que, dentro da cóclea, produzem variadas frequências que poderão ser captadas pela sonda no conduto auditivo externo. A EOA evocada por produto de distorção (EOAPD) oferece observação de uma banda maior de frequências, porém com menor sensibilidade para lesões mínimas ou subclínicas em adultos. Ambos os tipos de EOA refletem a capacidade de resolução de frequências da cóclea, sendo úteis para avaliar sua funcionalidade (9).

Com relação ao potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE), as primeiras experiências que pesquisaram potenciais elétricos auditivos captados na orelha externa datam de 1967. O sinal acústico promove potenciais de ação neuronais, gerando ondas elétricas que percorrem a via auditiva, até 10 milissegundos (ms) após a sua apresentação. Este exame capta ondas elétricas geradas em diferentes estruturas anatômicas situadas em diversos níveis do tronco cerebral a partir da cóclea, seguindo a via auditiva ascendente: onda I – nervo acústico; onda II – núcleo coclear; onda III – complexo olivar superior; onda IV – lemnisco lateral; onda V – colículo inferior; onda VI – corpo geniculado medial (7). As ondas elétricas captadas são traçadas e analisadas sob os parâmetros: latência absoluta de cada onda, intervalo de tempo entre as ondas (interpícos: I-III; III-V; I-V) e suas respectivas amplitudes.

Os potenciais auditivos de média latência (PEAML) são potenciais neurogênicos gerados, provavelmente, no tálamo e em suas projeções primárias e córtex primário, com latências em torno de 10 a 50 ms, que podem ser registrados por meio de eletrodos de superfície localizados na fronte e couro cabeludo (10). A interpretação do PEAML consiste na análise da morfologia das ondas e identificação dos picos positivos e negativos No, Po, Na, Pa, Nb, Pb. O complexo Na – Pa estima bem o limiar auditivo comportamental (11). Lesões corticais apresentaram efeito

mínimo sobre a onda Na, enquanto que alterações no colículo inferior, corpo geniculado medial, no tálamo, no giro de Heschl no lobo temporal, área receptiva da audição, afetam substancialmente o registro da onda Na (12). Para as ondas Pa e Pb, a formação reticular está envolvida, a ponto do estado de consciência afetar o registro da onda Pa (12).

O P300 é um potencial de longa latência, gerado por uma rede neural complexa, envolvendo vias aferentes e eferentes entre tálamo e o córtex têmporo-parietal e pré-frontal e entre tálamo, hipocampo e sistema límbico. Há a participação ainda do tronco encefálico e da formação reticular, responsáveis pela detecção, discriminação de eventos acústicos, assim como pela manutenção do estado de alerta e atenção, importante para boa captação deste potencial (12, 13). Ele ocorre por volta de 300 ms após a apresentação do sinal acústico, em resposta discriminativa para o som divergente que o sujeito fornece frente a um som frequente e outro raro apresentado em intervalos aleatórios. Por isso, o P300 é chamado de potencial cognitivo ou relacionado a evento (13). O processo de maturação deste potencial dura até a adolescência, sendo que entre 6 anos até aproximadamente 17 anos, a latência diminui, a amplitude aumenta e a morfologia melhora, atingindo sua menor latência entre 18 e 24 anos (12). Há eventos elétricos, como resposta do sistema nervoso auditivo, que não dependem da atenção do paciente, potenciais exógenos – P1, N1, P2, N2 – que surgem a partir de 80 ms após estimulação sonora. As ondas N1 e P2 sofrem mudanças em sua configuração conforme ocorre a maturação do sistema auditivo em crianças, desde bebês até a idade escolar. Essas mudanças envolvem alteração complexa na morfologia, amplitude e latência dos potenciais e refletem, provavelmente, maturação de elementos neurais e conexões sinápticas das áreas auditivas corticais (12).

A avaliação audiológica completa, porém, não se baseia somente em respostas a partir de métodos eletrofisiológicos, que independem ou dependem pouco da colaboração do paciente. A resposta do sujeito ao som fornece um outro parâmetro de avaliação, a avaliação psicoacústica (3). Essa avaliação é importante para o diagnóstico audiológico e trata-se da audiometria tonal limiar, na qual o paciente deve responder ao menor nível de intensidade que for capaz, obtendo-se assim o limiar tonal comportamental. A definição de limiar de audibilidade é a intensidade sonora em que o sujeito responde para 50% do número total de apresentações do estímulo (14). Tal procedimento possui grande reprodutibilidade,

apesar de não se ter certeza do quanto a resposta do sujeito difere do seu limiar real. A audiometria garante para o clínico, porém, com alto grau de precisão, a definição do grau da perda auditiva (14).

## 1.2 DOENÇA FALCIFORME

O sistema auditivo, para um bom funcionamento, depende das condições de saúde geral do paciente. No Brasil, a doença falciforme (DF) é uma questão central de saúde pública e tem sua maior prevalência entre indivíduos negros e pardos (afrodescendentes). É uma doença hereditária muito prevalente no país e sua ocorrência varia de região para região, atingindo de 0,1 a 0,3 % da população negra e um crescente número de brancos (15, 16).

A hemoglobina é uma proteína transportada pelos eritrócitos ou hemácias, células vermelhas do sangue, e tem como função fixar o oxigênio e transportá-lo para todos os tecidos do organismo, para manter a atividade celular e recolher o gás carbônico aí produzido, para conduzi-lo aos pulmões (16). A DF é uma hemoglobinopatia, geneticamente herdada, causada pela mutação do ácido glutâmico na sexta posição do canal beta da hemoglobina normal (Hb A). Ocorre uma substituição desse aminoácido por valina, um aminoácido hidrofóbico, resultando numa hemoglobina alterada (Hb S), ou por lisina, gerando hemoglobina Hb C (15, 16, 17). Frente a certas condições específicas de desidratação e desoxigenação causada pela mutação, provocam alterações nas propriedades físico-químicas da molécula de hemoglobina, resultando no processo de polimerização, contatos intramoleculares que resultam na formação de um gel de cristais (Figura 8). Os glóbulos vermelhos alteram, em consequência, sua forma, agregam-se e dificultam a circulação do sangue em vasos sanguíneos de pequeno calibre (18, 19, 20).

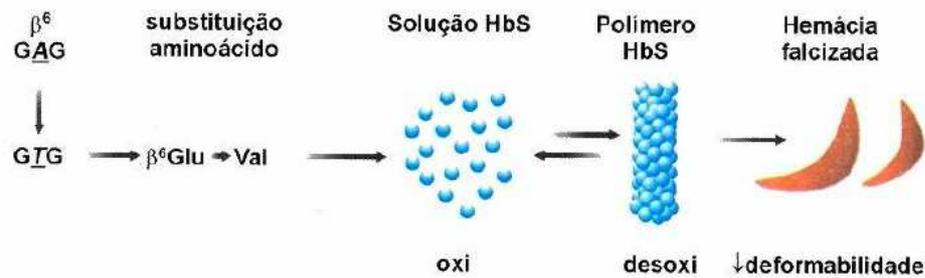


Figura 8 – Processo de falcização

Fonte: Zago MA; Falcão, RP; Pasquini, Ricardo. Hematologia: fundamentos e práticas. São Paulo. Ed. Atheneu, 2004

No indivíduo normal, a hemoglobina formada é denominada A (18). Na DF mais prevalente no país, a hemoglobina produzida anormalmente é chamada de S. Dependendo do material genético herdado dos pais, o indivíduo pode ser considerado normal (AA), portador de DF (SS) ou ainda, portador de traço falcêmico (AS). Além da DF há outras hemoglobinopatias como a talassemia entre outras e suas denominações variam (SC, SD, S-talassemia) (18).

O eritrócito ou glóbulo vermelho saudável é leve, circular e flui facilmente pelos menores capilares do organismo, sobrevivendo até 120 dias. A célula falciforme, por sua vez, é pesada e de difícil transporte pelos pequenos vasos. Sobrevivem por 20 dias ou menos. As mudanças morfológicas da célula acarretam alterações fisiológicas causadas pela obstrução de capilares (Figura 9) e pela redução de sua habilidade de transportar oxigênio (20, 21). Dentre os sinais e sintomas das hemoglobinopatias estão: crise de dor, icterícia, síndrome mão-pé (inchaço, dor e vermelhidão), infecções, úlceras de perna, sequestro do sangue no baço, derrames, falência renal. Os capilares obstruídos por todo o organismo, microtrombos, podem levar à falência de órgãos por isquemia (18).

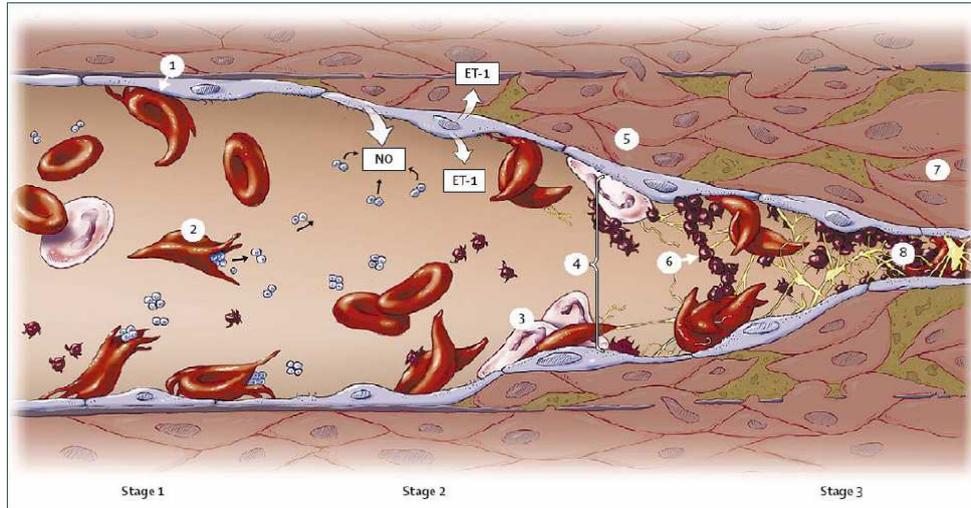


Figura 9 – Processo de vasocclusão de vasos sanguíneos pouco calibrosos  
 Fonte: Switzer JA et al. Lancet Neurol 2006;5:501

As crises vasoclusivas na DF são controladas com medidas de hidratação, visto que a desidratação e a hemoconcentração produzem este processo (22). As infecções, alimentação pobre em nutrientes, exposição ao frio e umidade podem precipitar as crises. São preconizadas, portanto, medidas preventivas como a profilaxia contra infecções por uso de penicilina profilática, imunização e orientações quanto à nutrição, educação e higiene (18 e 22). Nos casos em que a crise gera um quadro mais grave como acidente vascular cerebral, crises aplásticas com comprometimento de função cardíaca, crises de sequestro esplênico, priapismo, septicemia, entre outros, a redução do excesso de concentração de hemácias falciformes no sangue exige o procedimento de transfusão exsanguínea. Sem a transfusão, por exemplo, o risco de recidiva de um acidente vascular cerebral é de 67% até dois anos após o episódio e de 80% nos primeiros anos (18). Para redução de sobrecarga de ferro liberado no sangue, associa-se a transfusão ao processo de quelação. Para isso, faz-se uso de medicação conhecidamente ototóxica, causando perda auditiva neurossensorial em alta frequência, reversível ou permanente, dependendo da dosagem e tempo de exposição à medicação (23, 24, 25).

### 1.3 DOENÇA FALCIFORME E DEFICIÊNCIA AUDITIVA

O sistema auditivo, constituído por orelha externa, média e interna, possui grande irrigação vascular, principalmente na estria vascular na orelha interna. Nessa região há uma alta taxa de consumo de oxigênio e uma pobre capacidade de metabolismo anaeróbico, o que torna a orelha interna sensível à anóxia (26).

A prevalência da deficiência auditiva na doença falciforme (DF) é bem variável. Estudos revelaram, por meio de levantamento bibliográfico (21, 26), uma prevalência de perdas neurossensoriais, que afetam o sistema auditivo a partir da orelha interna, bilaterais ou unilaterais, de grau de comprometimento variável, atingindo principalmente altas frequências. Essa prevalência variou de acordo com o local pesquisado: 8% na Nigéria (27), 12% nos Estados Unidos (28), 22% na Jamaica (29), 36,5% no Quênia (30) e até 60% em Gana (31). Essa variação pode estar ligada ao tipo de DF característica de cada região do mundo, além do nível de comprometimento das sequelas relacionadas à doença, que norteia os tipos de tratamento aos quais cada caso é submetido.

A etiologia da perda auditiva ainda não está bem esclarecida. A perda pode ser condutiva, com impedimento de orelha externa e/ou média à transmissão do som (17, 32), visto que a suscetibilidade dos indivíduos portadores de DF a infecções é maior do que a da população em geral (18). Pode ser ainda sensorial (32), visto que a atividade coclear exige alto metabolismo e trocas gasosas (26). Ou pode ser do tipo neural (32), afetando a transmissão do impulso nervoso produzido no órgão sensorial para o nervo vestibulococlear (VIII par de nervos cranianos) e para a via auditiva central. As alterações no sistema auditivo, porém, merecem maior investigação para esclarecer a associação ou não de fatores periféricos pré-neurais e fatores neurais, a partir do VIII par e nas vias auditivas até córtex auditivo.

A literatura ressalta ainda a ação ototóxica dos tratamentos para controle de acidente vascular cerebral e demais sequelas da crise vasclusiva. As amplitudes das emissões otoacústicas por produto de distorção em medição realizada pré e pós-quelação apresentaram diferenças estatisticamente significantes, estando menores após a aplicação do procedimento (21). Outro estudo (33) identificou dentre 25 pacientes afetados com perdas auditivas, apenas um com grau severo de comprometimento. Os autores correlacionaram este dado ao nível de comprometimento em função da severidade da doença neste paciente, que havia

sofrido mais de três episódios de crises falciformes por ano, ou seja, ataques de dor, infecções e acidente vascular cerebral (33), sendo exposto a procedimentos ototóxicos.

