



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RAFAEL VICENTE LUCENA

PROPOSTA DE UM PROTOCOLO DE MONITORAMENTO AUDITIVO NOS
PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

CAMPINAS

2019

RAFAEL VICENTE LUCENA

PROPOSTA DE UM PROTOCOLO DE MONITORAMENTO AUDITIVO NOS
PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE RIZZATO PASCHOAL

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO RAFAEL VICENTE LUCENA, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JORGE RIZZATO PASCHOAL.

CAMPINAS

2019

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1392-4213>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L963p Lucena, Rafael Vicente, 1991-
Proposta de um protocolo de monitoramento auditivo nos pacientes com
doença falciforme / Rafael Vicente Lucena. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Jorge Rizzato Paschoal.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Perda auditiva. 2. Anemia falciforme. 3. Adultos. I. Paschoal, Jorge
Rizzato, 1947-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Proposal of a hearing monitoring protocol of sickle cell disease patients

Palavras-chave em inglês:

Hearing loss

Sickle cell anemia

Adults

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Jorge Rizzato Paschoal [Orientador]

José Jarjura Jorge Júnior

Maria Isabel Ramos do Amaral

Data de defesa: 08-03-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO PROFISSIONAL

RAFAEL VICENTE LUCENA

ORIENTADOR: JORGE RIZZATO PASCHOAL

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JORGE RIZZATO PASCHOAL**
- 2. PROF. DR. JOSÉ JARJURA JORGE JÚNIOR**
- 3. PROF^A. DR^A. MARIA ISABEL RAMOS DO AMARAL**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 08 de março de 2019

Dedico este trabalho aos meus pais, Antonio e Marina,
pelo amor e carinho em toda minha formação;

À Camila, amor da minha vida, por todo apoio e
paciência;

Aos meus amigos, Bruno, Carlos e David, pelos
momentos de descontração;

PÁGINA DE AGRADECIMENTOS

Ao Dr Paschoal, pela disponibilidade, pela confiança no meu potencial para a realização deste projeto e por todo apoio nestes três anos da residência médica;

À fonoaudióloga Ana Elisa e à Professora Maria Isabel, pelo apoio fundamental para a execução dos exames e discussão dos casos;

À toda equipe de funcionários do Ambulatório de Hematologia e do CEPRE;

À minha família, amigos e namorada, que estiveram sempre presentes, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos pacientes pela disponibilidade em participar do estudo.

RESUMO

Introdução: Pacientes com Doença Falciforme (DF) têm mais risco de desenvolver perda auditiva neurosensorial devido à hipóxia do órgão de Corti consequente a fenômenos vaso-oclusivos. **Objetivos:** Propor a implementação de um protocolo direcionado para o monitoramento auditivo de pacientes com DF acompanhados no Ambulatório de Hematologia do HC-UNICAMP a partir da descrição do perfil audiológico de uma amostra de sujeitos; correlacionar os resultados dos exames audiométricos da amostra com o tipo de hemoglobinopatia, com o uso de hidroxiureia e com a presença de doença renal e retinopatia. **Metodologia:** Estudo descritivo, quantitativo e transversal. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DF confirmado por exame de eletroforese de hemoglobina, de ambos os sexos e com idade acima de 18 anos. Foram excluídos do estudo os pacientes com antecedentes de doenças otorrinolaringológicas ou neurológicas. Os sujeitos foram submetidos à aplicação de anamnese padronizada, ao exame físico otorrinolaringológico completo e a exames audiológicos básicos e complementares. **Resultados:** A prevalência da perda auditiva na amostra foi de 20%, segundo a classificação estabelecida pela Bureau International of Audiophonologie (BIAP). Vale ressaltar que, ao se analisar a prevalência de pacientes com limiares acima de 25dB nas frequências de 6000 a 8000 Hz, identificamos 46,7% da amostra com alterações na audiometria tonal limiar. A audiometria de altas frequências nos permitiu identificar a extensão da perda auditiva nos casos que apresentaram somente com aumento dos limiares a partir de 8000 Hz. Acima de 10000 Hz, todas as médias de limiares são significativamente superiores nos pacientes com maior idade. Houve relação estatisticamente significativa entre uso de hidroxiureia e não detecção de alterações audiométricas na audiometria tonal limiar (ATL). Fatores como tipo de hemoglobinopatia, presença de doença renal e presença de retinopatia não estão relacionados com a presença de alterações na ATL. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que é de extrema importância o monitoramento audiológico sistemático dos pacientes com doença falciforme para a identificação precoce da deficiência auditiva e planejamento de intervenções visando a reabilitação adequada, proporcionando assim uma melhora na qualidade da assistência médica. **PALAVRAS-CHAVE:** perda auditiva; anemia falciforme; adultos.

ABSTRACT

Introduction: Patients with sickle cell disease (SCD) have an increased risk of developing sensorineural hearing loss due to hypoxia in the organs of Corti caused by vaso-occlusive phenomena. **Objectives:** To propose the implementation of a protocol aimed at the auditory monitoring of patients with SCD accompanied at the Hematology Clinic of HC-UNICAMP from the description of the audiological profile of a sample of subjects; correlate the results of the audiometric tests of the sample with the type of hemoglobinopathy, presence of renal disease, presence of retinopathy and use of hydroxyurea. **Methodology:** This is a descriptive, quantitative and cross-sectional study. Patients with a diagnosis of SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis of both sexes and with age above 18 years were included. Patients with a history of otolaryngological or neurological diseases were excluded from the study. The sample of subjects was submitted to the application of a standardized and targeted anamnesis, complete otorhinolaryngological examination and basic and complementary audiological examinations. **Results:** The prevalence of hearing loss in the sample was 20%, according to the classification established by the Bureau International of Audiophonologie (BIAP). However, it is worth mentioning that when analyzing the prevalence of patients with thresholds above 25 dB in the frequencies of 6000 to 8000 Hz, we identified 46.7% of the sample with alterations in threshold tone audiometry. The audiometry of high frequencies allowed us to identify the extension of the hearing loss in cases that presented only with an increase of the thresholds from 8000 Hz. Above 10000 Hz, all means of thresholds are significantly higher in patients with greater age. We found a statistically significant relationship between the use of hydroxyurea and the non-appearance of audiometric changes in pure tone threshold audiometry (PTA). Factors such as hemoglobinopathy, presence of renal disease and presence of retinopathy are not related to the presence of changes in PTA. **Conclusion:** It is concluded, therefore, that it is extremely important the audiological monitoring of patients with sickle cell disease for the early identification of hearing loss and the elaboration of interventions for adequate rehabilitation, thus providing an improvement in the quality of medical care.

KEY WORDS: hearing loss; sickle cell anemia; adults.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Fluxograma da revisão bibliográfica	18
Figura 2.	Gráfico de distribuição das publicações em relação aos países	24
Figura 3.	Gráfico de distribuição das publicações em relação ao ano.....	24
Figura 4.	Gráfico de distribuição das publicações em relação à definição de perda auditiva	25
Figura 5.	Gráfico de distribuição das publicações em relação aos resultados audiométricos encontrados	25
Figura 6.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria básica no ouvido direito	35
Figura 7.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria básica no ouvido esquerdo	35
Figura 8.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria de altas frequências no ouvido direito	36
Figura 9.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria de altas frequências no ouvido esquerdo	36
Figura 10.	Distribuição dos limiares nos grupos de pacientes com e sem alterações na ATL.	39
Figura 11.	Distribuição dos limiares nos grupos de pacientes de acordo com a faixa etária no ouvido direito.....	40
Figura 12.	Distribuição dos limiares nos grupos de pacientes de acordo com a faixa etária no ouvido esquerdo	40
Figura 13.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAT no ouvido direito	45
Figura 14.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAT no ouvido esquerdo	45
Figura 15.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAPD no ouvido direito	47
Figura 16.	Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAPD no ouvido esquerdo	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Artigos selecionados para revisão	19
Tabela 2. Características demográficas da amostra.....	30
Tabela 3. Distribuição dos sintomas otológicos dos pacientes com DF.....	31
Tabela 4. Caracterização do zumbido dos pacientes com DF	31
Tabela 5. Caracterização da tontura dos pacientes com DF	32
Tabela 6. Características clínicas e hematológicas dos pacientes	33
Tabela 7. Distribuição limiares tonais dos pacientes	34
Tabela 8. Caracterização do grau da perda auditiva segundo BIAP.....	37
Tabela 9. Comparação das médias dos limiares dos ouvidos direito e esquerdo nos grupos de pacientes com e sem alterações na ATL	38
Tabela 10. Associação entre idade >40 anos e limiares das orelhas direita e esquerda	41
Tabela 11. Características dos subgrupos com e sem alterações na ATL	42
Tabela 12. Resultado da pesquisa dos reflexos acústicos	43
Tabela 13. Distribuição dos resultados das EOAT da amostra.....	44
Tabela 14. Distribuição dos resultados das EOAPD da amostra	46
Tabela 15. Associação entre as médias de sinal/ruído das EOAPD em cada frequência e idade >40 anos, presença de alterações na ATL e uso de hidroxiureia.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAF: Audiometria de altas frequências

ATL: Audiometria tonal limiar

BIAP: Bureau International d'Audiophonologie

CCE: Células ciliadas externas

CCI: Células ciliadas internas

dB: Decibel

dBNA: Decibel nível de audição

dBNPS: Decibel nível de pressão sonora

dBNS: Decibel nível de sensação

DF: Doença Falciforme

EOAPD: Emissões otoacústicas por produto de distorção

EOAT: Emissões otoacústicas transientes

Hb: Hemoglobina

HbF: Hemoglobina Fetal

HU: Hidroxiureia

Hz: Hertz

IPRF: Índice percentual de reconhecimento da fala

KHz: Quilohertz

LRF: Limiar de reconhecimento de fala

MAE: Meato acústico externo

MT: Membrana timpânica

NO: Óxido nítrico

OMS: Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos	16
3. Revisão Bibliográfica	17
4. Metodologia	26
4.1. Considerações Éticas	26
4.2. Desenho de estudo	26
4.3. Seleção amostral, critérios de inclusão e exclusão	26
4.4. Aquisição de dados	26
4.5. Exames Audiológicos	27
4.5.1. Avaliação audiológica básica	27
4.5.2. Avaliação audiológica complementar	28
4.6. Análise Estatística	29
5. Resultados	30
6. Discussão	49
7. Conclusão	55
8. Referências	56
9. Anexos	62

1. INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) abrange um grupo de doenças hereditárias - Anemia Falciforme, HbSC e HbS β -talassemia, entre outros - caracterizadas por mutações no gene HBB, que codifica a subunidade β da hemoglobina.(1)

No Brasil há cerca de 30 mil pessoas com anemia falciforme e a prevalência do alelo β^S varia de 1,2% a 10,9%, dependendo da região, enquanto a prevalência do alelo β^C está entre 0,15% e 7,4%. (1)

A oclusão vascular na DF é um fenômeno complexo com múltiplas etapas e componentes, que consiste na iniciação, propagação e resolução de obstrução vascular, em que vários tipos de células e interações moleculares desempenham seus papéis. (2,3)

O estudo pioneiro de Todd et. al em 1973, trouxe à tona a prevalência de complicações audiológicas na população com doença falciforme, até então descritas somente em relatos de casos isolados.(4)

As primeiras hipóteses aventadas para a explicação da maior prevalência de perda auditiva em pacientes com DF, quando comparados com a população em geral, se basearam em estudos histopatológicos e de imagem conduzidos na época.