A variabilidade dos resultados encontrados na avaliação do sistema auditivo, apontada na literatura, revela hipóteses diferentes e alimenta questionamentos sobre as condições audiológicas dos portadores de DF e as possíveis causas do problema. Um estudo detalhado sobre o funcionamento de todo o sistema auditivo de portadores de DF, sem interferência das sequelas advindas das crises e dos tratamentos disponíveis, se faz necessário, para que se chegue a uma conclusão acerca da prevalência de perda auditiva, da sua natureza e fisiopatologia.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo é avaliar a integridade do sistema auditivo periférico e central de indivíduos portadores de doença falciforme, sem seqüelas neurológicas, por meio de avaliação eletrofisiológica com imitanciometria, potenciais evocados auditivos de curta e longa latência e emissões otoacústicas.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- verificar prevalência de perdas auditivas neurossensoriais em grupo portador de doença falciforme atendido no Hospital de Apoio – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal;
- comparar os dados encontrados com a prevalência de perdas auditivas em grupo controle (não portador);
- analisar os achados para verificar função coclear, atividade neural periférica e de vias auditivas associativas.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 PARTICIPANTES

Foi realizado um estudo descritivo transversal, em 80 indivíduos entre oito e 20 anos de idade. O primeiro grupo foi constituído por 40 indivíduos com doença falciforme (DF), atendidos no Hospital de Apoio da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Conforme dados coletados em prontuário, todos os pacientes não apresentavam descrição de isquemia, terapia de transfusão regular ou quelação. O grupo controle constituiu-se de 40 sujeitos não portadores de DF, conforme relato, recrutados em escolas de ensino fundamental e médio, pareados por idade e sexo com o primeiro grupo.

Como critério de inclusão neste estudo, todos os participantes passaram por uma triagem timpanométrica, para avaliação de funcionalidade da orelha média, de forma a garantir boa captação das respostas eletrofisiológicas. A idade mínima foi estipulada devido à exigência de maturação e compreensão para execução do potencial cognitivo P300 e a idade máxima para que se evitasse surgimento de variáveis como envelhecimento auditivo ou lesões do sistema auditivo em decorrência de tratamento ou sequelas da DF.

Os critérios de exclusão foram: 1) histórico de acidente vascular cerebral, 2) tratamento com transfusão de sangue regular, 3) uso de medicação quelante, que reduz a concentração de ferro no sangue, advinda da destruição das células falciformes e 4) história otológica prévia. Todos esses fatores podem provocar lesões ao sistema auditivo periférico e central como sequela da DF. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da DF sobre o sistema auditivo periférico e central, não levando em consideração as sequelas ou efeitos ototóxicos dos medicamentos utilizados para controle dessas sequelas.

Seguindo as recomendações da Resolução 196/96, o projeto desta tese foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e foi aprovado sob o protocolo número 032/2006 (Anexo I). Todos os participantes foram esclarecidos sobre os procedimentos utilizados, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido ao concordarem com a participação (Anexos II e III).

## 2.2 PROCEDIMENTOS E MATERIAL

Foi realizada, em princípio, uma entrevista com os pais para coleta de dados como histórico de saúde geral e otológico do participante, assim como uso de medicação ou histórico de tratamentos ototóxicos (Anexo IV). Os demais procedimentos de avaliação foram realizados bilateralmente, iniciando por uma triagem imitanciométrica, com uso do imitanciômetro modelo AT235 da marca INTERACOUSTICS<sup>®</sup>, Assen, Dinamarca.

Para realização dos potenciais evocados auditivos, utilizando o equipamento Navigator - Auditory Evoked Potentials da marca BIO-LOGIC<sup>®</sup>, Mundelein-IL, USA, executou-se limpeza da pele e colocação dos eletrodos de prata conforme o Sistema Internacional 10-20, Fz, A1 e A2, além do eletrodo terra. A impedância da pele não foi maior que 5 quilo-ohms (K $\Omega$ ) e a diferença intereletrodos não ultrapassou 2 K $\Omega$ . Essa medição foi realizada periodicamente durante a coleta de dados. A avaliação foi realizada com pacientes em repouso, sem utilização de sedação.

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) avaliou as vias auditivas desde o nervo auditivo até tronco cerebral, durante 10 milissegundos (ms) de condução neural, utilizando estímulo clique por meio de fone de inserção. A taxa de apresentação foi de 27,7 cliques/segundo (34) e a polaridade rarefeita. Analisaram-se as latências absolutas das ondas I, III e V e as interlatências I-III, III-V e I-V, além do limiar eletrofisiológico, menor intensidade capaz de produzir a formação de onda V. Os limiares eletrofisiológicos identificados até 25 dBNA foram considerados dentro da sensibilidade neural normal, entre 30 e 45 dBNA foi considerado como perda leve de sensibilidade neural, entre 50 e 75 dBNA considerou-se perda moderada de sensibilidade neural, acima de 80 dBNA, a perda de sensibilidade neural foi categorizada como severa e as ausências de onda V para o valor máximo avaliado em 90 dBNA, a perda foi considerada profunda.

Avaliou-se o córtex auditivo primário por meio de potencial evocado auditivo de longa latência (P300), utilizando dois estímulos tone-burst a 70 dBnHL, com taxa de apresentação de 1,10 estímulos por segundo, na polaridade alternada, captando a condução neural até 530 ms. Foi usado o paradigma *odd-ball*, com uma sequência aleatória do estímulo frequente, de 1000 Hz e do estímulo raro, de 2000 Hz. Neste teste, foi solicitada a atenção do paciente para julgamento dos estímulos e para contar mentalmente o número de apresentações do estímulo raro. Analisou-se a

latência absoluta da onda P300. A visualização e análise dos exames eletrofisiológicos ocorreram por meio de computador.

As emissões otoacústicas (EOA) foram executadas, tanto transientes (EOAT), como por produto de distorção (EOAPD), com o objetivo de verificar integridade de células ciliadas externas na orelha interna, por meio do software Scout da marca BIOLOGIC<sup>®</sup>, com os acessórios: sonda e olivas. Foram analisadas as amplitudes absolutas e a relação entre a emissão e o ruído produzido internamente pelo organismo (relação sinal/ruído). As emissões otoacústicas transientes (EOAT) utilizaram o estímulo clique, em intensidade por volta de 80 dBNPS, para estimular o órgão sensorial e foram analisadas por bandas de frequência (1.5, 2, 3 e 4 kHz), com relação à amplitude absoluta da emissão e à relação entre essa amplitude e a amplitude do ruído captado pelo equipamento, denominada relação sinal/ruído. As emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOADP) utilizaram dois tons puros como estímulo para o órgão sensorial auditivo, com a intensidade da primeira frequência (F1) de 65 dBNPS (L1) e da segunda frequência (F2) de 55 dBNPS (L2) e com uma relação de frequência de aproximadamente  $F2/F1 = 1,22$  e a resposta foi analisada pela amplitude absoluta da emissão e da relação sinal/ruído de acordo com a frequência do produto da distorção de  $(2F1-F2)$ , produzido pela atividade coclear (2, 2.5, 3, 4, 5 e 6 kHz).

A avaliação comportamental por meio de audiometria tonal e vocal, apesar de relevante e enriquecedora para compreensão das alterações audiológicas e suas implicações sobre o comportamento auditivo, não foi realizada neste trabalho, devido à impossibilidade de realização no mesmo local e momento dos demais procedimentos, o que implicaria perda de participantes e conseqüente redução do potencial de análise deste estudo.

### 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do pacote estatístico SPSS na versão 13.5. Foi realizada a estatística descritiva para caracterizar medidas de tendência central, distribuição e variância dos exames audiológicos. A comparação entre os grupos e as variáveis escalares e nominais foi feita por meio do teste ANOVA e análise multivariada, correlação de Phi e V de Cramer para

variáveis nominais, além dos cálculos de prevalência de perda auditiva em ambos os grupos avaliados.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 DEMOGRAFIA, ANAMNESE E IMITANCIOMETRIA

Foram avaliados 80 sujeitos, sendo 40 do grupo portador de doença falciforme (DF) e 40 do grupo controle, com faixa etária entre oito e 20 anos (Tabela 1 e 2). Conforme os dados dos prontuários, 34 pacientes apresentavam genótipo HbSS (85%), 3 HbSC (7,5%) e 3 HbSB-talassemia (7,5%).

Tabela 1 – Distribuição dos participantes de acordo com gênero e grupo

<b>GRUPO</b>	<b>FEMININO</b>	<b>MASCULINO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Controle</b>	21	19	40
<b>DF</b>	19	21	40
<b>Total</b>	40	40	80

Tabela 2 – Distribuição da amostra de acordo com o grupo de estudo e faixa etária

<b>FAIXA ETÁRIA</b>	<b>CONTROLE</b>	<b>DF</b>	<b>TOTAL</b>
<b>8 a 11 anos</b>	28	23	51
<b>12 a 15 anos</b>	5	9	14
<b>16 a 20 anos</b>	7	8	15
<b>Total</b>	40	40	80

Na entrevista inicial, não houve relato de uso de medicamentos ototóxicos específicos para tratamento da doença falciforme, restringindo-se à administração de complexo vitamínico, ácido fólico e analgésicos esporádicos (66,6% do grupo DF).

Tabela 3 – Distribuição dos dados demográficos dos grupos de portadores doença falciforme (DF) e controle, apresentados em número absoluto (n) e percentil (%)

<b>Resultados da Anamnese</b>	<b>Controle</b>		<b>DF</b>	
	n	%	n	%
História de otite	0	0	4	5,1
Queixa auditiva	0	0	4	5,1
Consanguinidade	0	0	8	10,3
Surdez na família	15	37,5	15	38,5

Antes da submissão dos participantes aos potenciais evocados, foi realizada imitanciometria, constituída de timpanometria e pesquisa de reflexos acústicos. Os resultados desses exames estão apresentados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Resultados da timpanometria de acordo com o lado avaliado

<b>Timpanometria</b>	<b>Direita</b>	<b>Esquerda</b>	<b>Total</b>
A	75	73	148
AS	2	5	7
B	0	0	0
C	3	2	5
Total	80	80	160

Não foi observada nenhuma curva tipo B (Tabela 4), característica de presença de líquido na orelha média, resultado que impediria captação adequada de potenciais e emissões otoacústicas.

A grande maioria dos participantes apresentou reflexos acústicos ipsi e contralaterais presentes bilateralmente (Tabela 5). Tais resultados são compatíveis com os da timpanometria.

Tabela 5 – Resultados da pesquisa de reflexos acústicos, conforme o lado avaliado

<b>Reflexos</b>	<b>Direita</b>	<b>Esquerda</b>	<b>Total</b>
Ipsilateral ausente	5	4	9
Ipsilateral presente	75	76	151
Total	80	80	160
Contralateral ausente	8	7	15
Contralateral presente	72	73	145
Total	80	80	160

### 3.2 POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

No grupo DF, 11 (27,5%) participantes apresentaram perda auditiva, sendo 6 unilaterais, com orelha direita afetada em 4 delas, e 5 perdas bilaterais, com simetria entre os lados afetados em dois casos e perda auditiva pior à direita em dois sujeitos e pior à esquerda em um, perfazendo 16 (20%) orelhas com limiares eletrofisiológicos maiores do que 20 dB, em um total de 80 orelhas testadas. No grupo controle, duas (5%) crianças foram afetadas, sendo uma com perda auditiva unilateral e outra bilateral, ou seja, 3 (3,8%) das 80 orelhas avaliadas apresentaram limiares eletrofisiológicos piores do que 20 dB. Os testes de correlação mostraram a existência de associação significativa entre grupo de estudo e a presença da perda auditiva ( $p = 0,003$ ). A média dos limiares foi de 20,5 dBNA no grupo controle e de 23,5 dBNA no grupo DF, com diferenças estatisticamente significantes no resultado da ANOVA ( $p=0.009 / F=6.9$ ).

Para análise diferenciada dos resultados, o grupo DF foi dividido conforme detecção ou não de perdas auditivas, sendo o grupo DF afetado formado por indivíduos com perda e o grupo DF não-afetado, sem perda auditiva. Os limiares médios no grupo DF afetado foi de 32,7 dBNA, no grupo DF não-afetado foi de 20 dBNA e do grupo controle foi de 20,5 dBNA, com diferença estatisticamente significativa no resultado da ANOVA para os valores absolutos dos limiares eletrofisiológicos ( $p<0,001 / F=37,2$ ).

Apesar das médias de limiares mostrarem-se diferentes para cada genótipo de doença falciforme da amostra (HbSB 26,67 dB, HbSS 23,53 dB, HbSC 20 dB), a análise multivariada não verificou influência significativa dos genótipos sobre os limiares ( $p=0,51$ ). A distribuição das orelhas de acordo com as perdas auditivas conforme seu grau de acordo com o grupo de estudo está apresentada na Tabela 6. O resultado da análise multivariada não evidenciou efeito das variáveis orelha testada e gênero sobre os limiares eletrofisiológicos.

Tabela 6 – Distribuição dos achados relacionados ao grau de perda auditiva de acordo com o grupo de estudo

Classificação da Perda	Controle		DF Afetado	
	n	%	n	%
Normal	77	96,3	63	78,7
Perda Leve	3	3,8	13	16,2
Perda Moderada	0	0	2	2,5
Perda Severa	0	0	1	1,2
Total	80	100	80	100

Quanto à análise das latências absolutas das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V, observou-se que os valores médios de latência do grupo DF afetado mostraram tendência a serem menores que os dos demais grupos (Tabela 7). Puderam-se identificar, porém, diferenças estatisticamente significantes apenas entre os valores médios da latência do interpico I-V ( $p=0,034$ ).

As médias das latências do potencial evocado de longa latência (P300) estão apresentadas na Tabela 7 e não mostraram diferenças estatisticamente significantes no teste ANOVA ( $p=0,59$ ).

Tabela 7 – Valores médios de latências absolutas das ondas I, III e V, dos interpicos I-III, III-V e I-V e do P300 em milissegundos (ms), distribuídos por grupo

<b>Latências</b>	<b>Grupo</b>	<b>Latência Média (ms)</b>	<b>Desvio Padrão (ms)</b>
Onda I	Controle	2,40	0,24
	DF Não Afetado	2,38	0,24
	DF Afetado	2,30	0,57
Onda III	Controle	4,56	0,24
	DF Não Afetado	4,55	0,30
	DF Afetado	4,43	1,02
Onda V	Controle	6,31	0,24
	DF Não Afetado	6,31	0,32
	DF Afetado	6,12	1,39
I-III	Controle	2,16	0,17
	DF Não Afetado	2,16	0,17
	DF Afetado	2,10	0,56
III-V	Controle	1,75	0,21
	DF Não Afetado	1,78	0,22
	DF Afetado	1,66	0,41
I-V	Controle	3,91	0,20
	DF Não Afetado	3,95	0,22
	DF Afetado	3,64	1,03
P300	Controle	352,23	45,10
	DF Não Afetado	347,36	21,78
	DF Afetado	356,06	36,08

### 3.3 EMISSÕES OTOACÚSTICAS

As emissões otoacústicas avaliaram a integridade das células ciliadas externas, localizadas na cóclea. As amplitudes de respostas e a relação sinal/ruído nas emissões otoacústicas transientes, utilizando o estímulo clique, não apresentaram diferenças estatísticas na ANOVA, ao se compararem orelhas direita e esquerda ou sexo dos participantes.

Observaram-se medidas de amplitude maiores no grupo controle do que as do grupo DF (Figura 10), para todas as frequências analisadas nas EOAT, com diferenças estatisticamente significantes nas faixas de 2 kHz ( $p=0,009$  /  $F=6,94$ ) e 3 kHz ( $p=0,008$  /  $F=7,21$ ), conforme a ANOVA (Tabela 8).

Tabela 8 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo

GRUPO	AMPLITUDE							
	1.5 kHz		2.0 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Controle	0,5	6,7	5,0*	5,8	4,3*	5,4	1,2	6,6
DF	-0,1	5,6	2,8*	4,6	2,0*	5,0	-0,6	7,7

\* $p<0,05$

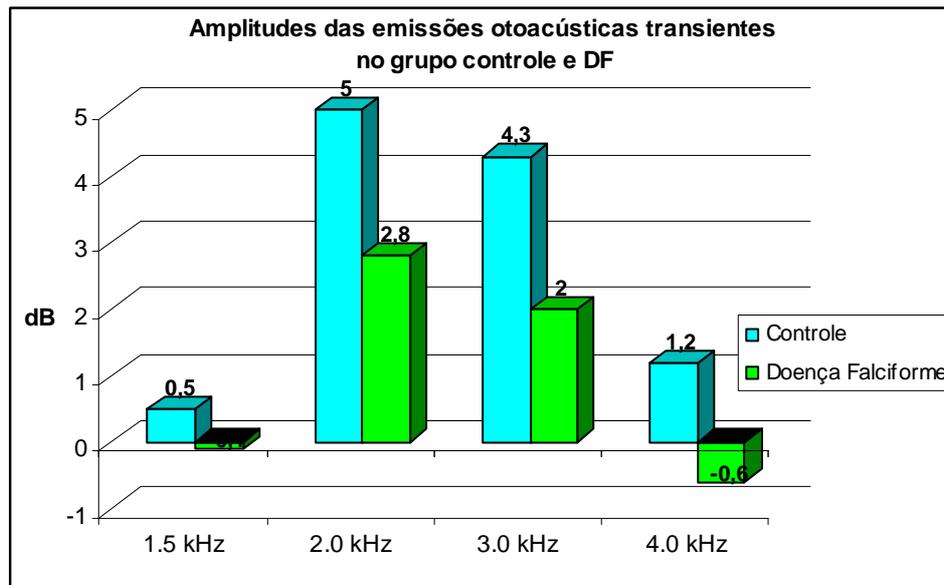


Figura 10 – Distribuição das amplitudes, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo

As medidas de relação sinal/ruído também foram maiores no grupo controle do que as do grupo DF, para todas as frequências analisadas nas EOAT (Figura 11), com diferenças estatisticamente significantes nas faixas de 3 kHz ( $p=0,011$  /  $F=6,67$ ) e 4 kHz ( $p=0,007$  /  $F=7,58$ ), conforme a ANOVA (Tabela 9).

Tabela 9 – Apresentação das medidas de relação entre o sinal e o ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo

GRUPO	RELAÇÃO SINAL/RUÍDO							
	1.5 kHz		2.0 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Controle	6,7	6,8	8,2	5,9	8,1*	5,5	7,0*	4,0
DF	6,1	5,9	6,6	4,6	6,1*	3,8	5,4*	3,7

\* $p<0,05$

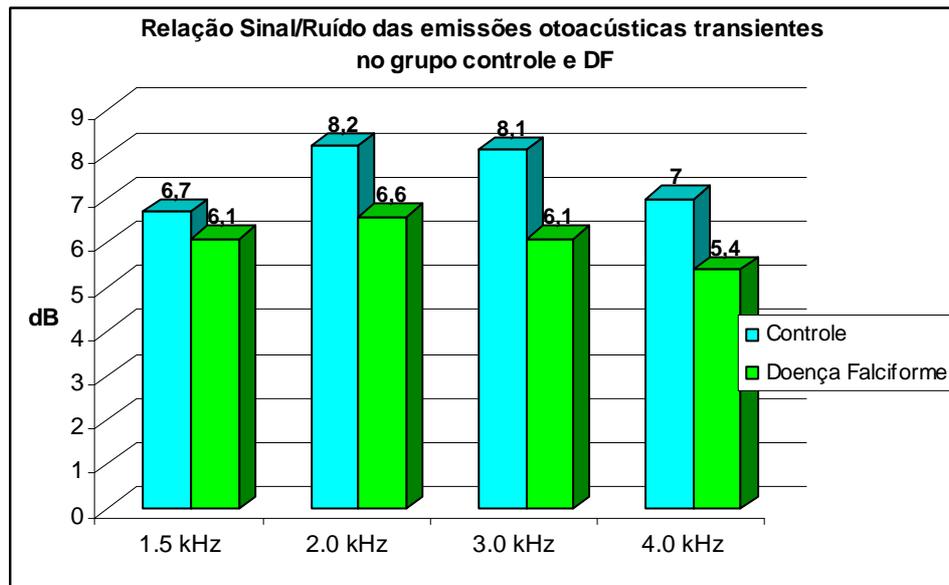


Figura 11 – Distribuição das medidas de relação entre o sinal e o ruído, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por dois grupos de estudo

Quanto às EOAPD, as comparações de amplitude e da relação sinal/ruído com sexo e orelha avaliada não demonstraram diferença estatisticamente significativa pela ANOVA. Ao se compararem os grupos estudados, observou-se amplitude de emissões otoacústicas maior no grupo controle (Figura 12), com diferença estatística para amplitude das frequências de 2 kHz ( $p=0,003$  /  $F=9,05$ ) e 2.5 kHz ( $p<0,001$  /  $F=14,91$ ), conforme descrito na Tabela 10.

Tabela 10 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo

GRUPO	AMPLITUDE											
	2.0 kHz		2.5 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz		5.0 kHz		6.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Controle</b>	8,8*	7,5	5,6*	7,6	4,2	7,40	4,5	8,2	1,4	8,3	-0,5	8,5
<b>DF</b>	3,4*	9,8	1,7*	8,8	3,3	6,2	2,8	6,7	0,2	8,2	-1,0	8,4

\* $p<0,05$

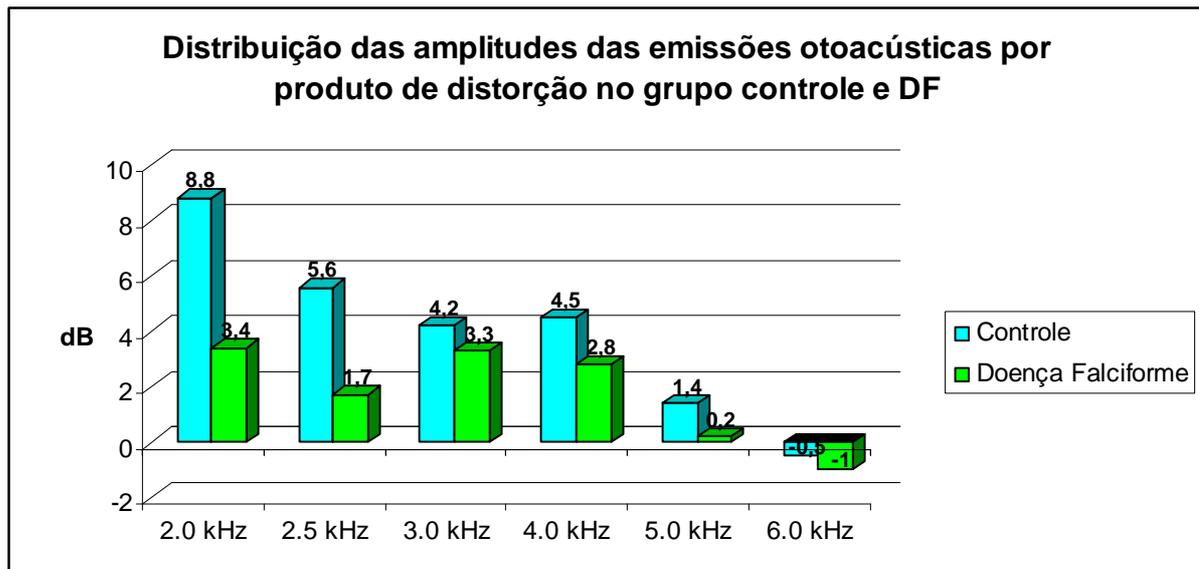


Figura 12 – Distribuição das amplitudes, em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo

Na análise da relação sinal/ruído, observou-se, pela ANOVA, diferença estatisticamente significativa para as frequências de 5 kHz ( $p=0,03$  /  $F=4,78$ ) e 6 kHz ( $p=0,04$  /  $F=4,14$ ), e uma tendência à diferença identificada nas frequências de 2 kHz ( $p=0,06$  /  $F=3,49$ ) e 3 kHz ( $p=0,07$  /  $F=3,20$ ), conforme apresentado na Tabela 11. As respostas mantiveram-se maiores no grupo controle (Figura 13).

Tabela 11 – Apresentação das medidas de relação sinal/ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo

GRUPO	RELAÇÃO SINAL/RUÍDO											
	2.0 kHz		2.5 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz		5.0 kHz		6.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Controle</b>	15,3	8,4	13,8	7,8	16,2	8,4	17,4	9,3	15,2*	8,5	15,8*	9,6
<b>DF</b>	12,8	8,6	12,3	8,1	14,1	6,9	15,2	8,3	12,1*	9,5	12,8*	8,9

\* $p<0,05$

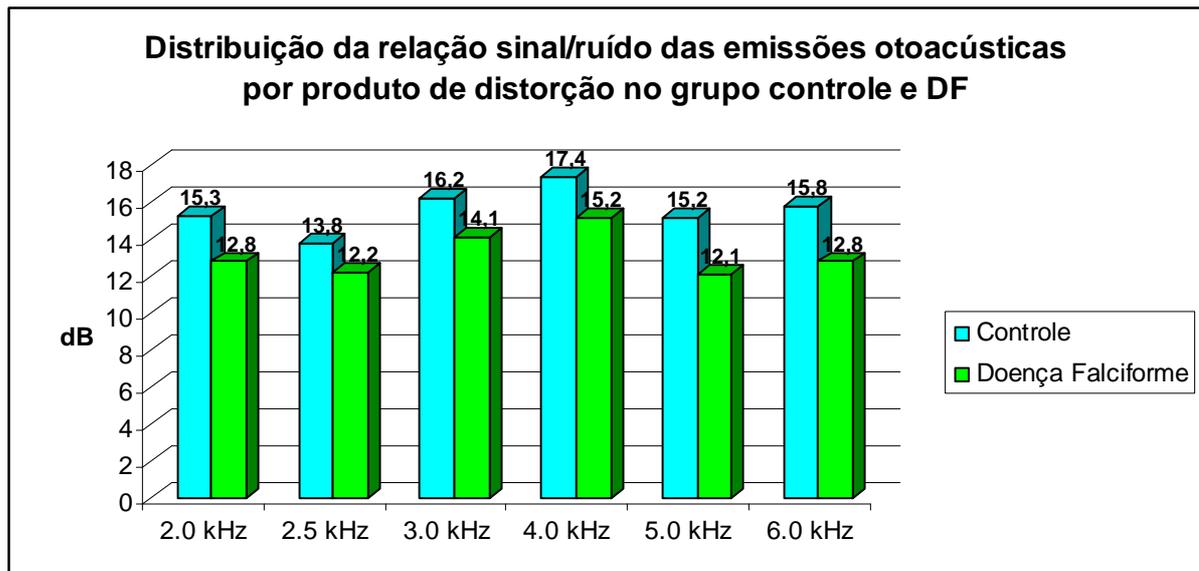


Figura 13 – Distribuição das medidas de relação sinal/ruído, em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por grupo de estudo

Novamente, foi possível observar que tanto em amplitude como em relação sinal/ruído, as medidas das emissões otoacústicas mostraram-se maiores no grupo controle do que no grupo DF.

Para que fosse possível se verificar a influência da perda auditiva sobre as emissões otoacústicas, foi realizada nova análise estatística dos resultados de EOAT e EOAPD, de acordo com grupo controle e o grupo DF com audição normal (não afetado) e com perda auditiva (afetado), conforme critério estipulado anteriormente, ou seja, limiares eletrofisiológicos maiores do que 20 dB. Tais dados são apresentados nas tabelas de 12 a 15.

Tabela 12 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

GRUPO	AMPLITUDE							
	1.5 kHz		2.0 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Controle</b>	0,5	6,7	5,0*	5,8	4,3*	5,4	1,2*	6,6
<b>DF não afetado</b>	-0,5	5,5	3,2*	4,6	2,6*	5,2	0,4*	8,2
<b>DF afetado</b>	0,8	5,9	1,7*	4,5	0,4*	4,4	-3,6*	7,2

\*p<0,05

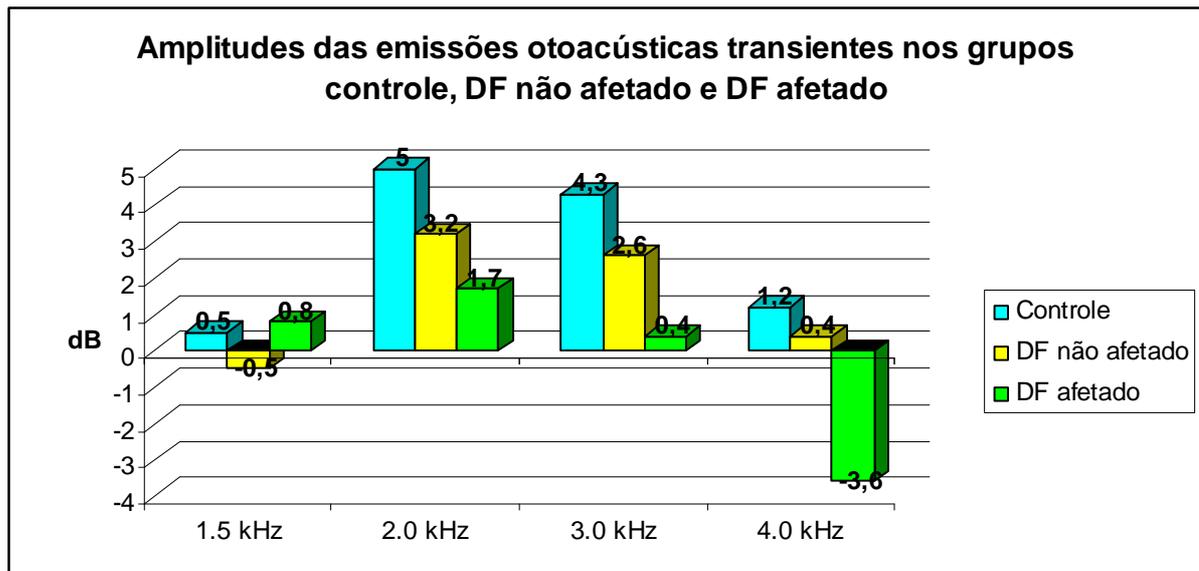


Figura 14 – Distribuição das amplitudes, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

A ANOVA identificou diferenças nas amplitudes das EOAT verificada nos três grupos de estudo, semelhantes à análise realizada com apenas dois grupos, ou seja, em 2 kHz ( $p=0,019$  /  $F=4,06$ ), em 3 kHz ( $p=0,007$  /  $F=5,09$ ) e em 4 kHz ( $p=0,022$  /  $F=3,93$ ). Notou-se, porém, que na banda de frequência de 1.5 kHz, o grupo DF afetado com perda auditiva apresentou maior amplitude do que o grupo DF não afetado e controle (Tabela 12), mesmo que sem significância estatística. Nas demais frequências as respostas mantiveram-se maiores nos grupos controle e DF não afetado (Figura 14).