Morgenstein e Manace (1969) aventaram a hipótese de que a hiperplasia e expansão compensatória da medula óssea de pacientes com DF como resposta à hemólise, poderia ocorrer no osso temporal, estreitando o conduto auditivo interno e aumentando a pressão sobre o nervo vestibulococlear, de forma semelhante ao que poderia ocorrer na Doença de Paget.(5)

Serjeant et al (1975) examinaram radiografias de crânio de 32 pacientes com DF e mediram as dimensões do conduto auditivo interno de cada paciente. Não encontraram correlação entre a presença de alterações audiométricas e diâmetro do conduto auditivo interno nestes pacientes.(6)

No estudo radiológico de Saito et. al. (2011), em que 17 pacientes com DF foram submetidos à exames de tomografia e ressonância de ouvidos e mastóide, nenhum achado de compressão do nervo vestibulococlear pela expansão da medula óssea foi descrito. Os exames de imagem evidenciaram, no entanto, a presença de hemorragia labiríntica em três pacientes (todos do

genótipo SC) e labirintite ossificante em também três pacientes (genótipos SS e S β).

Ainda não há etiologia comprovadamente estabelecida para a deficiência aditiva nesses pacientes. No entanto, atualmente as hipóteses mais aceitas incluem fatores como vaso-oclusão da microvasculatura coclear, hemorragia labiríntica e labirintite ossificante como os responsáveis pelos quadros agudos e crônicos da perda auditiva.(7–11)

Diversos outros estudos sugerem que pacientes com doença falciforme têm um risco aumentado de desenvolver perda auditiva do tipo neurosensorial.(4,12–17) A prevalência da perda auditiva não é bem estabelecida, variando de 0% a 66% na literatura.(18,19) Há poucos estudos relatando a prevalência na população brasileira com doença falciforme e isto é devido, provavelmente, à ausência de protocolos de avaliação auditiva rotineira destes pacientes.(17,20,21)

O padrão de acometimento da perda auditiva varia entre as diferentes populações estudadas, porém é comumente neurosensorial, bilateral e em altas frequências, sobretudo em 6000 e 8000Hz. Há casos de perda auditiva do tipo condutiva uni ou bilateral, bem como casos de surdez unilateral de evolução súbita.(22–24)

A arquitetura vascular da cóclea é composta por uma extensa rede capilar, originada de uma artéria terminal e é extremamente susceptível a danos pela isquemia vaso-oclusiva. Diversos estudos demonstram a rápida degeneração celular na cóclea em situações de interrupção do fluxo sanguíneo.(9,25) Os estudos conduzidos por Scheibe et al (1996) relatam que o comprometimento vascular na orelha interna resulta em uma queda considerável da oxigenação intracoclear, causando perda significativa na resposta auditiva pela dificuldade em manutenção do equilíbrio iônico da endolinfa.(26) Além disso, o estado de constante estresse oxidativo, causado pela inflamação estéril crônica dos pacientes com doença falciforme, favorece o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) nos órgãos e tecidos, que por sua vez poderiam deflagrar as vias de apoptose celular nas células ciliadas. No entanto, ainda não há qualquer estudo correlacionando os efeitos das ERO na cóclea dos pacientes com DF.(27,28)

A interrupção do suprimento sanguíneo e a anóxia provocada no órgão de Corti provocariam dano coclear extenso e progressivo. A região basal da cóclea é particularmente sensível à anóxia, devido às altas taxas de consumo de oxigênio da estria vascular e à pobre capacidade de metabolismo anaeróbico. Assim, esta região que capta as frequências altas seria acometida antes da região apical, que capta as frequências mais baixas.(29)

A criação e implementação de um protocolo de avaliação auditiva dos pacientes com doença falciforme (composto por anamnese detalhada e padronizada, exames audiológicos básicos e complementares) é necessária a fim de se estabelecer um perfil epidemiológico destes pacientes, acompanhar sua evolução ao longo dos anos e, quando necessário, direcioná-los aos programas de reabilitação mais precocemente.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Propor a padronização dos atendimentos otorrinolaringológicos e fonoaudiológicos dos pacientes com diagnóstico de doença falciforme em geral, após descrever o perfil audiológico dos pacientes com doença falciforme acompanhados no Ambulatório de Hematologia do HC-UNICAMP mediante aplicação de um protocolo composto por anamnese direcionada e exames audiológicos básicos e complementares.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a amostra estudada quanto a sexo, idade, genótipo, sintomas auditivos e vestibulares, características clínicas e hematológicas;
- Caracterizar a amostra estudada quanto aos achados nas avaliações audiológicas realizadas;
- Correlacionar os resultados audiométricos com o tipo de hemoglobinopatia, presença de doença renal, presença de retinopatia e uso de hidroxiureia e comparar os achados com o descrito na literatura.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foram pesquisados nas bases de dados Medline, PubMed, BVS-BIREME, Web of Science, Embase e SCOPUS, entre 1973 e dezembro de 2018, estudos que relataram perda auditiva em pacientes com doença falciforme. Os termos de pesquisa utilizados foram: "Hearing Loss" AND "Anemia, Sickle Cell" AND "Infant" OR "Child" OR "Adolescent" OR "Adult" OR "Middle Aged".

Os resultados da estratégia de pesquisa foram mesclados e as duplicatas foram removidas usando o software de gerenciamento de referência EndNote Web. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados para selecionar os estudos a partir dos resumos e títulos localizados mediante busca no banco de dados eletrônico: estudos de caso-controle, longitudinais ou transversais; apenas estudos em humanos; sem limite de idade; nenhuma outra hemoglobinopatia além da DF.

O texto completo de todos os estudos que pareciam satisfazer os critérios de inclusão foi recuperado e as listas de referência dessas fontes foram verificadas para quaisquer estudos aplicáveis e que ainda não haviam sido identificados.

Após a recuperação dos textos completos, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: artigos em outro idioma que não o inglês, espanhol ou português; pacientes não submetidos a um teste audiológico; relatos de casos, artigos de revisão ou resumos de congressos; estudos referentes à triagem neonatal para DF; estudos descrevendo ototoxicidade relacionada à terapia de quelação de ferro.

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos e organizados em tabelas: demografia dos pacientes (idade média, sexo, nacionalidade, genótipo), desenho do estudo e ano de publicação, exame audiológico feito, resultados auditivos e classificação da deficiência auditiva adotada.

Foram identificados, inicialmente, 572 artigos, sendo 430 excluídos por duplicação e mais 99 descartados posteriormente por apresentarem nossos critérios de exclusão. No total, 43 artigos foram selecionados para leitura integral, sendo três mais selecionados das listas de referências e somados a estes. A Figura 1 apresenta a seleção dos artigos em forma de fluxograma.

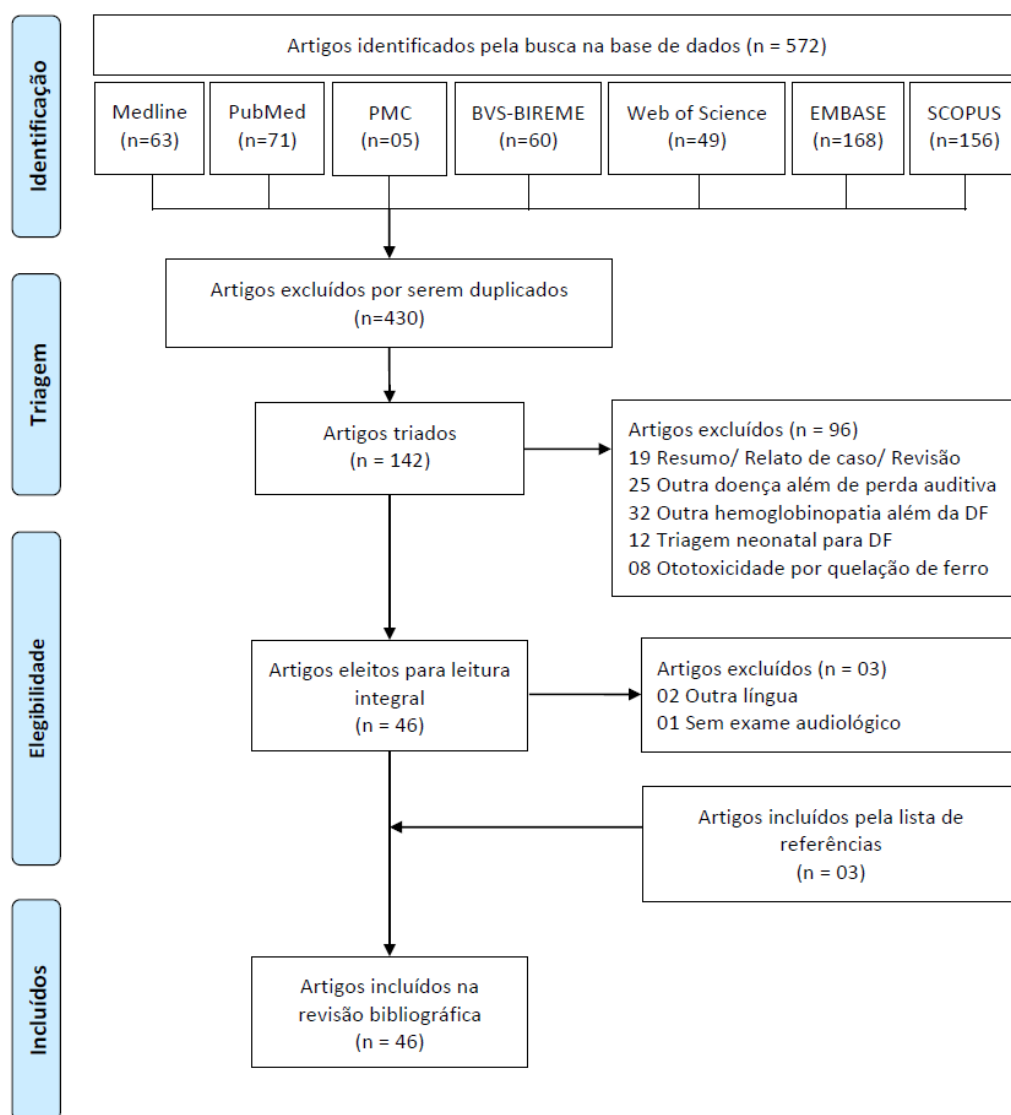


Figura 1. Fluxograma da revisão bibliográfica

A Tabela 1 apresenta resumidamente as informações dos artigos selecionados.

Tabela 1. Artigos selecionados para revisão

Autores	Ano	Desenho do estudo	País	Nº da amostra	Idade / Média	Gênero	Genótipo	Exame Audiológico	Perda auditiva	Resultados audiológicos
Todd, G.B.(4)	1973	Caso-controle	Jamaica	83	12-39 / ND	40 M / 43 F	SS (100%)	ATL	22%	PANS em altas frequências
Berry, R.A.(14)	1975	Descritivo	EUA	10	22-57 / 37.5	ND	SS (10%), SC (20%), AS (60%), AA (10%)	ATL	100%	PANS em altas frequências
Sharp, M.(30)	1978	Caso-controle	EUA	9	6-28 / 16.1	ND	SS (89%), SC (11%)	ATL	11%	PANS moderadamente severa
Friedman, E.M.(31)	1980	Caso-controle	EUA	43	7-18 / ND	20 M / 23 F	SS (100%)	ATL	12%	PANS leve em altas frequências
Okeowo, P.A.(32)	1980	Caso-controle	Nigéria	50	10-30 / ND	25 M / 25 F	SS (100%)	ATL	ND	PANS estatisticamente significante comparado com controles
Forman-Franco, B.(33)	1982	Caso-controle	EUA	54	ND / 12	27 M / 27 F	SS (100%)	ATL	11%	PAC leve a moderada e PANS severa
Ashoor, A.(15)	1985	Caso-controle	A. Saudita	42	14-26 / 16.5	22 M / 20 F	ND	ATL	23.8%	PANS em altas frequências
Odetoyinbo, O.(34)	1987	Caso-controle	Nigéria	56	6-15 / 10.5	26 M / 30 F	SS (100%)	ATL	21.4%	PANS em todas frequências
Ogisi, F.O.(35)	1987	Caso-controle	Nigéria	30	15-31	10 M / 20 F	SS (100%)	ATL	ND	Maior média dos limiares no grupo falciforme do que controle
Atsinai, K.(36)	1988	Caso-controle	Gana	55	14-40 / 23.8	22 M / 33 F	SS (100%)	ATL	29.1%	PANS em altas frequências
Wilimas, J.A.(18)	1988	Caso-controle	EUA	22	ND	ND	SS (100%)	ATL	0%	Sem PA