Tabela 13 – Apresentação das medidas de relação entre o sinal e o ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

GRUPO	RELAÇÃO SINAL/RUÍDO							
	1.5 kHz		2.0 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Controle</b>	6,7	6,8	8,2	5,9	8,1*	5,5	7,0*	4,0
<b>DF não afetado</b>	5,7	5,7	7,0	4,9	6,4*	4,0	5,4*	3,9
<b>DF afetado</b>	7,2	6,5	5,8	3,4	5,5*	3,2	5,2*	3,1

\* $p<0,05$

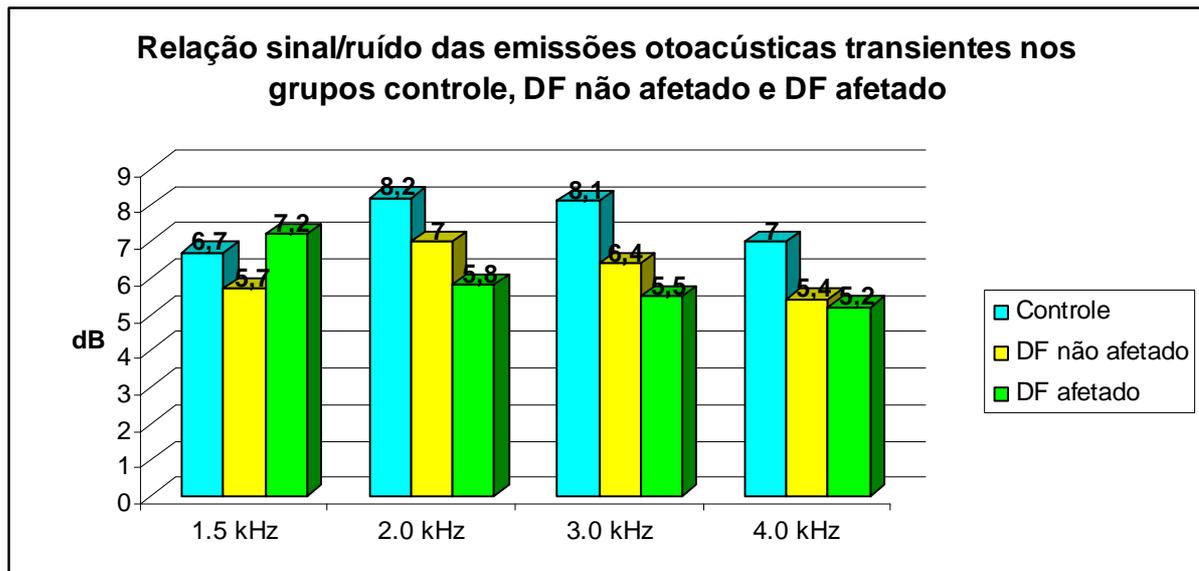


Figura 15 – Distribuição das medidas de relação entre o sinal e o ruído, em dB, das EOAT para cada banda de frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

Na análise das EOAT para o parâmetro relação sinal/ruído, a ANOVA identificou mesmo efeito com três grupos do que com dois: 3 kHz ( $p=0,029$  /  $F=3,63$ ) e 4 kHz ( $p=0,025$  /  $F=3,79$ ), conforme apresentado na Tabela 13. A frequência de 1.5 kHz, porém, apresentou relação sinal/ruído maior no grupo DF afetado do que nos dois demais grupos, sem significância estatística, enquanto as demais mantiveram melhores respostas no grupo controle (Figura 15).

Tabela 14 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

GRUPO	AMPLITUDE											
	2.0 kHz		2.5 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz		5.0 kHz		6.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Controle</b>	8,8*	7,5	5,6*	7,6	4,2	7,4	4,5	8,2	1,4	8,3	-0,5	8,5
<b>DF não afetado</b>	3,7*	10,2	1,2*	9,5	3,2	6,4	3,1	7,0	0,3	8,9	-0,0	8,7
<b>DF afetado</b>	2,7*	8,8	2,9*	6,5	3,7	5,7	2,0	5,7	-0,2	6,4	-3,6	7,3

\* $p<0,05$

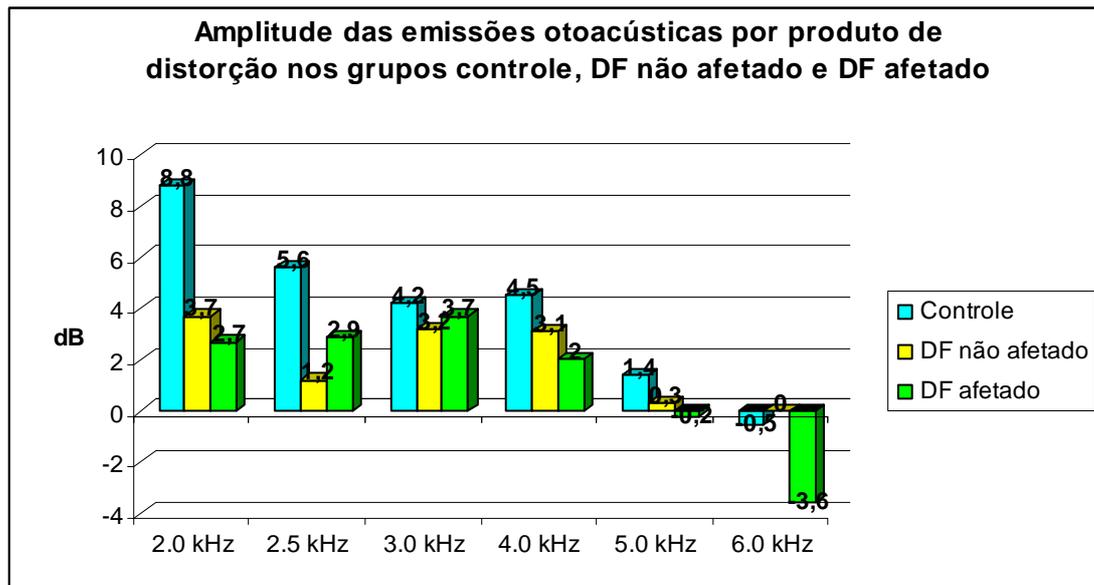


Figura 16 – Apresentação das amplitudes e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

As amplitudes apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao grupo analisado, levando-se em consideração os três grupos de estudo, nas mesmas frequências do teste que levou em consideração apenas dois grupos, conforme apresentado na Tabela 14: 2 kHz ( $p=0,001$  /  $F=7,53$ ) e 2.5 kHz ( $p=0,009$  /  $F=4,85$ ). Além disso, para todas as frequências avaliadas, as amplitudes do grupo controle foram maiores do que os demais e apenas nas frequências de 2.5 e 3 kHz o grupo DF afetado com perda auditiva apresentou maior amplitude do que o grupo DF sem perda, sem significância estatística (Figura 16).

Tabela 15 – Apresentação das medidas de relação sinal/ruído e desvio padrão (DP), em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

GRUPO	RELAÇÃO SINAL/RUÍDO											
	2.0 kHz		2.5 kHz		3.0 kHz		4.0 kHz		5.0 kHz		6.0 kHz	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Controle</b>	15,3	8,4	13,8	7,8	16,2	8,4	17,4	9,3	15,2	8,5	15,8	9,6
<b>DF não afetado</b>	13,0	9,4	12,0	8,8	13,9	7,5	15,3	8,9	11,7	10,2	12,9	9,8
<b>DF afetado</b>	11,9	6,0	13,3	5,7	14,5	5,0	15,0	6,8	13,1	7,3	12,8	6,0

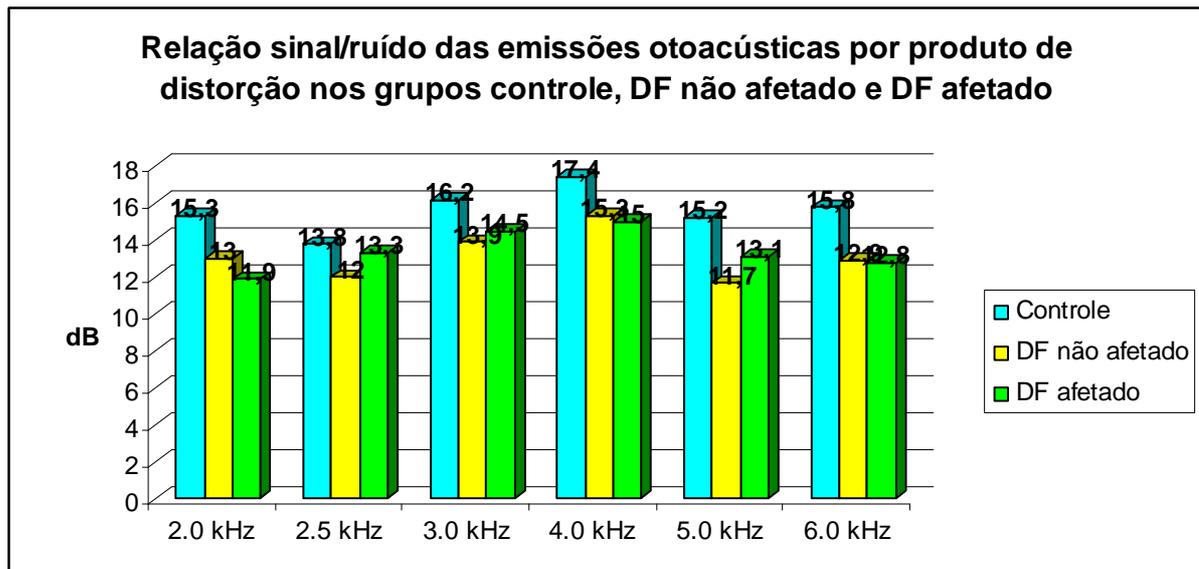


Figura 17 – Distribuição das medidas de relação sinal/ruído, em dB, das EOAPD para cada frequência avaliada, distribuídas por três grupos de estudo

A análise das medidas de relação entre o sinal (emissão) e ruído na emissão otoacústica por produto de distorção não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle, DF não afetado e afetado. Observaram-se ainda que as medidas no grupo controle foram maiores para todas as frequências avaliadas em relação aos demais grupos (Tabela 15). Comparando-se ainda, os grupos DF com e sem perda auditiva, as medidas mostraram-se maiores no grupo com perda (afetado) nas frequências de 2,5; 4 e 5 kHz, porém sem significância estatística (Figura 17).

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 DOS RESULTADOS GERAIS

A prevalência de perda auditiva nos portadores de doença falciforme atendidos no Hospital de Apoio de Brasília (HAB-DF) foi de 20%. É importante ressaltar que participaram da pesquisa apenas indivíduos sem episódios isquêmicos, sem história de terapia de transfusão regular ou quelação, o que sugere que a origem da perda auditiva seja, inicialmente, devido à doença falciforme. O tipo de perda auditiva identificado foi neurossensorial com indícios de alteração coclear de grau predominantemente leve.

O questionário de anamnese aplicado aos pais ou aos próprios pacientes (anexo IV) permitiu verificar os critérios de exclusão como uso de medicação ototóxica, histórico médico e otológico, não sendo necessário descartar nenhum participante. Verificou-se, porém, a existência de consanguinidade, um fator de risco para perdas auditivas (3), no grupo DF apresentado na Tabela 3. Além da perda auditiva, em famílias com traço falcêmico ou doença falciforme, aumenta-se a probabilidade de manter a alteração genética em prole com histórico de consanguinidade (18). O aconselhamento genético é uma ferramenta de prevenção primária prevista em programas de orientação ao falcêmico, porém oito famílias apresentaram-se desatentas a este risco, na amostra de 40 falcêmicos.

Os resultados da triagem imitanciométrica demonstraram ausência de alterações de orelha média, ratificando a natureza neurossensorial dos achados. O presente estudo avaliou crianças acima de 8 anos, faixa etária em que diminui a suscetibilidade a infecções de vias aéreas e otológicas (35). Numa amostra de crianças de 6 meses a 7 anos, verificou-se 22,6% de incidência de perdas auditivas condutivas. A faixa etária e a própria doença falciforme justificam uma predisposição às afecções de orelha média (17).

Nesta pesquisa, seis indivíduos apresentaram perdas auditivas unilaterais, com 4 orelhas direitas afetadas, e 5 perdas bilaterais. Tal resultado mostrou-se de acordo com os dados da literatura, que não afirma ou justifica a prevalência de perdas unilaterais ou bilaterais. De sete pacientes avaliados em uma pesquisa, foram detectados dois sujeitos com perda unilateral e cinco bilaterais (36). Para as perdas unilaterais, os autores buscaram avaliar alteração retrococlear, por meio de

potencial evocado auditivo e observaram alterações cocleares (36). Em outro estudo, observaram-se 19 participantes com perdas bilaterais e 17 com unilaterais, sendo 12 na orelha esquerda, compararam seus resultados com a literatura, porém não relataram nenhuma explicação científica para perdas unilaterais predominantes à esquerda (37). Este estudo encontrou maior número de orelhas afetadas à direita.

A literatura que estudou a prevalência de perdas auditivas em portadores de doença falciforme sugeriu lesões ao sistema auditivo provenientes do efeito ototóxico do tratamento para controle de processos isquêmicos. A prevalência de perdas auditivas em pacientes submetidos à terapia de transfusão regular e quelação foi de 29% (24) e de 27,3% (23). A literatura buscou, ainda, a prevalência de perda auditiva em pacientes em estado estável da doença, porém com presença de sequelas controladas e encontrou valores entre 13,5% (36) e 29,1% (31). Em oposição a tais estudos, o presente trabalho não avaliou nenhum paciente com maiores complicações da doença. Apesar disso, detectou-se 20% de perdas auditivas.

Há indícios de que a perda auditiva tenha um caráter progressivo em portadores de doença falciforme. Uma coorte de 84 crianças de 6 meses a 7 anos de idade encontrou 3,5% de perdas auditivas neurossensoriais (17). Por outro lado, ao se estudar uma amostra com indivíduos com idade entre 16 e 50 anos, observou-se uma prevalência de 45,57% (37). A maior proporção em relação aos estudos anteriores foi justificada pelos autores pela idade e história de crises sucessivas dos participantes do estudo, apesar de todos estarem em estado controlado da doença (37). Tais estudos, com amostras com faixas etárias em limites opostos, sugerem que a perda é progressiva devido à própria doença e às suas consequências (17 e 37).

Seguindo a hipótese de que o tratamento com hidroxiureia teria efeito preventivo sobre as alterações auditivas advindas das crises vasoclusivas, uma pesquisa com crianças normouvintes, divididas em grupo sem DF (controle), grupo com DF sem tratamento com hidroxiureia e com DF sob tratamento, observou respostas de EOAPD semelhantes no grupo controle e no grupo com DF sob tratamento (38). Tal estudo buscou justificar resultados controversos de pesquisas anteriores que identificaram EOAPD com maior amplitude em crianças com DF em relação às crianças sem DF (32, 39). Uma das hipóteses levantadas pelos autores foi a de uma reação inflamatória, advinda das crises vasoclusivas, provocar

exacerbação de respostas de células ciliadas (32, 39), o que foi confirmado com os resultados em resposta a hidroxiureia (38).

Em estudo que calculou a prevalência de perda auditiva em adultos conforme o tipo de alteração na hemoglobina, observou-se que a doença falciforme do tipo SC possuiu prevalência significativa maior de perda auditiva, seguido de SBeta-talassemia e por fim a forma homozigótica SS, nesta ordem (40). A forma homozigótica da doença (SS) é referida como a com maior sintomatologia que produzem um quadro mais grave da DF (18). Neste trabalho, os participantes possuíam, em sua maioria (85%), genótipo homozigótico (SS). Vale observar, porém, que apesar do pequeno número representante dos demais genótipos, os indivíduos com Sbeta-talassemia apresentaram limiares para estimulação neural maiores do que os SS.

É importante ressaltar as diferenças metodológicas evidenciadas na revisão da literatura internacional acerca da avaliação audiológica em pacientes com doença falciforme. A avaliação audiológica básica, com audiometria tonal associada ou não à imitanciometria foi empregada em vários trabalhos (15, 24, 26, 31, 40). Muitas vezes, tais resultados eram associados a outras avaliações comportamentais como o Short Increment Sensitivity Index Test (SISI), para avaliação do fenômeno de recrutamento, caracteristicamente coclear ou o Tone Decay Test, para avaliação do fenômeno de adaptação, caracteristicamente neural (30, 41, 42). Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico foram utilizados associados à audiometria (23, 25, 33, 36, 37, 43). As emissões otoacústicas foram utilizadas apenas com a modalidade por produto de distorção em indivíduos normouvintes avaliados previamente por meio de audiometria (32, 38, 39). Conforme o objetivo de localizar a alteração no sistema auditivo dos portadores de doença falciforme, foram utilizados neste trabalho apenas procedimentos eletrofisiológicos, devido à impossibilidade de associar tais exames com a avaliação comportamental como a audiometria. Executou-se, portanto, imitanciometria, potenciais evocados auditivos de curta e longa latências e emissões otoacústicas, cuja associação não foi encontrada na revisão de literatura.

## 4.2 DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS

A perda auditiva identificada neste trabalho foi do tipo neurossensorial, caracterizada por lesão coclear (sensorial), identificada pela redução do intervalo I-V do PEATE, de grau leve, entre 30 e 40 dBNA, em 59,1% dos casos. Alguns trabalhos identificaram a perda, sem determinar claramente seu mecanismo (15, 31, 33, 37, 41, 42). Outros afirmaram achados compatíveis com alterações cocleares (25, 30, 36, 43). Porém, a associação de danos cocleares com degenerações neurais das vias auditivas é uma hipótese levantada (31, 41).

A hipótese de alterações de origem sensorial (coclear) da perda auditiva na doença falciforme foi reforçada na medida em que não se evidenciaram diferenças significativas com relação às médias das latências absolutas das ondas I, III e V e interpicos I-III e III-V. No interpico I-V, porém, observou-se diferença significativa entre os grupos. As médias de latência dos grupos controle e DF normal mostraram-se maiores que no grupo DF. O interpico I-V representa a velocidade de condução neural desde o momento em que o som é eliciado, passando por todo o sistema auditivo periférico até o colículo inferior. O aumento da velocidade de condução nesta porção da via auditiva, com conseqüente redução do intervalo do interpico, é indicativo de recrutamento eletrofisiológico, fenômeno coclear caracterizado pelo aumento da sensibilidade a intensidades elevadas (44, 45, 46).

Os achados revelam, ainda, latências adequadas, entre 280 e 380 ms, para P300 em portadores de doença falciforme sem diferença estatística entre os grupos. Os valores se assemelham aos encontrados na literatura (47). Tal resultado corrobora a hipótese de que a seqüela auditiva da doença falciforme concentra-se basicamente no órgão sensorial, sem atingir vias auditivas de forma determinante. O potencial de longa latência P300 tem sido bastante utilizado para associar transtornos de atenção ou aprendizagem com alteração de vias auditivas centrais (até córtex auditivo primário) (47). A literatura relacionada à doença falciforme revela a possibilidade de alterações auditivas centrais (31, 41), porém, após longa revisão da literatura, não foi encontrado estudo com avaliação de vias auditivas além do tronco encefálico, utilizando potenciais de média ou longa latência.

Os potenciais evocados auditivos, porém, têm sido utilizados como estratégia de avaliação da função cognitiva relacionada à atenção auditiva em pacientes com dificuldades escolares, alterações de processamento auditivo, déficits de atenção ou

mesmo com perdas auditivas. Crianças com história de repetência apresentam latência de P300 maiores que crianças não repetentes (48). A associação do P300 com uso de medicação para transtornos de atenção foi estudada em um trabalho com 21 crianças e apesar do número reduzido de crianças e de diferenças não significativas, os traçados ausentes foram mais freqüentes no grupo sem medicação (47). Devido aos transtornos causados pelas crises de dor, internações frequentes, além das perdas auditivas identificadas nos falcêmicos, associações entre alterações de processamento da informação auditiva e potenciais de média e longa latência merecem maior investigação, apesar de o presente estudo ter evidenciado, em uma avaliação quantitativa, latências para P300 adequadas.

#### 4.3 DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS

Esta pesquisa analisou as medidas de amplitude e da relação sinal/ruído das EOAT e EOAPD em jovens portadores de DF e comparou com jovens não falcêmicos, observando medidas maiores no grupo sem DF. Por possuírem características não-lineares e por serem inibidas em casos de lesão do sistema sensorial como ocorre nas perdas auditivas cocleares, acredita-se que as EOA sejam uma resposta da fisiologia ativa da cóclea, responsável pela amplificação e refinamento acústico das células ciliadas externas para sons de fraca intensidade, incidentes no sistema auditivo (6, 9). Partindo do pressuposto de que a vasclusão advinda das alterações circulatórias pode gerar uma alteração no metabolismo coclear e conseqüentemente lesionar células sensoriais cocleares na DF, as medidas mais elevadas dos parâmetros das EOA avaliados neste estudo nos participantes sem DF reforçam a natureza sensorial das alterações auditivas da DF, já apontada em outros trabalhos anteriores (26, 43, 49).

A amplitude das emissões otoacústicas em bebês são bem robustas, estando acima de 30 dB NPS para as EOA transientes e acima de 20 para EOA por produto de distorção (9). As amplitudes em adultos reduzem para valores abaixo de 3 dB NPS (9). A média das amplitudes de emissões otoacústicas tanto transiente como por produto de distorção em frequências abaixo de 2 kHz ou acima de 4 kHz mostraram-se ainda menores do que este padrão estipulado, principalmente entre os falcêmicos. A redução das amplitudes em altas frequências novamente reforça o efeito da vasclusão no sistema sensorial.

As emissões otoacústicas por produto de distorção foram aplicadas em jovens afroamericanos normouvintes, portadores de DF, partindo da hipótese de que este exame identificaria lesões cocleares nesses pacientes, antes de surgirem alterações audiométricas (32). Seus resultados, no entanto, apresentaram-se paradoxais, pois as amplitudes de resposta foram maiores no grupo com DF do que no grupo sem DF. Foram levantadas várias hipóteses alternativas na tentativa de explicar o resultado inesperado, como uma lesão no sistema eferente olivococlear que controla a amplitude das EOA, ou ainda reduções de medidas anatômicas de meato acústico externo e orelha média nos indivíduos com DF, que levariam a mudanças de ressonância responsáveis por uma maior amplificação das EOA captadas nesses indivíduos. Baseada nesses resultados foi executada uma pesquisa acerca das características anatômicas e funcionais das orelhas externa e média em indivíduos portadores e não portadores de DF (39), com características semelhantes ao estudo anterior (32). Muitos dos participantes fizeram parte das duas amostras. Os autores concluíram que as características anatômicas e funcionais das cavidades auditivas dos participantes não justificam as diferenças de amplitude na respostas da EOA (39). Na coleta das EOA, os autores identificaram, novamente, emissões otoacústicas maiores no grupo com DF do que no grupo sem, corroborando com a literatura (32, 39).

Apesar dos resultados relatados serem compatíveis com toda a carga teórica levantada para alterações sensoriais em pacientes portadores de DF, as respostas de emissões otoacústicas maiores no grupo controle não estão de acordo com os apontados pela literatura (32, 39). Na análise dos resultados, identificaram-se no grupo com DF alguns indivíduos com perdas auditivas de graus variados. Essa é uma diferença significativa entre o grupo analisado neste trabalho, pois os demais trabalhos que fizeram análise das emissões otoacústicas utilizaram portadores de DF sem perdas auditivas (32, 39).

Foi realizada, portanto, uma redistribuição dos grupos, dividindo o grupo portador de DF em um grupo sem perda auditiva (não-afetado) e com perda auditiva (afetado). Como pode ser observado nas tabelas 11, 12, 13 e 14, as amplitudes e as medidas da relação sinal/ruído, tanto para EOAT como para EOAPD permaneceram maiores para o grupo controle, divergindo dos estudos anteriores. Tal dado é compatível, porém, com a hipótese de que a doença falciforme, por si só, altera o sistema vascular coclear, gerando lesões sensoriais no sistema auditivo. Observou-

se ainda que, algumas frequências, aleatórias o grupo DF afetado apresentou respostas maiores. Este efeito, porém não foi estatisticamente significativo e distribuído de forma aleatória. Não há como formular hipóteses ou explicações para o dado. As medidas maiores no grupo de indivíduos com perda auditiva, tanto em emissão otoacústica transiente como por produto de distorção, mesmo que em frequências isoladas, são resultados paradoxais que merecem maior investigação. Porém, as respostas de emissão otoacústica sempre maiores no grupo controle condizem com a hipótese de lesão coclear em consequência da vasoclusão.

O presente estudo, portanto, identificou alterações sensoriais de grau leve em paciente de 8 a 20 anos, portadores de doença falciforme sem histórico de eventos isquêmicos, transfusão regular ou quelação, ou seja, sem histórico de ototoxicidade. A doença falciforme parece produzir uma alteração na fisiologia coclear, mesmo antes da submissão do indivíduo a tratamento ototóxico ou sequelas específicas da doença.

## 5 CONCLUSÃO

Este trabalho verificou uma prevalência de 20% de perda auditiva em pacientes com doença falciforme sem história de transfusão regular, quelação ou sequelas neurológicas, enquanto que nos participantes não-portadores identificou-se 3,8% de perda auditiva.

Na avaliação do sistema periférico, foi descartada a alteração condutiva pela imitanciometria. A metodologia eletrofisiológica utilizada não permitiu identificação de alterações neurais nas porções avaliadas, pois as latências absolutas das ondas I, III e V do PEATE e do potencial cognitivo P300 indicaram condução neural normal da saída da cóclea até córtex auditivo. Evidenciaram-se respostas cocleares, nas emissões otoacústicas, menores no grupo com doença falciforme.

O foco da alteração auditiva mostrou-se coclear, em vista dos achados de redução da latência do interpico I-V, indicativa de recrutamento auditivo, fenômeno coclear causado por alterações sensoriais e medidas de emissões otoacústicas, tanto transientes como por produto de distorção, rebaixadas no grupo doença falciforme em relação ao grupo controle.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A triagem neonatal realizada ao nascimento, no chamado teste do pezinho, possibilita a identificação precoce da doença falciforme e, em consequência, permite que sejam tomadas estratégias de prevenção contra as complicações da doença. A triagem auditiva neonatal universal e especialmente em bebês identificados com doença falciforme seria bastante útil para estabelecer programas de prevenção e de acompanhamento da função auditiva desde o nascimento e durante a evolução da doença, nos momentos de crises vasclusivas e no decorrer do processo terapêutico já caracterizado como ototóxico. Um programa de acompanhamento da função auditiva seria importantíssimo de ser implantado nos serviços de hematologia da SES-DF que recebem os pacientes com doença falciforme.