Elwany, S.(37)	1988	Caso-controle	A. Saudita	10	11-28 / 11.3	7 M / 3 F	SS (100%)	ATL / PEATE	30%	PANS unilateral em altas frequências reversível em 20%
Gould, H.J.(9)	1991	Descritivo	EUA	34	ND	16 M / 15 F	ND	ATL / PEATE	38%	PANS em frequências altas e baixas piores que médias
Crawford, M.R.(13)	1991	Descritivo	EUA	75	18-58 / 31	33 M / 42 F	SS (66.7%) SC (17.3%) Sβ ⁺ -thal (10.7%) Sβ ⁰ -thal (5.3%)	ATL	41%	ND
Ajulo, S.O.(38)	1993	Caso-controle	R.Unido	52	8-57 / ND	28 M / 24 F	SS (100%)	ATL	13.5%	PANS sem uniformidade no padrão
Al-Dabbous, I.A.(39)	1996	Caso-controle	A. Saudita	100	5-40 / ND	58 M / 42 F	SS (100%)	ATL / PEATE	19%	PANS sem uniformidade no padrão
Tsibulevskaya, G.(40)	1996	Caso-controle	Quênia	62	7-30 / 15.1	22 M / 40 F	SS (100%)	ATL	40%	PANS em altas frequências
Gentry, B.(41)	1997	Descritivo	EUA	100	3-21 / ND	52 M / 48 F	ND	ATL	12%	ND
MacDonald, C.B.(42)	1999	Descritivo	EUA	84	8m-24a / 7.8	40 M / 44 F	SS (66.7%), SC (31%), Sβ-thal (1.2%), SVar (1.2%)	ATL / PEATE	26,2%	PAC em 22.6% PANS em 3.5% em altas frequências
Al-Muhaimeed, H.(43)	2000	Caso-controle	A. Saudita	50	4-45 / ND	22 M / 28 F	SS (100%)	ATL	36%	PANS leve a severa em todas as frequências
Downs,C.R.(44)	2000	Caso-controle	EUA	20	6-13 / 8.9	11 M / 9 F	SS (100%)	ATL / EOAPD	0%	EOAPD com maiores amplitudes no grupo de DF do que controle
Piltcher, O.(20)	2000	Caso-controle	Brasil	28	6-55 / 19.8	15 M / 13 F	SS (100%)	ATL	21.4%	PANS bilateral e sem associação com faixas de frequências

Koussi, A.(45)	2001	Caso-controle	Grécia	24	6.5-18 / 12.5	11 M / 13 F	S β -thal (92%), SS (8%)	ATL / PEATE	4.6%	PANS unilateral em altas frequências
Onakoya, P.A.(19)	2002	Caso-controle	Nigéria	167	15-56 / 24.2	73 M / 94 F	ND	ATL	66%	PANS em altas frequências
Walker, L.(46)	2004	Caso-controle	EUA	12	6-14 / 9.5	5 M / 7 F	SS (100%)	ATL / EOAPD	0%	EOAPD com maiores amplitudes no grupo de DF do que controle
Mgbor, N.(29)	2004	Caso-controle	Nigéria	52	6-19 / ND	36 M / 16 F	SS (100%)	ATL	13.4%	PANS em todas frequências
Aderibigbe, A.(47)	2005	Caso-controle	Nigéria	46	16-48 / 22.9	21 M / 25 F	SS (100%)	ATL	4.3%	PANS em todas frequências
Samperi, P.(16)	2005	Caso-controle	Itália	73	6-54	ND	SS (31.5%) S β ⁺ -thal (17.8%) S β ⁰ -thal (50.7%)	ATL	26%	PANS em altas frequências
Jovanovic-Bateman, L.(48)	2006	Caso-controle	França	79	16-50 / 33.7	36 M / 43 F	SS (49%) SC (51%)	ATL / PEATE	45.5%	PANS em altas frequências
Stuart, A.(49)	2006	Caso-controle	EUA	30	6-14 / ND	ND	SS (100%)	ATL / EOAPD	0%	EOAPD com maiores amplitudes no grupo de DF sem HU
Alabi, S.(50)	2008	Caso-controle	Nigéria	80	4-15 / 9.4	45 M / 35 F	SS (100%)	ATL	31.3%	PAC em 27.5% PANS em 3.8% leve e em altas frequências bilateralmente
Elola, A.(51)	2009	Caso-controle	Costa do Marfim	112	5-40 / 18	ND	SS (45.5%) SC (38.4%) S β ⁺ -thal (10.7%) S β ⁰ -thal (5.4%)	ATL	17%	PANS em baixas frequências
Onakoya, P.A.(52)	2010	Caso-controle	Nigéria	43	15-65 / 31.4	17 M / 26 F	SC (100%)	ATL	27.9%	PANS unilateral mais comum que bilateral

Silva, I.M.C.(53)	2010	Caso-controle	Brasil	40	8-20 / ND	21 M / 19 F	SS (85%), SC (7.5%), Sβ-thal (7.5%)	PEATE / P300	27.5%	Grupo DF apresentou uma pequena redução do intervalo entre picos I-V
Al Okbi, M.H.(54)	2011	Caso-controle	Omã	46	16-45 / 26	15 M / 31 F	ND	ATL	36.9%	PANS sem uniformidade no padrão
Stuart, A. (55)	2012	Caso-controle	EUA	13	5-17 / 9.9	5 M / 8 F	SS (100%)	ATL / EOAT	0%	EOAT maiores no grupo DF que controle
Taipale, A.(56)	2012	Caso-controle	Angola	65	8m-15a / 4.9	40 M / 25 F	ND	ATL	60%	PANS leve em frequências baixas e da fala
Lionnet, F.(57)	2012	Descritivo	França	179	18-68 / 31	82 M / 97 F	SC (100%)	ATL	12.8%	ND
Kegele, J.(58)	2015	Caso-controle	Gana	35	6m-10a / ND	ND	ND	EOAT	ND	Função das células ciliadas externas de crianças com DF semelhante ao controle
Al Jabr, I.(59)	2016	Caso-controle	A. Saudita	40	20-45 / 31.7	ND	ND	ATL	22.5%	PANS sem uniformidade no padrão
Olajuyin, O.A.(60)	2018	Descritivo	Nigéria	84	5-16 / 9	48 M / 36 F	SS (96%) SC (4%)	ATL	30.9%	PANS leve a severa em todas as frequências
Rissatto-Lago, M.R.(61)	2018	Caso-controle	Brasil	52	6-18 / 12.3	27 M / 25 F	SS (100%)	ATL	28.8%	PANS em altas frequências
Towerman, A.S.(62)	2018	Descritivo	EUA	72	3-15 / ND	33 M / 39 F	SS (83.3%) SC (12.5%) Sβ ⁺ -thal (2.8%) Sβ ⁰ -thal (1.4%)	ATL	19.4%	PAC em 50% PANS em 42.9%
Sarac, E.T.(63)	2018	Caso-controle	Turquia	46	18-45/ ND	21 M / 25 F	ND	ATL	28.9%	PAC e PANS sem definição do padrão

EUA: Estados Unidos da América
ND: Informação Não Disponível
M: Masculino
F: Feminino
ATL: Audiometria Tonal Limiar
PEATE: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

EOAT: Emissões Otoacústicas Transientes
EOAPD: Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
PA: Perda Auditiva
PANS: Perda Auditiva Neurossensorial
PAC: Perda Auditiva Condutiva

A Figura 2 ilustra a distribuição das publicações conforme o país sede do estudo. Observa-se que a maioria foi feita nos Estados Unidos da América (EUA), seguidos de Nigéria e Arábia Saudita.

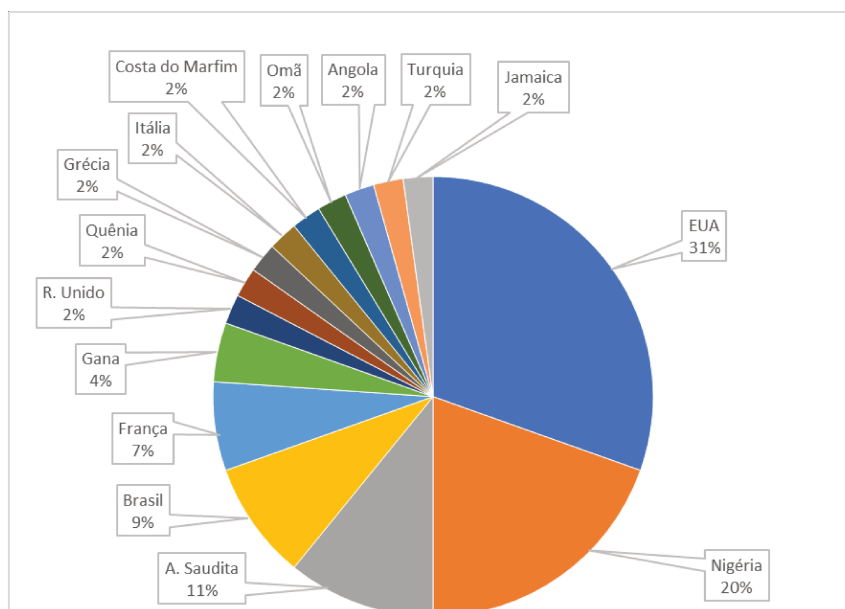


Figura 2. Gráfico de distribuição das publicações em relação aos países

Ao analisar o número de publicações por ano, observa-se aumento importante nas duas últimas décadas. (Figura 3)

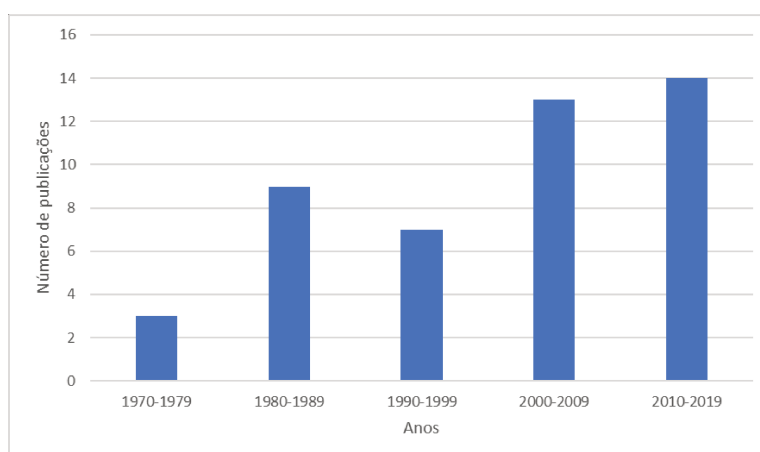


Figura 3. Gráfico de distribuição das publicações em relação ao ano

Em relação à definição de perda auditiva (PA) e classificação do seu grau, não se encontrou um consenso nos artigos consultados. Foram descritas oito definições diferentes que utilizaram desde limiares isolados até médias de

limiaries. Em 20% dos artigos não observamos qualquer menção ao critério utilizado. (Figura 4)

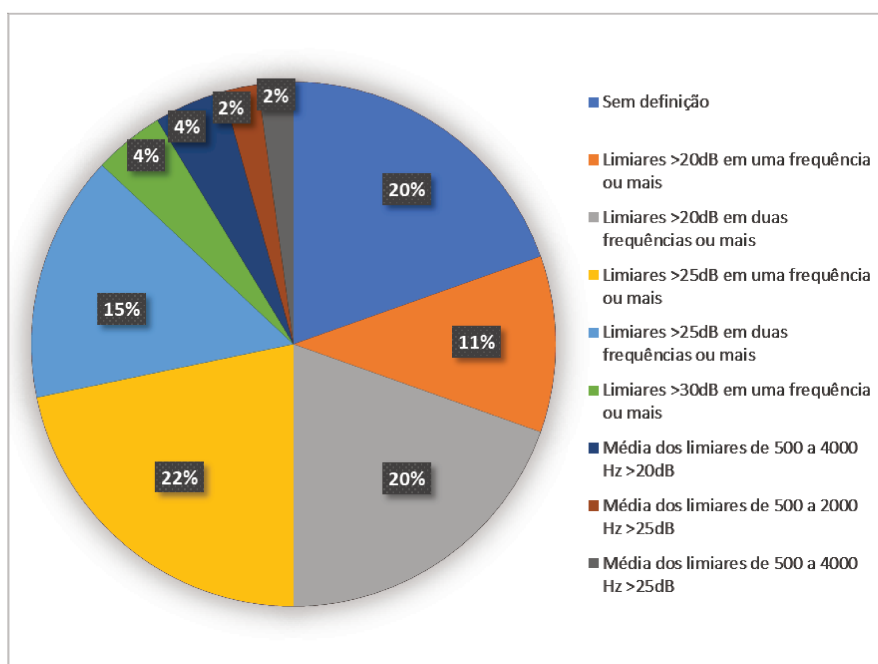


Figura 4. Gráfico de distribuição das publicações em relação à definição de perda auditiva

Apesar das divergências em relação à definição e classificação do grau, mais da metade dos artigos apresentaram resultados das perdas auditivas entre 10,1% e 30% da população estudada. Apenas três não citaram a porcentagem de PA encontrada. (Figura 5).