Diante dos resultados apresentados no presente estudo, serão elaboradas orientações específicas sobre o risco de perdas auditivas pela evolução da doença falciforme direcionadas aos profissionais de saúde relacionados ao acompanhamento dos falcêmicos e aos pais e responsáveis por essas crianças.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Bonaldi LV, Angelis MA, Ribeiro EC, Smith RL. Bases anatômicas da audição e do equilíbrio. São Paulo: Santos; 2004.
- 2 Oliveira JAA. Fisiologia clínica da audição: cóclea ativa. In: Lopes Filho O, Campos CAH. Tratado de Otorinolaringologia. São Paulo: Roca; 1994.
- 3 Russo ICP, Santos TMM. Anatomia e fisiologia do órgão da audição e do equilíbrio. In: Russo ICP, Santos TMM. A prática da audiologia clínica. São Paulo: Cortez Editora; 1994.
- 4 Zemlin WR. Audição. In: Zemlin WR Princípios de anatomia e fisiologia em fonoaudiologia. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000.
- 5 Menezes PL, Caldas Neto S, Motta MA. Biofísica da Audição. São Paulo: Lovise, 2005.
- 6 Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Acoust Soc Am. 1978 nov; 64(5): 1386-91.
- 7 Carvallo RMM. Fonoaudiologia informação para a formação: procedimentos em audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- 8 Avan P, Elbez M, Bonfils P. Click-evoked otoacoustic emissions and the influence of high-frequency hearing losses in humans. J Acoust Soc Am. 1997; 101(5): 2771-7.
- 9 Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. British Medical Bulletin. 2002; 63:223-41.
- 10 Costa SMB, Costa Filho AO, Cardoso MRA. Estudo do potencial evocado auditivo de média latência: efeito da orelha, sexo e idade. Pró-fono Revista de Atualização Científica. 2003 mai-ago; 15(2): 181-8.

11 Schochat E. Resposta de latência média em crianças e adolescentes normo-ouvintes. Pró-fono Revista de Atualização Científica. 2003 jan-abr; 5(1): 65-74.

12 Musiek FE, Lee WW. Potenciais de média e longa latência. In: Musiek FE, Rintelmann WF. Perspectivas atuais em avaliação auditiva. Barueri: Manole; 2001.

13 Duarte JL, Alvarenga KF, Costa Filho OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2004 nov-dez; 70(6): 180-5.

14 Wilber LA. Audiometria tonal liminar: via aérea e via ósea. In: Musiek FE, Rintelmann WF. Perspectivas atuais em avaliação auditiva. Barueri: Manole; 2001.

15 Piltcher O, Cigana L, Friedriech J, Ribeiro FAQ, Costa SS. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. American Journal of Otolaryngology. 2000 mar-abr; 121(2): 75-9.

16 Bastos CC. Estudo soroepidemiológico para os vírus da hepatite b, hepatite c e da imunodeficiência humana em pacientes com doenças falciformes [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2000.

17 MacDonald CB, Bauer PW, Cox LC, McMahon L. Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999 25; 47(1): 23-8.

18 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: ANVISA; 2002.

19 Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 9ª edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1997.

20 Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steinberg MH. New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2000: 2-17.

- 21 Burch-Sims GP, Matzock VR. Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. *Journal of Communication Disorders*. 2005; 38: 321-9.
- 22 Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematologia Hemoterapia*. 2007; 29 (3): 23.
- 23 Kontzoglou G, Koussi A, Tsatra J, Noussios G, Vital V, Sagarakis G, et al. Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northern Greece. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1996; 35: 223-30.
- 24 Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, Francombe WH, Tyler B. Desferriaxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol*. 1997; 26(2): 116-22.
- 25 Ambrosetti U, Dondè E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacological Research*. 2000; 42(5): 485-7.
- 26 Mgbor N, Emodi I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *Internacional Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2004; 68: 1413-6.
- 27 Ogisi FO, Okafor LA. Assessment of auditory function in sickle cell anemia patients in Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1987; 39: 28-31.
- 28 Serjeant SR. Sickle cell disease. Oxford Med Pub. 1985; 85: 13585-604.
- 29 Todd GB, Serjeant RR, Larson. Sensorineural hearing loss in Jamaicans with sickle cell disease. *Acta Otolaryng Stockh*. 1973; 76: 268-72.
- 30 Tsibuleyskaya G, Oburu H, Aluoch J. Sensorineural hearing loss in patients with sickle cell anaemia in Kenya. *East Afr Med J*. 1996; 73: 471-3.
- 31 Atsina K, Ankra-Badu G. Sensorineural hearing loss in Ghanaians with sickle cell anaemia. *Trop Geogr Med*. 1988; 40: 204-8.

32 Downs CR, Stuart A, Holbert D. With homozygous sickle cell disease. *J Commun Disord.* 2000; 33: 111–29.

33 Koussi A, Zafeiriou DI, Kontzoglou G, Tsatra I, Noussios G, Athanassiou M. Hearing loss in children with sickle cell disease. *Acta Oto-Rhino-Laringol Belg.* 2001; 55: 235-9.

34 Hood LJ. *Clinical applications of the auditory brainstem response.* San Diego: Singular publishing group; 1998.

35 Northern J, Downs MP. *Audição na Infância.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005.

36 Ajulo SO, Osiname AI, Myatt HM. Sensorineural hearing loss in sickle cell anaemia – a United Kingdom study. *J Laryngol Otol.* 1993; 107: 790–4.

37 Jovanovic-Bateman L, Hedreville R. Sensorineural hearing loss with brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe. *J Laryngol Otol.* 2006; 20: 627–30.

38 Stuart A, Jones SM, Walker LJ. Insights into elevated distortion product otoacoustic emissions in sickle cell disease: comparisons of hydroxyurea-treated and non-treated young children. *Hearing Research.* 2006 feb; 212 (1-2): 83-9.

39 Walker LJ, Stuart A, Green WB. Outer and middle ear status and distortion product otoacoustic emissions in children with sickle cell disease. *American Journal of Audiology.* 2004 dec; 13:164-72.

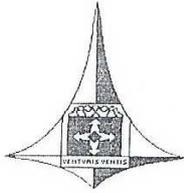
40 Crawford MR, Goul HJ, Smith WR, Beckford N, Gibson WR, Bobo L. Prevalence of hearing loss in adults with sickle cell disease. *Ear Hear.* 1991; 12 (5): 349-51.

41 Odetoynbo O, Adekile A. Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987; 96 (3) 1: 258–60.

- 42 Ashoor R, Al-Awamy B. Sensorineural hearing loss in sickle cell disease patients in Saudi Arabia. *Trop Geogr Med.* 1985; 37: 314–8.
- 43 Elwany S, Kamel T. Sensorineural hearing loss in sickle cell crisis. *Laryngoscope* 1988; 98: 386-9.
- 44 Sousa LCA, Piza MRT, Costa SS. Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002; 35 (3): 547–64.
- 45 Durrant JD, Ferraro JA. Potenciais auditivos evocados de curta latência: eletrococleografia e audiometria de tronco encefálico. In: Musiek FE, Rintelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva.* Barueri: Manole; 2001.
- 46 Misulis KE. PAETC anormais. In: Misulis KE. *Potencial evocado de Spehlmann: potenciais visuais, auditivo e somatossensitivo evocados no diagnóstico clínico.* Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
- 47 Schochat E, Scheuer CI, Andrade ER. ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. *Arq de Neuropsiquiatr.* 2002; 60 (3B): 742–7.
- 48 Farias LS, Toniolo IF, Cóser PL. P300: avaliação eletrofisiológica da audição em crianças sem e com repetência escolar. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004; 70 (2): 194-9.
- 49 Hotaling AJ, Hillstrom RP, Bazell C. Sickle cell crisis and sensorineural hearing loss: case report and discussion. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 1989; 17: 207-11.

## **ANEXO I**

### **PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Carta  
Nº 131/2006 -CEP/SES-DF

Brasília, 14 de março de 2006.

Senhor (a)  
Isabella Monteiro de Castro Silva  
SQN 110 Bl. M Apt. 310  
BrasíliaBrasília - DFDF  
70753-130

Assunto: encaminhamento do Parecer 032/2006.

Senhor (a) Pesquisador (a),

Encaminhamos a V. Sa. o Parecer Nº 032/2006 referente ao projeto de pesquisa **“Avaliação eletrofisiologica da audição em portadores de doenças falciforme”** aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa, por dois anos.

Na oportunidade, destacamos os Incisos IX.1 e IX.2 da Resolução 196/96 CNS/MS concernentes às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto.

Informamos que será encaminhada correspondência à Diretoria de Promoção e Assistência à Saúde (DIPAS) e à Direção do (a) Hospital de Apoio, para conhecimento da aprovação do projeto.

**Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à unidade de saúde devem seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao diretor da unidade de saúde para os procedimentos administrativos necessários.**

Atenciosamente.

  
Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

**ANEXO II**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa sobre audição, a ser executada pela fonoaudióloga Isabella Monteiro de Castro Silva, como um dos requisitos para obtenção do Título de Doutorado, sob orientação da prof<sup>a</sup>. Dr. Riccardo Pratesi, da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília.

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Se não quiser participar, você não será penalizado(a) de forma alguma.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Título do Projeto: Avaliação eletrofisiológica da audição em portadores de doença falciforme.

Pesquisadora Responsável: Isabella Monteiro de Castro Silva

Telefone para contato: (61) 9977 0521/ 3225 1027

Comitê de Ética em Pesquisa: (61) 33254955

Esta pesquisa busca realizar uma avaliação da audição de pessoas portadoras de doença falciforme, desde a porção mais externa até a porção cerebral responsável pela audição.

Inicialmente será feita uma triagem composta de uma entrevista para coleta de informações sobre o início da doença falciforme e sua medicação. Você não precisará responder às questões que considerar constrangedoras. Serão realizados, ainda, exames de audiometria, para que você identifique, com uso de fones de ouvido, a menor intensidade de som (apito) que você é capaz de escutar e de imitancimetria, para avaliar a orelha externa e média, colocando-se uma peça de borracha em seu canal auditivo. Em seguida, serão feitos testes que não exigem nenhum tipo de resposta (emissões otoacústicas e potenciais evocados auditivos). Você ficará deitado, de forma confortável, sobre uma maca, de olhos fechados, ouvindo os sons do teste, emitidos por uma sonda coberta com espuma, colocada em seu canal auditivo. Para um dos testes, você será solicitado a contar mentalmente quantos sons você ouviu. Para o equipamento captar as respostas do nervo auditivo e sistema nervoso auditivo, será necessária a colocação de eletrodos (peças de metal) sobre sua testa e orelhas.

Os testes serão realizados e fornecidos gratuitamente. Os esclarecimentos e resultados dos testes serão repassados, assim como orientações e encaminhamentos necessários, para os problemas que venham a ser detectados. Como seu tratamento é realizado no Hospital de Apoio da Secretaria de Saúde, os encaminhamentos serão direcionados aos serviços de otorrinolaringologia do Hospital de Base e Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), também da Secretaria de Saúde do DF. Caso sejam necessários testes de audição de controle, para acompanhamento do caso, a pesquisadora responsável compromete-se a realizá-los gratuitamente.

Como benefício, espera-se com esta pesquisa aprofundar os conhecimentos na área e, contribuir para futuros aperfeiçoamentos no tratamento da doença falciforme sem que se provoquem alterações auditivas.

O participante apenas precisará realizar os exames, antes referidos. Os resultados da pesquisa serão divulgados pra fins científicos. Todo e qualquer dado de sua identificação será mantido sob sigilo absoluto. Você tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Pesquisadora Isabella Monteiro de Castro Silva (assinatura): \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_ Assinatura do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_

## ANEXO III

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (grupo controle)

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa sobre audição, a ser executada pela fonoaudióloga Isabella Monteiro de Castro Silva, como um dos requisitos para obtenção do Título de Doutorado, sob orientação do prof. Dr. Riccardo Pratesi, da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília.

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Se não quiser participar, você não será penalizado(a) de forma alguma.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Título do Projeto: Avaliação eletrofisiológica da audição em portadores de doença falciforme.

Pesquisadora Responsável : Isabella Monteiro de Castro Silva

Telefone para contato: (61) 9977 0521/ 3225 1027

Comitê de Ética em Pesquisa: (61) 33254955

Esta pesquisa busca realizar uma avaliação da audição de pessoas portadoras de doença falciforme (alterações no sangue), desde a porção mais externa até a porção cerebral responsável pela audição. Você não possui esse problema de saúde, mas sua avaliação será utilizada para comparação com a avaliação das pessoas portadoras dessa alteração.

Inicialmente será feita uma triagem composta de uma entrevista para coleta de informações sobre sua audição. Você não precisará responder às questões que considerar constrangedoras. Serão realizados, ainda, exames de audiometria, para que você identifique, com uso de fones de ouvido, a menor intensidade de som (apito) que você é capaz de escutar e de imitancimetria, para avaliar a orelha externa e média, colocando-se uma peça de borracha em seu canal auditivo. Em seguida, serão feitos testes que não exigem nenhum tipo de resposta (emissões otoacústicas e potenciais evocados auditivos). Você ficará deitado, de forma confortável, sobre uma maca, de olhos fechados, ouvindo os sons do teste, emitidos por uma sonda coberta com espuma, colocada em seu canal auditivo. Para um dos testes, você será solicitado a contar mentalmente quantos sons você ouviu. Para o equipamento captar as respostas do nervo auditivo e sistema nervoso auditivo, será necessária a colocação de eletrodos (peças de metal) sobre sua testa e orelhas.

Os testes serão realizados e fornecidos gratuitamente. Os esclarecimentos e resultados dos testes serão repassados, assim como orientações e encaminhamentos necessários, para os problemas que venham a ser detectados. Os encaminhamentos serão direcionados aos serviços de otorrinolaringologia do Hospital de Base e Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), da Secretaria de Saúde do DF. Caso sejam necessários testes de audição de controle, para acompanhamento do caso, a pesquisadora responsável compromete-se a realizá-los gratuitamente.