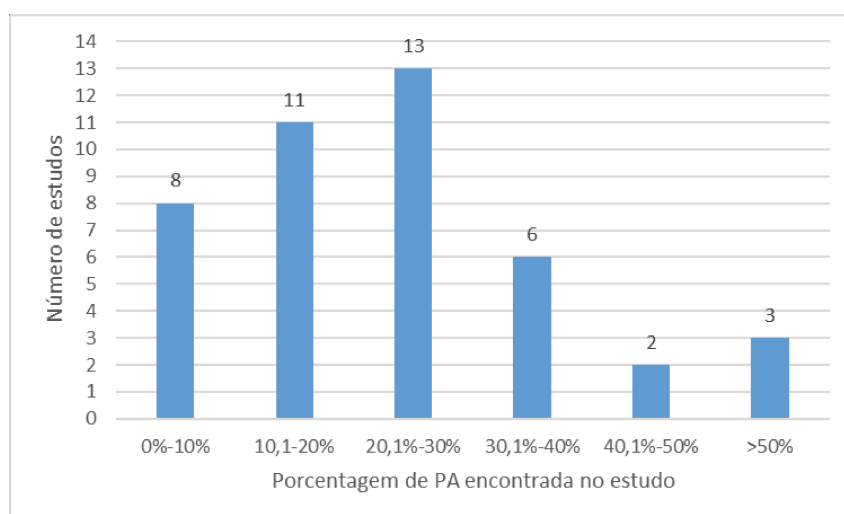


Figura 5. Gráfico de distribuição das publicações em relação aos resultados audiométricos encontrados

4. METODOLOGIA

4.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob número CAAE 72321317.4.0000.5404 e aprovado sob o protocolo 2.338.277. (Anexo 1). Todos os participantes foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). (Anexo 2)

4.2. DESENHO DE ESTUDO

Estudo descritivo, quantitativo e transversal.

4.3. SELEÇÃO AMOSTRAL, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os pacientes com diagnóstico de DF em acompanhamento no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro HC-UNICAMP foram convidados a participar do estudo ao longo de um ano.

Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de DF confirmada por exame de eletroforese de hemoglobina.

Os pacientes com antecedentes de doenças otorrinolaringológicas como trauma acústico, otosclerose, otite média crônica, síndrome de Ménière e tumores de ângulo ponto-cerebelar foram excluídos do estudo. Pacientes com traço falciforme ou com antecedentes de cirurgia otológica, usuários de aparelho de amplificação sonora (AASI), acidente vascular encefálico ou trauma crânio encefálico também foram excluídos, além daqueles com qualquer comprometimento cognitivo que impedisse a compreensão dos procedimentos da pesquisa.

4.4. AQUISIÇÃO DE DADOS

Após receberem informações detalhadas dos procedimentos do estudo, os participantes assinaram o TCLE e foram submetidos à aplicação do

Protocolo Doença Falciforme da Avaliação Audiológica (PDFAA) pelo pesquisador. (Anexo 3)

O PDFAA consiste de duas etapas. A primeira etapa consta de anamnese padronizada e direcionada para aquisição de informações referentes à idade, naturalidade, tipo de hemoglobinopatia, quantidade de crises dolorosas ao longo do ano, medicações utilizadas, outras comorbidades além da DF, antecedentes familiares de perda de audição, sintomas otológicos e otoneurológicos, grau de doença renal, presença de retinopatia e dependência de hemotransfusão. Além disso, é feito o exame físico otorrinolaringológico completo. A segunda etapa consta dos exames audiológicos básicos e complementares. (Anexo 3)

Quando o paciente não se recordava da informação ou era necessária coleta de dados mais precisa, recorria-se à pesquisa em prontuário.

4.5. EXAMES AUDIOLÓGICOS

Após aplicação da primeira etapa do PDFAA, os pacientes eram convocados para os exames audiológicos agendados no Laboratório de Audiologia do Departamento de Desenvolvimento Humano e Reabilitação, localizado no Centro de Estudos e Pesquisas em Reabilitação – UNICAMP (CEPRE).

Os exames de cada paciente constaram de: audiometria tonal e vocal, audiometria de altas frequências, logaudiometria, imitanciometria e emissões otoacústicas transientes e produto de distorção, nesta ordem. Todos exames foram aplicados pela mesma fonoaudióloga em cabine tratada acusticamente e num tempo estimado total de duas horas.

4.5.1. AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA BÁSICA

- Audiometria Tonal Limiar: feita com o audiômetro AC40 Interacoustics® calibrado em dBNA de acordo com a norma ANSI S3.6-1989 e fones TDH39 da marca Telephonics® para via aérea e vibrador ósseo modelo B17 para via óssea. A audiometria tonal por via aérea foi feita nas frequências de 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 250 e 500 Hz, nesta ordem e, a por via óssea, nas frequências de 1000, 2000, 3000, 4000 e 500 Hz, nesta ordem, quando

necessária (ou seja, quando os limiares de via aérea se apresentavam >25dB). Para a caracterização do grau de perda auditiva da amostra, optou-se neste estudo pela utilização dos critérios estabelecidos pela Bureau International d'Audiophonologie (BIAP) de 1996. Os limiares > 25dB em 6000 e/ou 8000 Hz também foram considerados como alterados.(65)

- Logaudiometria: composta pelos procedimentos Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) e Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF). O resultado do LRF foi expresso em dBNA e valores de IPRF inferiores a 92% foram considerados alterados.
- Imitanciometria: feita com o imitanciômetro Titan da marca Interacoustics® em que se inseriram sondas emborrachadas no MAE com completo vedamento do mesmo. Feitas a Timpanometria e pesquisa de Reflexos Acústicos Contralaterais e Ipsilaterais. Os resultados das Timpanometrias foram classificados conforme com o formato das curvas e os Reflexos Acústicos foram considerados normais quando presentes entre 70 e 100 dB acima do limiar de audibilidade.

4.5.2. AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA COMPLEMENTAR

- Audiometria de Altas Frequências (AAF): feita com o audiômetro AC40 Interacoustics® calibrado em dBNA de acordo com a norma ANSI S3.6-1989 e fones TDH39 da marca Telephonics®, nas frequências de 9000, 10000, 11200, 12500, 14000 e 16000 Hz, nesta ordem. Devido à ausência de consenso na literatura e à grande variabilidade nos estudos, nenhum padrão de normalidade foi adotado e os resultados foram somente descritos.
- Emissões Otoacústicas (EOA): feitas com o imitanciômetro Titan da marca Interacoustics® em que se inseriram sondas emborrachadas no MAE com completo vedamento do mesmo. As Emissões Otoacústicas Transientes (EOAT) foram pesquisadas em cinco bandas de frequências (1000 a 5000 Hz), com 260 varreduras de modo não linear e com estímulo clique em cada orelha. As Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EAOPD) foram pesquisadas em 12 bandas de frequências (500 a 10000 Hz), com estímulo tipo clique, com a razão de $f_2/f_1 = 1,2$ e intensidades L_1 de 65 dBNPS e L_2 de 55 dBNPS. Como critério de presença de EOA foi considerado mínimo de

relação sinal/ruído de 6 dB, priorizando as frequências acima de 3000 Hz e estabilidade do estímulo igual ou superior a 70%.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por meio do software estatístico The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

Feita análise exploratória dos dados mediante medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem).

O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação dos resultados das ATL, EOAT e EOAPD entre os lados direito e esquerdo. O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar o efeito da idade > 40 anos e do sexo nos limiares de cada frequência. O Teste T independente foi utilizado para comparar as médias de idade e de hemoglobina dos subgrupos de pacientes com e sem alterações audiométricas. O Teste Qui-Quadrado de Pearson foi utilizado para testar a relação entre a presença ou não de alterações na ATL e gênero, presença de retinopatia, doença renal, tontura e zumbido. O Teste Exato de Fischer foi utilizado para verificar a relação entre a presença ou não de alterações audiométricas e a presença de genótipo SC, uso de hidroxiureia, dependência de hemotransfusão e uso de quelante de ferro.(66–70)

5. RESULTADOS

Dos 61 pacientes com DF que aceitaram participar do estudo e que se submeteram à primeira etapa do PDFAA (anamnese padronizada e exame físico), 31 não completaram a segunda etapa da avaliação (exames audiológicos) por absenteísmo. A amostra, portanto, foi composta de 30 pacientes, cujas características demográficas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características demográficas da amostra (n=30)

Variável demográfica		Número	Percentual	Média e DP
Gênero	Masculino	19	63,3%	-
	Feminino	11	36,7%	
Total		30	100%	
Genótipo	SS	20	66,7%	-
	SC	6	20,0%	
	Sß tal	4	13,3%	
Total		30	100%	
Idade	18-29	3	10%	40,2 ± 10,7
	30-39	12	40%	
	40-49	8	26,7%	
	50-60	7	23,3%	
Total		30	100%	

A idade varia entre 18 e 60 anos e grande parte situa-se nas faixas etárias de 30 a 49 anos, com média de 40,2 anos. A maioria pertence ao sexo masculino (63,3%) e a hemoglobinopatia com maior prevalência foi a SS (66,7%).

Em relação aos sintomas otológicos apresentados pelos pacientes, zumbido e tontura foram os mais prevalentes (43,3% e 60% respectivamente) e nenhum se queixou de hipoacusia. (Tabela 3)

Tabela 3. Distribuição dos sintomas otológicos dos pacientes com DF

Sintoma		Número	Percentual
Zumbido	Sim	13	43,3%
	Não	17	56,7%
Total		30	100%
Tontura	Sim	18	60%
	Não	12	40%
Total		30	100%
Plenitude	Sim	8	26,7%
	Não	22	73,3%
Total		30	100%
Otalgia	Sim	3	10%
	Não	27	90%
Total		30	100%

As características do zumbido mais comumente relatadas foram tipo agudo (84,6%), esporádico (84,6%) e bilateral (54%). (Tabela 4)

Tabela 4. Caracterização do zumbido dos pacientes com DF

Característica		Número	Percentual
Tipo	Agudo	11	84,6%
	Grave	2	15,4%
Total		13	100%
Lateralidade	Direito	4	30,7%
	Esquerdo	2	15,3%
	Bilateral	7	54%
Total		13	100%
Frequência	Constante	2	15,4%
	Esporádico	11	84,6%
Total		13	100%

As características de tontura mais comumente relatadas foram tipo rotatória (61,1%), com duração de segundos (38,9%), esporádica (77,8%) e concomitante com episódios de crises dolorosas (44,4%). (Tabela 5)

Tabela 5. Caracterização da tontura dos pacientes com DF

Característica		Número	Percentual
Tipo	Rotatória	11	61,1%
	Mareio	7	38,9%
Total		18	100%
Duração	Segundos	7	38,9%
	Minutos	6	33,3%
	Horas	2	11,1%
	Dias	3	16,7%
Total		18	100%
Frequência	Esporádica	14	77,8%
	Semanal	2	11,1%
	Diária	2	11,1%
Total		18	100%
Desencadeantes	Jejum	2	11,1%
	Mov. Cefálico	5	27,8%
	Crise falciforme	8	44,4%
	Cefaleia	2	11,1%
	Atividade física	1	5,6%
Total		18	100%

As características clínicas e hematológicas dos pacientes estão descritas na Tabela 6. Observamos que a maioria dos pacientes (36,7%) não apresentou qualquer crise álgica no último ano. A média da hemoglobina dos três meses anteriores à aplicação do protocolo situou-se entre 8,1 e 9 g/dL na maior parte dos casos (40%). Em relação às comorbidades, a retinopatia está presente em 56,7%, sendo a forma não proliferativa mais comum (40%). A doença renal está presente em 46,7% dos pacientes. Em relação ao tratamento, 70% dos pacientes está em uso de hidroxiureia com uma dose média de 1136

mg/dia (mínimo de 500 mg e máximo de 2000mg) e 16,7% está em regime de hemotransfusão regular.