Como benefício, espera-se com esta pesquisa aprofundar os conhecimentos na área e, contribuir para futuros aperfeiçoamentos no tratamento da doença falciforme sem que se provoquem alterações auditivas. O participante apenas precisará realizar os exames, antes referidos. Os resultados da pesquisa serão divulgados pra fins científicos. Todo e qualquer dado de sua identificação será mantido sob sigilo absoluto. Você tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Pesquisadora Isabella Monteiro de Castro Silva (assinatura): \_\_\_\_\_

Assinatura do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_ Local e data: \_\_\_\_\_

**ANEXO IV**  
**ENTREVISTA**

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>			
Data: _____			
Código: _____			
Data de nascimento: _____		Idade: _____	
		Sexo: F( ) M( )	
Endereço: _____		Telefone: _____	
Escolaridade: _____			
Profissão: _____		Encaminhado por: _____	
<b>QUEIXA</b>			
Apresenta perda auditiva: sim( ) não( ) não sei( )		OD( ) OE( )	
Há flutuação: sim( ) não( )			
O processo foi: súbito( ) rápido( ) lento( )		Há quanto tempo: _____	
Teve problemas otológicos: sim( ) não( ) Qual: _____		Quando: _____ OD( ) OE( )	
Apresenta: Dor- sim( ) não( )		Prurido- sim( ) não( )	
		Otorreia- sim( ) não( )	
Vertigem- sim( ) não( ) há quanto tempo: _____			
Zumbido- sim( ) não( ) há quanto tempo: _____ qual o tipo: _____			
Náusea- sim( ) não( ) há quanto tempo: _____			
Fez tratamento? sim( ) não( ) Quais: _____			
Exames e avaliações anteriores: sim( ) não( ) Onde: _____ Quando: _____			
Usa AASI? sim( ) não( ) Já usou? sim( ) não( ) Quanto tempo: _____			
Tipo: _____		Modelo: _____	
		Frequência de uso: _____	
		Orelha: _____	
Escuta rádio ou TV em intensidade: alta( ) média( ) baixa( )			
Como compreende a fala: bem( ) mal( ) mais ou menos( ) _____			
Compreende a fala com AASI: bem( ) mal( ) mais ou menos( ) _____			
Audição melhor: OD( ) OE( ) indiferente( )			
<b>HISTÓRICO OCUPACIONAL</b>			
Profissão: _____		Por quanto tempo: _____	
Atividade atual: _____		Há quanto tempo: _____	
Já trabalhou em ambiente ruidoso: sim( ) não( )		Por quanto tempo: _____	
Quantas horas diárias: _____		Usa ou usou protetor: sim( ) não( ) às vezes( )	
<b>HISTÓRICO FAMILIAR</b>			
Possui caso de surdez na família? sim( ) não( )		Congênita( ) Adquirida( )	
Grau de parentesco: _____			
Há consaguinidade entre os pais? sim( ) não( ) não sei( )			
<b>HISTÓRICO DE SAÚDE</b>			
Já apresentou alguma doença como: catapora( )		caxumba( )	
		toxoplasmose( )	
		rubéola( )	
Citomegalovírus( )		herpes( )	
		sarampo( )	
		sífilis( )	
		meningite( )	
AIDS( )			
Apresenta ou apresentou problemas respiratórios: sim( ) não( )			
Já teve algum AVC: sim( ) não( )			
Usa algum medicamento: sim( ) não( ) Qual: _____			
Dosagem: _____			

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO V**

**CARTA DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO  
INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY**

**deroeser@utdallas.edu  
paraisabella.monts@gmail.com,  
isabellafono@hotmail.com**

**cchillel@techunix.technion.ac.il**

**data9 de setembro de 2009 19:01  
assunto: International Journal of Audiology - Decision on Manuscript ID TIJA-  
2009-03-0051.R2**

**ocultar detalhes 9 set**

**- Ocultar texto das mensagens anteriores -  
09-Sep-2009**

**Dear Mrs. Silva:**

**Thank you for resubmitting your revised manuscript. Based on the revisions made and Dr. Pratt's recommendation, it is a pleasure to accept it for publication in the International Journal of Audiology.**

**At this time your manuscript is being sent to the publisher for final production. Page proofs will be sent to you during the production process. It is very important that you read your page proofs carefully and return them promptly so that your paper will be processed on schedule. Currently, it requires about 5-6 months for accepted papers to appear in an issue of the journal. However, the finished article will appear in electronic form and all readers will be notified through SARA that it is available shortly after you return your page proofs. The electronic posting represents a formal publication.**

**Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the International Journal of Audiology, we look forward to your continued contributions to the Journal.**

**Sincerely,**

**Ross J. Roeser, PhD  
Editor-in-Chief  
International Journal of Audiology  
roeser@utdallas.edu**

**CC: Hillel Pratt, PhD**

**IJA Editor-at-Large**

**ANEXO VI**

**CÓPIA DO ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO**

## Author Query Sheet

Date 13-11-09

Journal TIJA

Article No 432348

Article Title Auditory-evoked response analysis in Brazilian patients with sickle cell disease

Author Name Isabella Monteiro de Castro Silva, Isis Quezado Magalhães, Raquel Alves Toscano, Lenora Gandolfi, Riccardo Pratesi

**You are requested to reply to the queries raised below and to incorporate the answers on these proofs. Thank you.**

<b>Page Number</b>	<b>Query Details</b>	<b>Author's Reply</b>
1	[AQ1] Affiliations are correct? Please check and advise.	
3	[AQ2] Running head is correct? Please check and advise.	
5	[AQ3] A declaration of interest statement reporting no conflict of interest has been inserted. Please confirm whether the statement is accurate.	

5

*Isabella Monteiro de Castro Silva\**  
*Isis Quezado Magalhães<sup>§</sup>*  
*Raquel Alves Toscano<sup>§</sup>*  
*Lenora Gandolfi<sup>†</sup>*  
*Riccardo Pratesi<sup>†</sup>*

## **Auditory-evoked response analysis in Brazilian patients with sickle cell disease**

65

10

\*Centro Universitário Planalto do Distrito Federal—UNIPLAN—Audiology Unit, Brasília, DF, Brazil  
<sup>§</sup>Pediatric Oncology and Hematology Center—Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES, DF), Brasília, DF, Brazil  
<sup>†</sup>Graduate Program in Health Sciences and Pediatric Research Center, University of Brasilia School of Medicine, Brasília, DF, Brazil

### **Abstract**

The objective of the present study was to evaluate the integrity of the peripheral and central auditory systems of sickle cell disease (SCD) patients, through electrophysiological evaluation utilizing auditory evoked potentials, and comparing the results obtained in SCD patients with individuals without SCD. A total of 80 individuals were evaluated: 40 SCD patients; and 40 healthy age- and sex-matched controls. Brainstem auditory evoked response (BAER) was used to check neural integrity and electrophysiological thresholds, and cognitive potential (P300) to analyse the auditory

selective attention. Despite the exclusion of individuals with comorbidities typical of SCD, the predominance of hearing loss among the patients was detected in 16 ears (20%). The absolute latencies of the BAER were within the expected range but the SCD group showed a small but statistically significant reduction of the interpeaks I–V, indicative of cochlear alteration. P300 latency and amplitude were adequate for both groups suggesting the absence of central auditory system abnormalities. The present findings suggest that SCD causes variable degree of cochlear abnormalities without evidence of neural problems.

70

[AQ1]

20

### **Key Words**

Sickle cell disease  
Hearing loss  
Auditory-evoked responses

75

80

25

### **Abbreviations**

BAER: Brainstem auditory evoked response  
SCD: Sickle cell disease  
SNHL: Sensorineural hearing loss

85

90

30

35

Sickle cell disease (SCD), a primarily hematological and genetic disorder caused by a single-point mutation in the 6th position of the hemoglobin beta chain, is characterized by the presence of abnormal hemoglobin that polymerizes when exposed to low oxygen tension, deforming the red blood cells into a rigid ‘sickle’ shape. The presence of these rigid, mechanically fragile, and short-lived erythrocytes results in aggregation and sluggishness in the microcirculation causing local hypoxia and further red blood cells abnormalities (Rosse et al, 2000). In Brazil, the disease is a central matter of public health and its occurrence varies by region, reaching from 0.1 to 0.3% in African descendants and in a growing number of apparently white individuals (Piltcher et al, 2000; Bastos, 2000).

of the study, the mean age of the group, and the severity of the disease. It can be unilateral or bilateral, affecting each ear in a variable degree and predominantly affecting high frequencies (Ashoor & Al-Awamy, 1985; Odetoynbo & Adekile, 1987; Atsina & Ankrabadu, 1988; Crawford et al, 1991; Ajulo et al, 1993; Koutzoglou et al, 1996; Tsibulevskaya et al, 1996; Chiodo et al, 1997; MacDonald et al, 1999; Ambrosetti et al, 2000; Piltcher et al, 2000; Koussi et al, 2001; Burch-Sims & Matlock, 2005; Mgbor & Emodi, 2004; Jovanovic-Bateman & Hedreville, 2006).

95

40

45

The hearing system has a profuse vascular irrigation, particularly in the vascular groove, situated in the organ of Corti, which is responsible for the ionic exchanges that promote activation and deactivation of the outer and inner hair cells, the hearing sensory cells. This region is characterized by a high degree of consumption of oxygen and a poor capacity of anaerobic metabolism, which makes the vestibular apparatus and the cochlea markedly sensitive to anoxia (Mgbor & Emodi, 2004; Downs et al, 2000).

The nature of hearing loss in SCD is still poorly characterized. It can be of the conductive type with a variable degree of impediment in sound transmission at the level of the external and middle ear, possibly due to the increased susceptibility to infections present in sickle cell patients (Downs et al, 2000; MacDonald et al, 1999). It can also be of the sensorineural type considering the delicate nature of cochlear vasculature, the high metabolic demand, and high rate of gaseous exchanges needed for an effective cochlear activity (Downs et al, 2000). Finally, it can also be of neural origin due to an abnormal transmission of the nervous impulse produced in the sensory organ to through the acoustic nerve and central hearing canal (Downs et al, 2000).

100

105

110

115

50

55

58

Sensorineural hearing loss (SNHL) in SCD has been the object of numerous studies and its prevalence has varied between 3.5% and 57% according to different authors, depending on the region

The alterations in the hearing system deserve further investigation mainly to clarify the possible association of preneural peripheral

117

**Table 1.** Distribution of the demographic data of the SCD affected, SCD non-affected group, and control group in absolute number (N) and percentile (%)

	<i>Controls</i>		<i>Non-affected SCD</i>		<i>Affected SCD</i>		<i>Total %</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Anamnestic data</i>							
Male	19	47.5	14	35	7	17.5	100
Female	21	52.5	15	37.5	4	10	100
Otitis history	0	0	2	6.9	2	18.2	5.1
Hearing complaints	0	0	1	3.4	3	27.3	5.1
Consanguinity	0	0	6	20.7	2	18.2	10.3
Family acquired hearing loss	15	37.5	13	44.8	2	18.2	38.5

factors and neural factors, from the VIII cranial nerve, in the hearing canal up to the hearing cortex. The objective of the present study was, thus, to evaluate the integrity of the peripheral and central auditory systems of SCD patients, through electrophysiological evaluation utilizing auditory evoked potentials of short and long latency, and comparing the results obtained in SCD patients with individuals without SCD.

### Methods

A case-control study was performed comparing the prevalence of sensorineural hearing loss (SNHL) between SCD patients and matched controls without SCD. The SCD group was composed of 40 patients in the age range of 8–20 years (21 boys, mean age: 11 years; 19 girls, mean age: 13 years) attending the Pediatric Oncology and Hematology Center, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES, DF). Laboratory testing for sickle cell anemia, performed previously for the study, disclosed 34 patients (85%) with hemoglobin SS, three patients (7.5%) with hemoglobin SC, and three patients (7.5%) with hemoglobin Sb-thal. All patients were free of the complications frequently associated with SCD, not having been subject to transfusions or chelation therapy, and did not show clinical evidence of previous major vaso-occlusive events. The control group was composed by 40 healthy AA hemoglobin carriers, matched for age and sex, selected among local schools students. Both patients and controls were interviewed; individuals with a history of excessive noise exposure, congenital hearing loss in the family, use of potentially ototoxic drugs, and disclosure of otologic or neurological signs or symptoms were excluded from the study. All subjects had an otolaryngologic examination and impedance testing performed with impedance audiometer (Model AT325, Interacoustic, Assen, Denmark).

Brainstem auditory evoked response (BAER) and long latency potentials (P300) were investigated in non-sedated subjects in a comfortable reclining position, utilizing a Navigator equipment (Bio-Logic, Mundelein, IL, USA) coupled to a computer, with silver surface electrodes placed in position based on the International System 10-20-Fz, A1, A2. Skin impedance was maintained below 5 kΩ with an inter-electrodes variance not greater than 2 kΩ. These limits were periodically checked during the data collection. BAER was bilaterally elicited using a rarefaction click frequency of 27.7 stimuli per second, in a 10 ms window through insertions phones. P300 was elicited using an ‘oddball’ paradigm. Tone-burst stimuli at 70 dB HL were presented monaurally through insertions phones at a rate of 1.10/s during

530 ms. Eighty percent of the tones were 1000 Hz (background tones) and the remaining 20% were 2000 Hz (target tones). The sequence of tones was randomly intermixed with the constraint that no two-target tones were presented in succession. This was followed by the demonstration of the two tones to be presented. Subjects were instructed to mentally count the deviant stimuli they heard (i.e. those that deviate from a sequence of standard stimuli).

The statistical analysis was performed comparing the findings of the SCD group and the control group. In addition the SCD group was further subdivided in two groups, depending on the presence or not of hearing loss characterized by a threshold worse than 20 dB. The analysis was performed utilizing the SPSS software, version 13.5. Descriptive statistics was carried out to characterize measures of central tendency, distribution, and variables of the audiologic exams. The comparison between the groups and the measurable and nominal variables was done with the ANOVA test and multivariate analysis, correlation of Phi and V of Cramer for nominal variables, besides the calculations of predominance of hearing loss in both evaluated groups.

### Results

The distribution of the demographic data of the 80 participants divided into SCD affected, SCD non-affected, and the control group is shown in Table 1.

The results of impedance screening, made after potentials evoked assessment were showed in Table 2 and 3.

In the SCD group, 11 (27.5%) children were affected (six with unilateral and five with bilateral hearing loss) encompassing 16 (20%) out of 80 ears tested that disclosed a threshold worse than 20dB. In the control group, two (5%) children were affected (one child with unilateral and one with bilateral hearing loss) or three (3,8%) out of 80 ears tested showing threshold worse than 20 dB. The correlation tests showed the existence of significant

**Table 2.** Tympanometry results in 160 ears of the SCD and control groups

<i>Tympanometry</i>	<i>Right</i>	<i>Left</i>	<i>Total</i>
A	75	73	148
AS	2	5	7
B	0	0	0
C	3	2	5
Total	80	80	160

**Table 3.** Acoustic reflexes results in 160 ears of the SCD and control groups

<i>Reflexes</i>	<i>Right</i>	<i>Left</i>	<i>Total</i>
Ipsilateral negative	5	4	9
Ipsilateral positive	75	76	151
Total	80	80	160
Contralateral negative	8	7	15
Contralateral positive	72	73	145
Total	80	80	160

association between the study groups and the presence of hearing loss ( $p = 0.003$ ). The average thresholds were 20.5 dBHL in the control group and 23.5 dBHL in the SCD group without division with statistically significant difference in the result of the ANOVA for the absolute values of the electrophysiological thresholds ( $p = 0.009 / F = 6.9$ ). Comparing the control group and SCD group with subdivision, the average thresholds were 32.7 dBHL in the affected SCD group and 20 dBHL in the non-affected group, with statistically significant difference in the result of the ANOVA for the absolute values of the electrophysiological thresholds ( $p < 0.001 / F = 37.2$ ).