Tabela 6. Características clínicas e hematológicas dos pacientes

	Característica	Número	Percentual	Média e DP
Crises no último ano	Nenhuma	11	36,7%	-
	1-2	2	6,6%	
	3-6	5	16,7%	
	7-12	3	10%	
	> 12	9	30%	
	Total	30	100%	
Hemoglobina média	6,0-7,0	4	13,3%	9,1 ± 1,9
	7,1-8,0	3	10%	
	8,1-9,0	12	40%	
	9,1-10,0	4	13,3%	
	10,1-11,0	2	6,7%	
	11,1-12,0	2	6,7%	
	>12,0	3	10%	
Total		30	100%	
Retinopatia	Ausente	13	43,3%	-
	Proliferativa	5	16,7%	
	Não proliferativa	12	40%	
Total		30	100%	
Hemotransfusão regular	Sim	4	13,4%	-
	Não	26	86,6%	
Total		30	100%	
Uso de Hidroxiureia	Sim	21	70%	-
	Não	9	30%	
Total		30	100%	
Doença Renal Crônica	Ausente	16	53,3%	-
	Microalbuminúria	8	26,7%	
	Estágio I	2	6,7%	
	Estágio II	1	3,3%	
	Estágio III	2	6,7%	
	Estágio IV	1	3,3%	
Total		30	100%	

A distribuição dos limiares tonais da ATL e AAF estão representados na Tabela 7. Nota-se que a média dos limiares se torna progressivamente maior a partir de 6000 Hz em ambos os ouvidos. As Figuras 6 a 9 apresentam os gráficos do tipo blox plot dos limiares das ATL e AAF.

Tabela 7. Distribuição limiares tonais dos pacientes

Frequência (Hz)	Ouvido	Mín.	Máx.	Média e DP	OD x OE (p-valor)	♂ x ♀ (p-valor)
250	Direito	0	40	14,5 ± 9,2	0,087	0,844
	Esquerdo	0	40	11,8 ± 8,5		0,708
500	Direito	-5	35	12 ± 8,8	0,407	0,774
	Esquerdo	-10	30	10,1 ± 7,9		0,548
1000	Direito	-10	30	10,1 ± 9,2	0,754	0,983
	Esquerdo	-5	30	10,5 ± 9		0,709
2000	Direito	-10	40	10,6 ± 10,5	0,841	0,727
	Esquerdo	-5	50	11,6 ± 11,4		0,526
3000	Direito	0	50	14,8 ± 10,7	0,552	0,983
	Esquerdo	0	55	16,5 ± 12,7		0,629
4000	Direito	-5	60	16,1 ± 13,8	0,869	0,680
	Esquerdo	5	65	16,5 ± 14,6		0,675
6000	Direito	0	75	24,5 ± 19,1	0,578	0,538
	Esquerdo	0	70	22,8 ± 16,7		0,163
8000	Direito	0	90	27,5 ± 23,1	0,468	0,319
	Esquerdo	0	70	27,0 ± 16,4		0,828
9000	Direito	0	100	31,6 ± 25	0,114	0,250
	Esquerdo	0	65	27 ± 19,1		0,846
10000	Direito	0	100	33,5 ± 24,5	0,471	0,261
	Esquerdo	0	65	31 ± 22,7		0,745
11200	Direito	10	95	41,1 ± 25,5	0,381	0,517
	Esquerdo	0	85	39,1 ± 25,3		0,779
12500	Direito	10	90	49,3 ± 25,3	0,007*	0,983
	Esquerdo	5	90	42 ± 27,9		0,476
14000	Direito	0	80	54,3 ± 23,2	0,046*	0,363
	Esquerdo	5	80	49,5 ± 25		0,242
16000	Direito	0	60	50,5 ± 15,9	0,141	0,679
	Esquerdo	5	60	48 ± 16,7		0,189

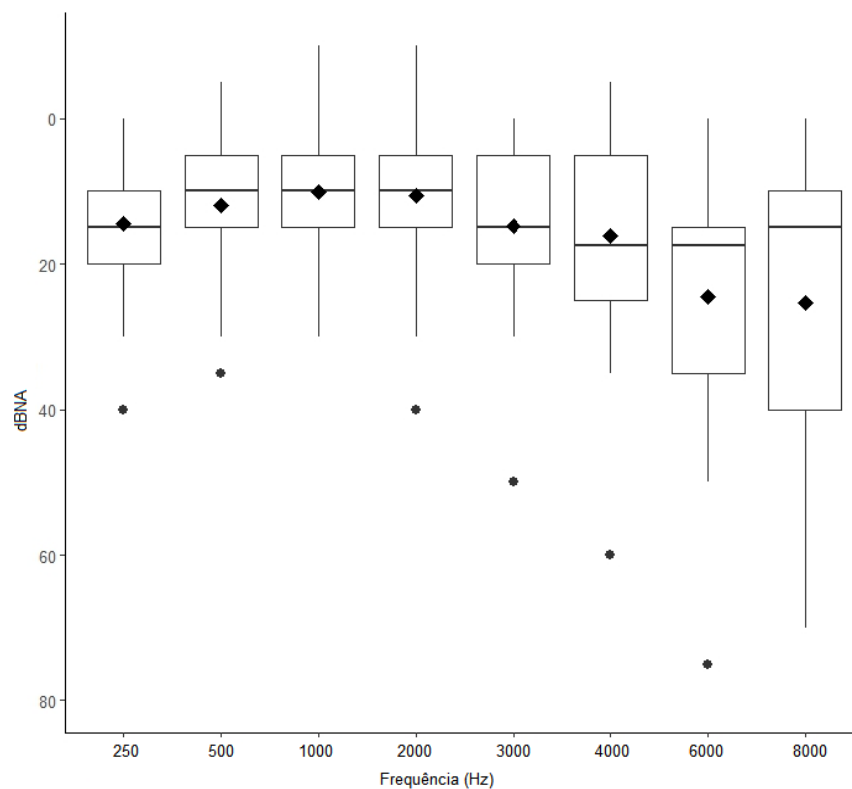


Figura 6. Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria básica no ouvido direito.

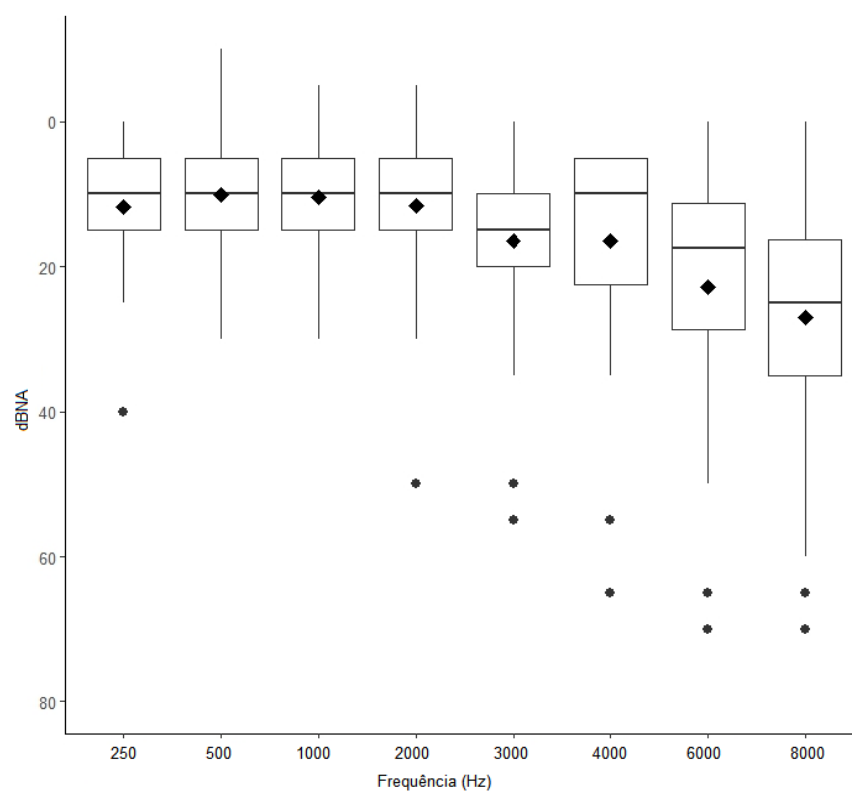


Figura 7. Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria básica no ouvido esquerdo.

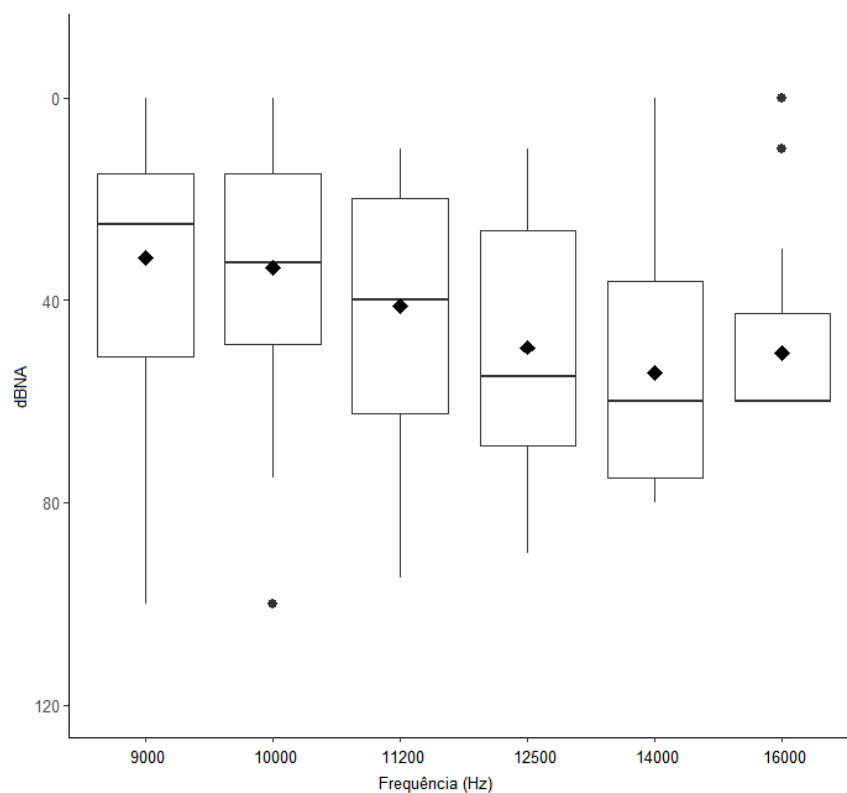


Figura 8. Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria de altas frequências no ouvido direito.

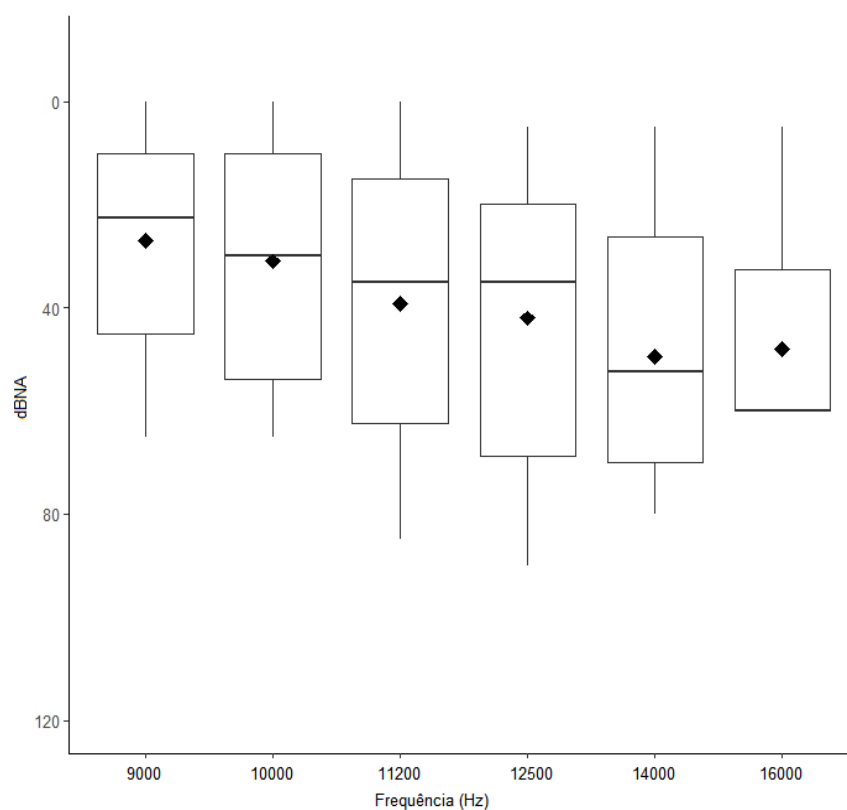


Figura 9. Gráfico do tipo box plot representando os resultados dos limiares na audiometria de altas frequências no ouvido esquerdo.

Em 15% dos ouvidos avaliados (20% dos pacientes), a média aritmética dos limiares 500, 1000, 2000 e 4000 Hz apresentou-se maior que 20 dBNA. O grau leve de acometimento foi o mais prevalente (13,3%). As perdas identificadas foram exclusivamente do tipo neurossensorial, com dois pacientes apresentando perda unilateral à direita, dois pacientes apresentando perda unilateral à esquerda e dois pacientes apresentando perda bilateral simétrica (Tabela 8).

Tabela 8. Caracterização do grau da perda auditiva segundo BIAP

Grau	Ouvido	Número	Percentual
Normal	Direito	25	41,7%
	Esquerdo	26	43,3%
Leve	Direito	5	8,3%
	Esquerdo	3	5%
Moderado grau I	Direito	0	0%
	Esquerdo	1	1,7%
Total		60	100%

Observamos, também, que 26,7% da amostra apresentou limiares >25 dBNA em frequências que não estão incluídas na classificação da BIAP (6000 a 8000 Hz), totalizando 46,7% (14 pacientes) da amostra com alguma alteração na ATL. A AAF destes pacientes mostrou limiares progressivamente maiores com o aumento da frequência testada. Na Figura 10 estão representadas as médias dos limiares encontrados em cada ouvido nesses dois subgrupos: pacientes que apresentaram alterações na ATL (n = 14) e pacientes que não apresentaram alterações na ATL (n = 16). O teste T independente foi utilizado para comparar as médias dos limiares em cada frequência destes dois subgrupos. Nas frequências acima de 1000 Hz à direita e acima de 3000Hz à esquerda, as médias de limiares do subgrupo sem alterações na ATL apresentaram-se estatisticamente superiores ao outro subgrupo ($p < 0,001$). (Tabela 9)

Tabela 9. Comparação das médias dos limiares dos ouvidos direito e esquerdo nos grupos de pacientes com e sem alterações na ATL

Ouvido	Frequência (Hz)	Média grupo com alteração ATL (n=14)	Média grupo sem alteração ATL (n=16)	p-valor
Direito	250	17,5	11,8	0,096
	500	13,9	10,3	0,273
	1000	13,9	6,8	0,034*
	2000	15,7	6,2	0,012*
	3000	21,7	8,7	0,001*
	4000	25,7	7,8	0,001*
	6000	38,9	11,8	0,001*
	8000	45,0	12,1	0,001*
	9000	50,7	15,0	0,001*
	10000	52,1	17,1	0,001*
	11200	63,2	21,8	0,001*
	12500	71,0	30,3	0,001*
	14000	71,4	39,3	0,001*
	16000	59,2	42,8	0,001*
Esquerdo	250	15,7	8,4	0,017*
	500	12,8	7,8	0,082
	1000	12,5	8,7	0,264
	2000	15,7	8,1	0,070
	3000	23,5	10,3	0,003*
	4000	25,7	8,4	0,001*
	6000	34,6	12,5	0,001*
	8000	38,9	16,5	0,001*
	9000	41,7	14,0	0,001*
	10000	48,2	15,9	0,001*
	11200	59,6	21,2	0,001*
	12500	65,3	21,5	0,001*
	14000	68,9	32,5	0,001*
	16000	57,5	39,6	0,001*

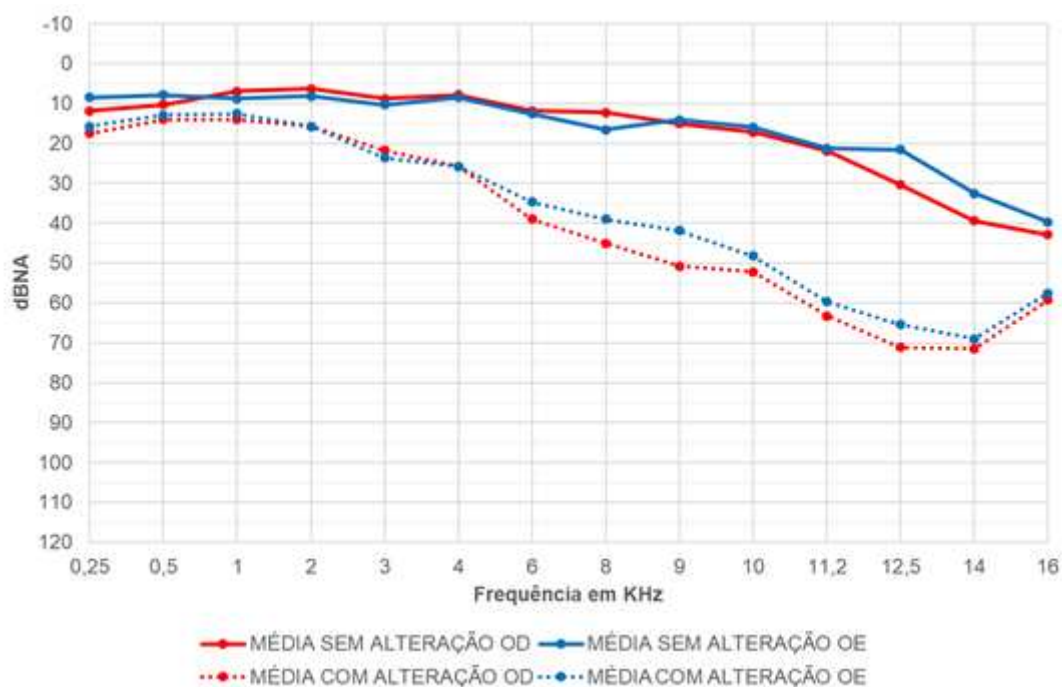


Figura 10. Distribuição dos limiares nos grupos de pacientes com e sem alterações na ATL.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação dos resultados entre os 60 ouvidos testados e evidenciou que a média dos limiares do ouvido direito é significativamente maior que a média dos limiares do ouvido esquerdo nas frequências de 12500 e 14000 Hz ($Z = -2,720$; $p < 0,05$ e $Z = -1,997$; $p < 0,05$). O teste de Mann-Whitney evidenciou que não há efeito do sexo sobre os resultados dos limiares nas frequências analisadas. ($p < 0,05$) (Tabela 7)

Com a finalidade de melhor descrever o efeito da idade dos pacientes com doença falciforme nas alterações audiométricas, a média dos limiares das quatro faixas etárias em que os pacientes foram divididos foi calculada e distribuída de acordo com as frequências testadas em ambos os ouvidos. (Figuras 11 e 12).

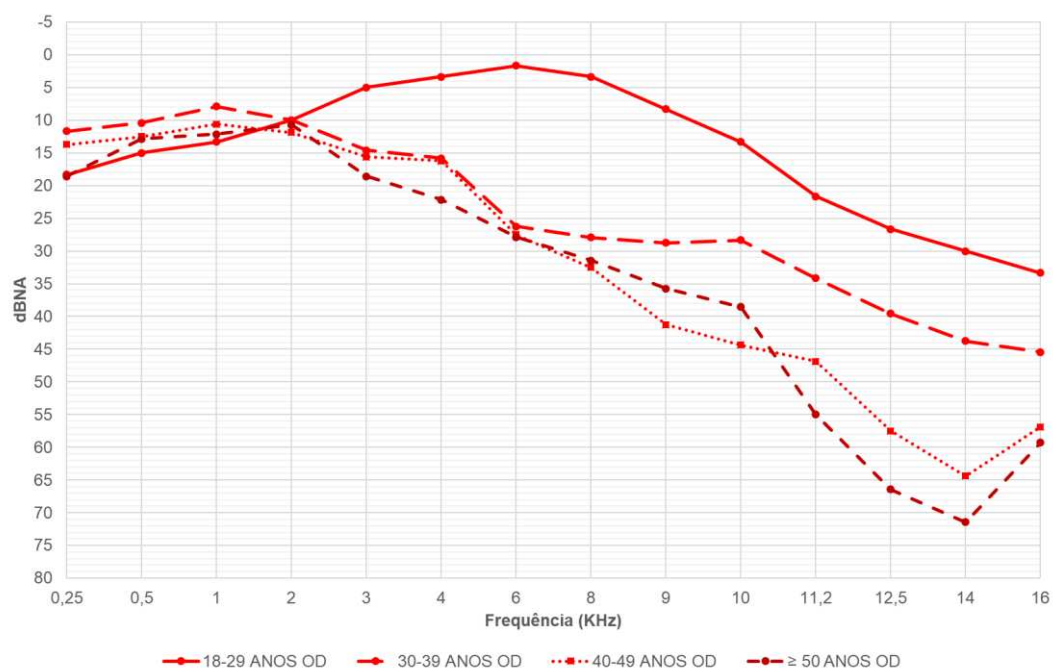


Figura 11. Distribuição dos limiares nos grupos de pacientes de acordo com a faixa etária no ouvido direito.