A mild difference in the threshold averages was detected among the distinct SCD genotypes (HbSB 26.6 dB, HbSS 23.5 dB, HbSC 20 dB), which was considered statistically non-significant ( $p = 0.51$ ). The distribution of the hearing loss according to its degree in accordance with the groups of study is presented in Table 3. The result of the multivariate analysis did not show effect of the variables tested ear and gender on the electrophysiological thresholds.

Analysing the absolute latency of the waves I, III, and V and of the interpeaks I-III, III-V, and I-V, it was noticed that the average values of latency of the affected SCD group show tendency to be smaller than the other groups (Table 4). However, statistically significant differences could be identified only between the average values of latency of the interpeaks I-V ( $p = 0.034$ ).

The average of the long latency auditory evoked potentials (P300) are presented in Table 4, and did not show statistically significant differences in the ANOVA test ( $p = 0.59$ ).

## Discussion

The predominance of hearing loss in SCD patients attending the Pediatric Oncology and Hematology Center (SES, DF) was 20%. It is important to emphasize that only children without history of transfusion or chelation therapy and without clinical evidence of previous major vaso-occlusive events were included in the research. Such a find suggests that the origin of hearing loss is mainly due to the SCD itself. The identified nature of hearing loss was sensorineural with signs of cochlear abnormalities of predominantly mild degree. The results of impedance screening showed no abnormalities of the middle ear, ratifying the sensorineural nature of the disorder. In the present study, the hearing loss was unilateral in six and bilateral in five patients. In a previous work, on the same topic, Ajulo et al (1993) detected two sickle cell patients with unilateral and five with bilateral hearing loss. These authors applied the BAER test to exclude possible alterations of the auditory nerve confirming, in this way, the cochlear origin of the deficit.

**Table 4.** Degree of hearing loss, by ear, in affected and non-affected patients, and controls

<i>Degree of hearing loss</i>	<i>Controls</i>		<i>SCD non-affected patients</i>		<i>SCD affected patients</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
	Normal	77	96.3	58	100	6
Mild loss	3	3.8	0	0	13	59.1
Moderate loss	0	0	0	0	2	9.1
Severe loss	0	0	0	0	1	4.5
Total	80	100	58	100	22	100

MacDonald et al (1999), in a sample of children aged between six months and seven years found an incidence of conductive hearing loss of 22.6%. It is known that in children older than eight years the susceptibility to airways and otologic infections is decreased (Northern & Downs, 2005). As can be seen in Table 2, none of the 160 ears evaluated in both groups by tympanometry showed any evidence of middle-ear effusion or conductive hearing loss.

The hearing loss identified in the present study was of the sensorineural type, characterized by a predominance of cochlear involvement that, in 59.1% of cases, was identified by a mild reduction of the BAER interval I-V. Several previous studies identified the hearing loss, without clearly determining its mechanism (Ashoor & Al-Awamy, 1985; Odetoynbo & Adekile, 1987; Atsina & Ankra-Badu, 1988; Piltcher et al., 2000; Koussi et al, 2001; Jovanovic-Bateman & Hedreville, 2006). Other authors detected abnormalities compatible with cochlear dysfunction (Elwany & Kamel, 1988; Ajulo et al, 1993; Tsibulevskaya et al, 1996; Ambrosetti et al, 2000). However, as showed by a few studies, the association of cochlear damage with neurological degenerations of the auditory pathway is also a possible hypothesis (Odetoynbo & Adekile, 1987; Atsina & Ankra-Badu, 1988).

The hypothesis that hearing loss in SCD is due to alterations of cochlear origin was reinforced by the fact that no significant difference was found between controls and SCD patients in the evaluation of the average of the absolute latencies of the waves I, III, and V, and interpeaks I-III and III-V, characterizing a unconvincing neural impairment.

However, a significant difference in the I-V interpeaks' latency among affected, non-affected patients, and controls was noted. The average latency of the control group was increased when compared to the average latency of the SCD group. Since the interpeaks I-V represent the speed of neural transmission from the moment when the sound is emitted, passing through the whole peripheral hearing system, and the moment it reaches the inferior colliculus, an increase in its speed, with a consequent reduction in the interpeak interval, is indicative of electrophysiological recruitment—a cochlear phenomenon characterized by the increase in sensibility to increased intensities (Sousa et al, 2002).

Our findings also reveal adequate average latencies for P300 in SCD patients without statistical difference when compared to controls, their values being similar to the ones found in literature (Schochat et al, 2002). Such a result corroborates the hypothesis that the auditory sequels of SCD are basically centralized in the sensory organ without affecting the auditory pathways. The long latency potential P300 has been used to evaluate the attention or learning deficit with alteration of central auditory pathways, from the

0 **Table 5.** Absolute latencies average values of waves I, III, and V, and interpeaks I–III, III–V, I–V in milliseconds, classified according to their group 59  
60

<i>Latencies</i>	<i>Group</i>	<i>Average latency (ms)</i>	<i>Standard deviation (ms)</i>	
5 Wave I	Control	2.40	0.24	65
	SCD	2.36	0.36	
	SCD non-affected	2.38	0.24	
	SCD affected	2.30	0.57	
10 Wave III	Control	4.56	0.24	70
	SCD	4.52	0.58	
	SCD non-affected	4.55	0.30	
	SCD affected	4.43	1.02	
15 Wave V	Control	6.31	0.24	75
	SCD	6.26	0.77	
	SCD non-affected	6.31	0.32	
	SCD affected	6.12	1.39	
20 I–III	Control	2.16	0.17	80
	SCD	2.14	0.32	
	SCD non-affected	2.16	0.17	
	SCD affected	2.10	0.56	
25 III–V	Control	1.75	0.21	85
	SCD	1.75	0.79	
	SCD non-affected	1.78	0.22	
	SCD affected	1.66	0.41	
30 I–V	Control	3.91*	0.20	90
	SCD	3.87	0.57	
	SCD non-affected	3.95*	0.22	
	SCD affected	3.64*	1.03	
35 P300	Control	352.23	45.10	95
	SCD	349.75	26.52	
	SCD non-affected	347.36	21.78	
	SCD affected	356.06	36.08	

\*ANOVA with significant value (p = 0.034).

periphery up to the primary auditory cortex (Schochat et al, 2002).  
40 Several authors point to a possible central hearing system abnormality in SCD (Odetoynbo & Adekile, 1987; Atsina & Ankra-Badu, 1988). However, after an extensive literature revision, no study was found evaluating the auditory pathways above the brainstem level utilizing middle and long latency auditory evoked potentials.

45 Hearing loss in SCD patients has been generally attributed to lesions affecting the hearing system provoked by the ototoxic effect of the treatment used to control the ischemic events. The predominance of hearing loss in patients after recurrent therapeutic transfusions and chelation varied from 27.3% (Koutzoglou et al, 1996) to 29% (Chiodo et al, 1997).  
50 Other authors found prevalence of hearing loss varying between 13.5% and 29.1%, focusing on patients that, although had a history of previous ischemic events or had been subject to therapeutic transfusion and chelation in the past, were, at the time of their evaluation, in a stable state (Elwany & Kamel, 1988; Atsina & Ankra-Badu, 1988).

55 In contrast, our patients at the time of their evaluation were free of major complications of the disease and had not been subject to transfusion or chelation therapy. In spite of this fact it was still possible to detect a variable degree of hearing loss in 20% of the ears.  
58

There is some evidence that suggests that the hearing loss in SCD has a progressive course showing an increasing prevalence in older ages. MacDonald et al (1999) in a cohort of children aged from six months to seven years found a 3.5% prevalence of sensorineural hearing loss. On the other hand, when a sample of individuals aged between 16 and 50 years was studied, a predominance of 45.5 % was observed (Jovanovic-Bateman & Hedreville, 2006).

Crawford et al (1991) investigated the prevalence of hearing loss in adult patients correlating the degree of auditory deficit with the type of SCD. Forty-one percent of the patients exhibited some degree of hearing loss, the deficit being worse in patients with HbSC disease, followed by Sb-thal, and finally by the SS homozygotic form. In our study, the majority of patients were of the SS genotype, showing a variable degree of hearing deficit. The few patients with SC genotype disclosed only a mild degree of hearing loss. Our worst results were found among the Sb-thal genotype, representing 15% of the total SCD group that showed severe hearing deficit.

In conclusion, the present study in 40 patients aged from 8 to 20 years, without history of ischemic events and repetitive therapeutic transfusions or chelation, mild hearing sensory alterations in 16 ears

0 (20%) were identified, suggesting that SCD produces alterations in  
 the cochlear function even before the incidence of the potentially  
 ototoxic treatment or the emergence of specific sequels of the dis-  
 ease—a fact that reinforces the progressive character of the otologic  
 abnormalities. The absolute latencies of the waves I, III, and V of  
 5 BAER and of the cognitive potential P300 indicated normal neural  
 transmission from the cochlea up to the hearing cortex, dismissing  
 a possible abnormality of neural origin of the hearing system. The  
 nature of the abnormality is probably cochlear, in view of the find-  
 ings of a reduction in the latency of the interpeaks I–V, indicative  
 10 of hearing recruitment—a cochlear phenomenon caused by sensory  
 alterations.

The sensory portion of the hearing system can be evaluated directly  
 through otoacoustic emissions analysis. In a previous study, Downs  
 et al (2000) found that SCD children have larger DPOAE ampli-  
 15 tudes than children with normal hemoglobin and that the prevalence  
 of DPOAEs does not differ between the two groups, which was a  
 completely unexpected result and contrary to the authors' original  
 hypotheses. Future studies using this methodology can clarify the  
 knowledge concerning the physiopathology of hearing loss in SCD  
 20 patients allowing an early diagnosis.

### Acknowledgements

25 We thank the hematology staff and patients at the Pediatric Oncol-  
 ogy and Hematology Center (SES, DF), and the parents and children  
 of the control group for their cooperation.

[AQ1] 30 **Declaration of interest:** The authors report no conflicts of interest.  
 The authors alone are responsible for the content and writing of the  
 paper.

### References

35 Ajulo S.O., Osiname A.I. & Myatt H.M. 1993. Sensorineural hearing loss in sick-  
 le cell anaemia: A United Kingdom study. *J Laryngol Otol*, 107, 790–4.  
 Ambrosetti U., Dondè E., Piatti G. & Cappellini M.D. 2000. Audiologi-  
 cal evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular  
 chelation treatment. *Pharmacol Res*, 42 (5), 485–7.  
 40 Ashoor R. & Al-Awamy B. 1985. Sensorineural hearing loss in sickle cell  
 disease patients in Saudi Arabia. *Trop Geogr Med*, 37, 314–8.  
 Atsina K. & Ankra-Badu G. 1988. Sensorineural hearing loss in Ghanaians  
 with sickle cell anaemia. *Trop Geogr Med*, 40, 204–8.

Bastos C.C. 2000. *Seroepidemiological Survey for Hepatitis B Virus, Hepatitis C Human Immunodeficiency in Patients with Sickle Cell Disease* (in Portuguese). MPhil. thesis, Brasilia University. 59  
 60  
 Burch-Sims G.P. & Matlock V.R. 2005. Hearing loss and auditory function  
 in sickle cell disease. *J Commun Disord*, 38, 321–9.  
 Chiodo A.A., Alberti P.W., Sher G.D., Francombe W.H. & Tyler B.  
 1997. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent  
 65 population. *J Otolaryngol*, 26 (2), 116–22.  
 Crawford M.R., Goul H.J., Smith W.R., Beckford N., Gibson W.R. et al.  
 1991. Prevalence of hearing loss in adults with sickle cell disease.  
*Ear Hear*, 12(5), 349–51.  
 Downs C.R., Stuart A. & Holbert D. 2000. Distortion product otoacoustic  
 emissions in normal- hearing children with homozygous sickle cell  
 70 disease. *J Commun Disord*, 33, 111–29.  
 Elwani S. & Kamel T. 1988. Sensorineural hearing loss in sickle cell crisis.  
*Laryngoscope*, 98, 386–9.  
 Kontzoglou G., Koussi A., Tsatra J., Noussios G., Vital V. et al. 1996.  
 Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northern  
 75 Greece. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 35, 223–30.  
 Koussi A., Zafeiriou D.I., Kontzoglou G., Tsatra I., Noussios G. et al. 2001.  
 Hearing loss in children with sickle cell disease. *Acta Otorhinolaryngol  
 Belg*, 55, 235–9.  
 Jovanovic-Bateman L. and Hedreville R. 2006. Sensorineural hearing loss with  
 brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozy-  
 80 gote sickle cell patients in Guadeloupe. *J Laryngol Otol*, 120, 627–30.  
 MacDonald C.B., Bauer P.W., Cox L.C. & McMahan L. 1999. Otologic  
 findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int J Pediatr  
 Otorhinolaryngol*, 47, 23–8.  
 Mgbor N. & Emodi I. 2004. Sensorineural hearing loss in Nigerian children  
 with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 68, 1413–6. 85  
 Northern J. & Downs M.P. 2005. *Hearing in childhood* (in Portuguese).  
 Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan.  
 Odetoyinbo O. & Adekile A. 1987. Sensorineural hearing loss in children  
 with sickle cell anemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 96, 258–60.  
 90 Piltcher O., Cigana L., Friedriech J., Ribeiro F.A.Q. & Costa S.S. 2000.  
 Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from south-  
 ern Brazil. *Am J Otolaryngol*, 21 (2), 75–9.  
 Rosse W.F., Narla M., Petz L.D. & Steinberg M.H. 2000. New views of  
 sickle cell disease pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc  
 Hematol Educ Program*, 2–17.  
 95 Schochat E., Scheuer C.I. & Andrade E.R. 2002. ABR and auditory P300  
 findings in children with ADHD. *Arq Neuropsiquiatr*, 60 (3B), 742–7.  
 Sousa L.C.A., Piza M.R.T. & Costa S.S. 2002. Diagnosis of Meniere's disease:  
 routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am*, 35 (3), 547–64.  
 Tsibulevskaya G., Oburra H. & Alvoch J.R. 1996. Sensorineural hearing  
 100 loss in patients with sickle cell anaemia in Kenya. *East African Medical  
 Journal*, 73 (7), 471–3.