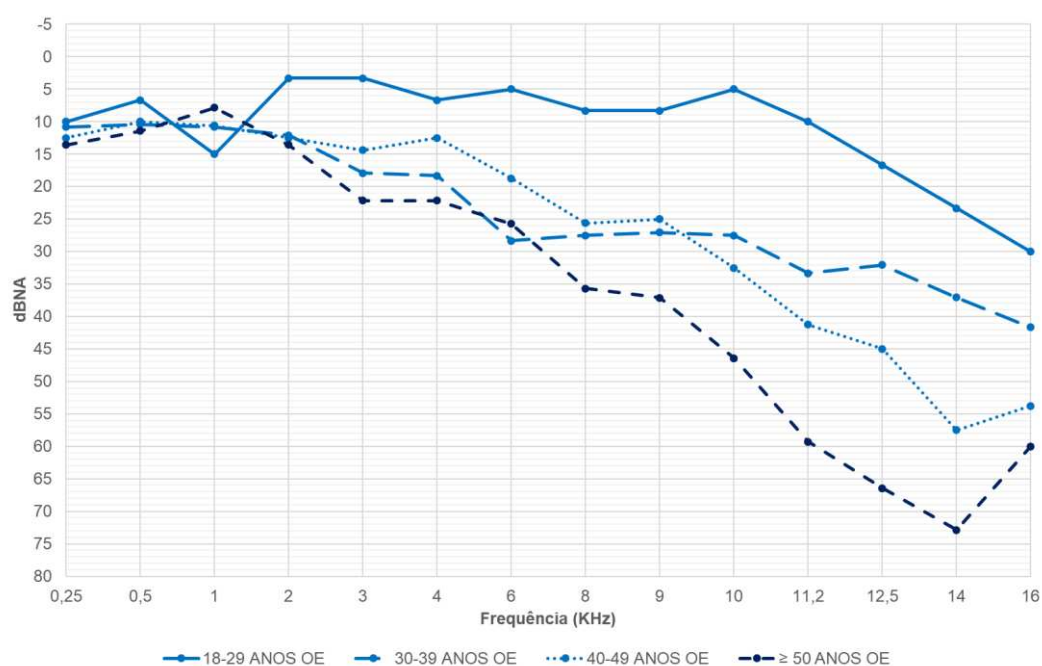


Figura 12. Distribuição dos limiares nos grupos de pacientes de acordo com a faixa etária no ouvido esquerdo.

A análise do gráfico nos permite concluir que pacientes com doença falciforme mais jovens apresentaram limiares audiométricos melhores em relação aos mais velhos. Para a análise estatística, os pacientes foram divididos em dois subgrupos: idade menor ou igual a 40 anos (16 pacientes) e idade maior que 40

anos (14 pacientes). O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar o efeito da idade > 40 anos nos limiares de cada frequência. Observou-se que os pacientes com idades maiores que 40 anos apresentam médias de limiares nas frequências de 4000, 10000 a 16000 Hz na orelha direita e nas frequências de 3000, 4000, 8000, 10000 a 16000 Hz na orelha esquerda significativamente maiores que os pacientes com idades menores que 40 anos (Tabela 10).

Tabela 10. Associação entre idade >40 anos e limiares das orelhas direita e esquerda

Ouvido	Frequência (Hz)	U de Mann-Whitney	p-valor
Direito	250	79,000	0,164
	500	85,500	0,257
	1000	81,500	0,197
	2000	95,500	0,487
	3000	73,500	0,103
	4000	64,500	0,046*
	6000	73,000	0,098
	8000	75,500	0,127
	9000	70,500	0,082
	10000	64,000	0,045*
	11200	57,000	0,022*
	12500	43,500	0,004*
	14000	34,500	0,001*
	16000	54,500	0,007*
Esquerdo	250	74,000	0,106
	500	94,000	0,439
	1000	110,500	0,949
	2000	75,000	0,118
	3000	57,000	0,020*
	4000	61,000	0,030*
	6000	87,500	0,302
	8000	61,000	0,032*
	9000	68,500	0,069
	10000	55,000	0,017*
	11200	47,500	0,007*
	12500	40,500	0,003*
	14000	33,000	0,001*
	16000	44,000	0,002*

As características dos subgrupos de pacientes com alterações na ATL e sem alterações na ATL foram estudadas e as associações realizadas encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11. Características dos subgrupos com e sem alterações na ATL

Característica	Com alterações na ATL (n=14)	Sem alterações na ATL (n=16)	p-valor
Teste T independente			
Idade (média)	44,4	36,5	0,041*
Hemoglobina (g/dL) (média)	9,7	8,6	0,118
Teste Qui-Quadrado de Pearson			
Gênero masculino (n)	9	10	0,919
Presença de retinopatia (n)	9	8	0,484
Presença de doença renal (n)	7	7	0,732
Presença de tontura (n)	10	6	0,232
Presença de zumbido (n)	6	7	0,961
Teste Exato de Fischer			
Hemotransfusão (n)	1	3	0,602
Uso de Quelante de Ferro (n)	1	5	0,175
Uso de Hidroxiureia (n)	7	14	0,046*
Presença de genótipo SC (n)	3	3	1,000

O Teste T independente foi utilizado para comparar as médias de idade e de hemoglobina nos dois subgrupos. A média de idade no subgrupo de pacientes com alterações na ATL é significativamente maior que a média de idade no subgrupo sem alterações ($t(28) = 2,145$; $p = 0,041$). As médias de hemoglobina não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ($t(20,5) = 1,561$; $p = 0,134$).

O Teste Qui-Quadrado de Pearson foi utilizado para se testar a relação entre a presença ou não de alterações na ATL e gênero, presença de retinopatia, doença renal, tontura e zumbido. Em nenhuma situação a associação se mostrou estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

O Teste Exato de Fischer foi utilizado para verificar a relação entre a presença ou não de alterações audiométricas e a presença de genótipo SC, uso de hidroxiureia, dependência de hemotransfusão e uso de quelante de ferro. Apenas a associação entre o uso de hidroxiureia e a ausência de alterações na ATL mostrou-se estatisticamente significativa ($p = 0,046$).

Na análise da logaudiometria, apenas em dois pacientes (6,9%) foram identificados IPRF menor que 92%: um apresentava perda auditiva grau leve bilateralmente e o outro perda auditiva moderada grau 1 unilateral à esquerda.

A timpanometria de todos os pacientes apresentou curva do tipo A bilateralmente e os resultados dos reflexos acústicos estão descritos na Tabela 12. A maior ausência de reflexos acústicos ocorreu nas frequências de 3000 e 4000 Hz.

Tabela 12. Resultado da pesquisa dos reflexos acústicos nos ouvidos avaliados

Frequência	Ouvido		Ausência	%	Presença	%
500	Direito	Ipsilateral	5	16,7	25	83,3
		Contralateral	9	30,0	21	70,0
	Esquerdo	Ipsilateral	4	13,3	26	86,7
		Contralateral	8	26,7	22	73,3
1000	Direito	Ipsilateral	6	20,0	24	80,0
		Contralateral	6	20,0	24	80,0
	Esquerdo	Ipsilateral	4	13,3	26	86,7
		Contralateral	6	20,0	24	80,0
2000	Direito	Ipsilateral	5	16,7	25	83,3
		Contralateral	4	13,3	26	86,7
	Esquerdo	Ipsilateral	5	16,7	25	83,3
		Contralateral	5	16,7	25	83,3
3000	Direito	Ipsilateral	6	20,0	24	80,0
		Contralateral	6	20,0	24	80,0
	Esquerdo	Ipsilateral	4	13,3	26	86,7
		Contralateral	7	23,3	23	76,7
4000	Direito	Ipsilateral	7	23,3	23	76,7
		Contralateral	11	36,7	19	63,3
	Esquerdo	Ipsilateral	8	26,7	22	73,3
		Contralateral	12	40,0	18	60,0

A distribuição dos resultados da relação sinal/ruído em cada frequência das EOAT está representada na Tabela 13. A média da relação torna-se progressivamente menor com o aumento da frequência. Para a comparação entre as orelhas utilizou-se o teste de Wilcoxon, o qual não evidenciou diferença estatisticamente em qualquer frequência ($p>0,05$). As figuras 13 e 14 apresentam os gráficos dos resultados da relação sinal/ruído em cada frequência das EOAT.

Tabela 13. Distribuição dos resultados das EOAT da amostra

Frequência (Hz)	Ouvido	Mínimo	Máximo	Média	DP	Comparação entre orelhas (p-valor)
1000	Direito	6,6	31,5	19,6	6,3	0,643
	Esquerdo	0,1	32,1	18,9	7,6	
2000	Direito	-0,4	30,7	18,2	7,1	0,175
	Esquerdo	0,1	28,8	16,3	7,5	
3000	Direito	-4,8	29,5	12,1	6,6	0,066
	Esquerdo	-4,8	22	9,9	6,2	
4000	Direito	-2,2	15,8	8,8	5,0	0,773
	Esquerdo	-2,8	19,3	8,8	5,9	
5000	Direito	-9,7	9,7	1,6	4,8	0,299
	Esquerdo	-6,2	13,4	2,9	5,2	

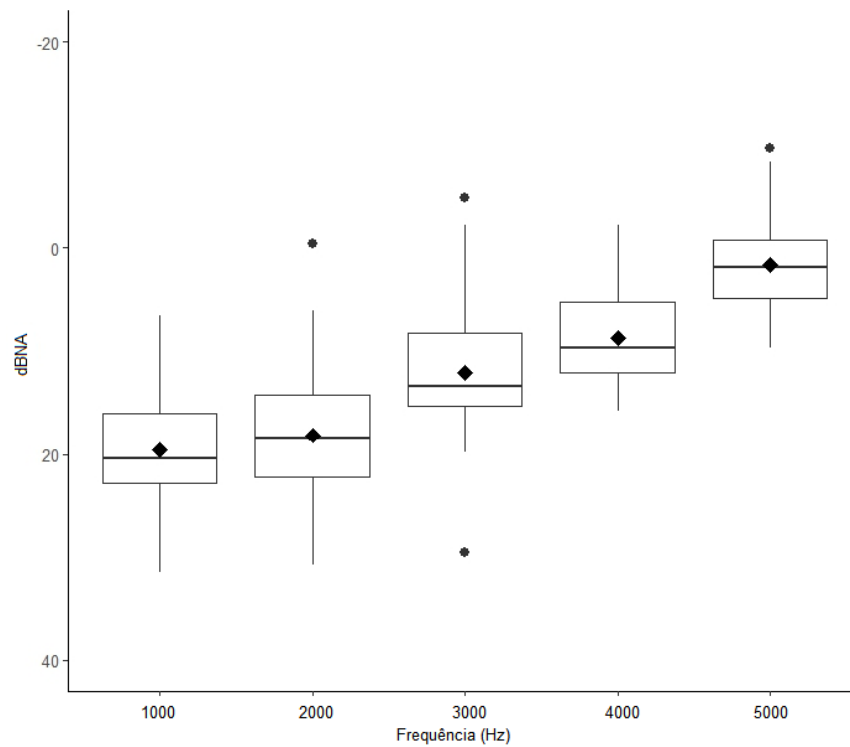


Figura 13. Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAT no ouvido direito.

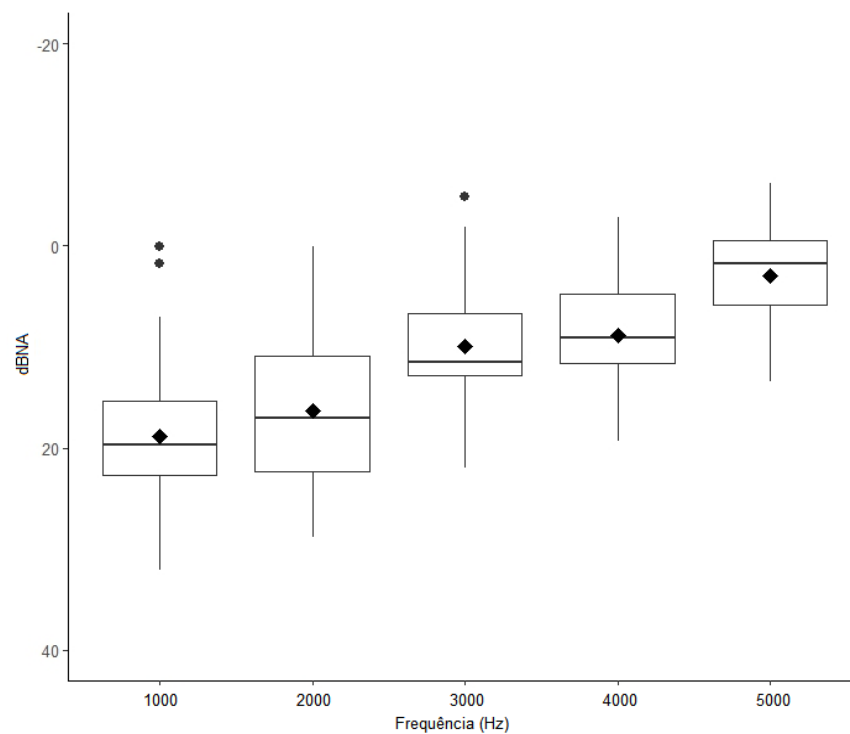


Figura 14. Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAT no ouvido esquerdo.

A média da relação sinal/ruído para cada uma das frequências avaliadas na EOAPD está descrita na Tabela 14. Observou-se que entre as frequências de 500 a 4000 Hz, as médias de sinal/ruído são maiores no ouvido direito, enquanto entre as frequências de 5000 a 10000 as médias são maiores no ouvido esquerdo. Para a comparação entre as orelhas utilizou-se o teste de Wilcoxon, o qual evidenciou médias significativamente maiores no ouvido direito em 3000 Hz e esquerdo em 5000, 6000 e 8000 Hz ($Z = -2,234$ e $p = 0,020$; $Z = -2,458$ e $p = 0,014$; $Z = -2,016$ e $p = 0,044$; $Z = -2,242$ e $p = 0,025$ respectivamente). As figuras 15 e 16 apresentam os gráficos dos resultados da relação sinal/ruído em cada frequência das EOAPD.

Tabela 14. Distribuição dos resultados das EOAPD da amostra

Frequência (Hz)	Ouvido	Mínimo	Máximo	Média	DP	Comparação entre orelhas (p valor)
500	Direito	-3,6	14,4	6,9	4,7	0,094
	Esquerdo	-16,8	12	4,4	6,8	
1000	Direito	8,2	26,3	16,2	5,2	0,766
	Esquerdo	-10,8	29	15,4	8,1	
1500	Direito	-0,7	31,7	18,2	8,1	0,821
	Esquerdo	-6	32,9	17,1	9,3	
2000	Direito	3,4	31,5	19,0	7,3	0,607
	Esquerdo	6,3	33	17,7	8,1	
3000	Direito	1,1	29,3	17,1	6,1	0,020*
	Esquerdo	-14,6	30,2	13,4	9,3	
4000	Direito	-3,6	26,5	15,3	6,5	0,673
	Esquerdo	-4,8	29,1	14,3	9,0	
5000	Direito	-5,2	23,5	10,7	6,7	0,014*
	Esquerdo	-7,4	27,1	13,5	7,5	
6000	Direito	-4,8	35,5	12,9	9,7	0,044*
	Esquerdo	-5,7	35,4	14,9	11,0	
7000	Direito	-6,3	32,5	13,6	10,0	0,234
	Esquerdo	-18,6	33,3	15,2	11,0	
8000	Direito	-5,1	29,9	12,6	8,4	0,025*
	Esquerdo	-0,9	35,7	15,1	9,1	
9000	Direito	-24,5	28,5	13,5	10,9	0,328
	Esquerdo	-8,4	37,1	15,0	9,6	
10000	Direito	0	32	17,0	8,6	0,634
	Esquerdo	-3,8	32,2	17,4	7,6	

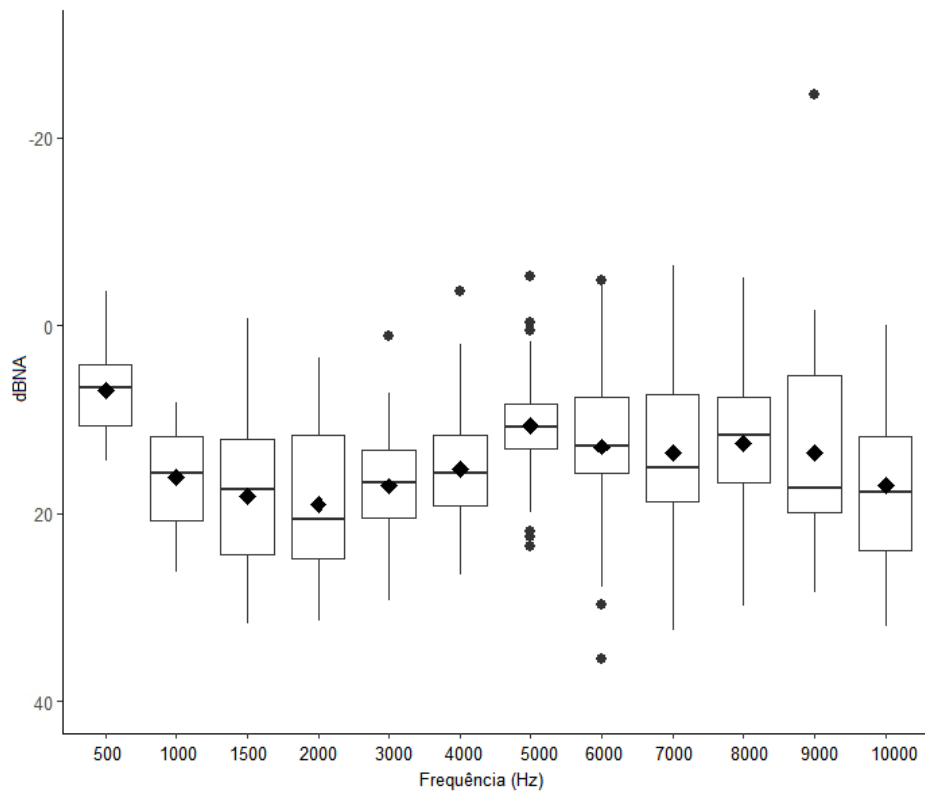


Figura 15. Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAPD no ouvido direito.

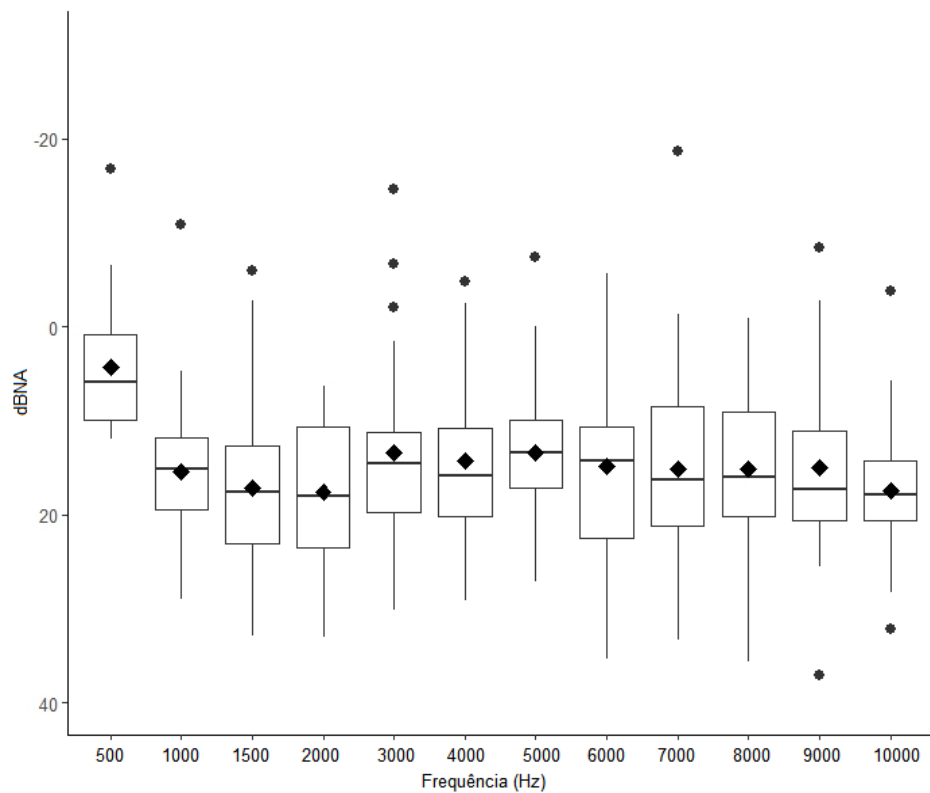


Figura 16. Gráfico do tipo box plot representando os resultados da relação sinal/ruído nas EOAPD no ouvido esquerdo.

Para relacionar as médias de sinal/ruído das EOAPD em cada frequência com a idade > 40 anos, presença de alterações na ATL e uso de hidroxiureia foi utilizado o Teste de Mann-Whitney (Tabela 15). Os pacientes que usam hidroxiureia apresentaram médias de relação sinal/ruído em 7000 Hz significativamente maiores que os pacientes que não utilizam esta medicação ($p < 0,05$). Os pacientes com alterações na ATL apresentaram médias de relação sinal/ruído nas frequências de 4000 a 10000 Hz no ouvido direito e 500, 1500, 4000 a 7000 Hz no ouvido esquerdo significativamente menores que os sem alterações na ATL ($p < 0,05$). A idade > 40 anos não apresentou relação com as médias da relação sinal/ruído, exceto na frequência de 500 Hz no ouvido direito ($p < 0,05$).

Tabela 15. Associação entre as médias de sinal/ruído das EOAPD em cada frequência e idade >40 anos, presença de alterações na ATL e uso de hidroxiureia.

Ouvido	Frequência (Hz)	(p-valor) Média sinal/ruído EOAPD x		
		Idade > 40 anos	Alterações na ATL	Uso de Hidroxiureia
Direito	500	0,010*	0,061	0,483
	1000	0,124	0,061	0,342
	1500	0,244	0,014	0,572
	2000	0,454	0,253	0,469
	3000	0,383	0,096	0,734
	4000	0,360	0,001*	0,635
	5000	0,270	0,000*	0,526
	6000	0,406	0,000*	0,455
	7000	0,129	0,000*	0,025*
	8000	0,360	0,001*	0,148
	9000	0,835	0,002*	0,108
	10000	0,280	0,001*	0,182
Esquerdo	500	0,787	0,025*	0,161
	1000	0,467	0,328	0,342
	1500	0,983	0,031*	0,248
	2000	0,480	0,236	0,512
	3000	0,603	0,212	0,734
	4000	0,724	0,026*	0,734
	5000	0,868	0,016*	0,342
	6000	0,406	0,014*	0,469
	7000	0,051	0,001*	0,032*
	8000	0,280	0,067	0,331
	9000	0,271	0,064	0,892
	10000	0,021	0,059	0,667

6. DISCUSSÃO

A literatura apresenta prevalências e padrões variados da perda auditiva nos pacientes com doença falciforme. São relatadas perdas auditivas neurossensoriais bilaterais em todas as frequências estudadas (29,47), comprometimento unilateral (37,45), perdas condutivas (42,50,62), perdas neurossensoriais em altas frequências (4,9,14–16,31,36,40) ou, até mesmo, perdas auditivas sem um padrão de uniformidade (38,39). Encontramos relatos de casos com perda auditiva profunda súbita, sem recuperação (71,72) ou recuperação total (73). Esta apresentação diversa pode ser atribuída a processos agudos (hemorragia labiríntica, infarto labiríntico) e/ou crônicos (vascularização prejudicada da orelha interna resultante da hipóxia constante). As perdas do tipo condutivas foram relacionadas a episódios de otite média serosa na população pediátrica.

A prevalência da perda auditiva na amostra dos pacientes com doença falciforme atendidos no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro HC-UNICAMP foi de 20%, segundo a classificação estabelecida pela BIAP. No entanto, vale ressaltar que ao se analisar a prevalência de pacientes com limiares acima de 25dB nas frequências de 6000 a 8000 Hz, identificou-se 46,7% da amostra com alterações na audiometria tonal limiar.

Os estudos que descrevem as prevalências das alterações audiométricas não são uniformes em relação à classificação do grau da perda auditiva. Diversos são os padrões e critérios utilizados, variando desde análises de limiares isolados até médias tritonais. O critério de anormalidade mais comumente adotado nos estudos analisados nesta revisão bibliográfica foi o da presença de limiares tonais acima de 25 dBNA em uma ou mais frequências. No presente estudo, a definição da perda auditiva adotada foi a classificação de BIAP uma vez que diversos autores a reportam como sensível para a identificação de perdas auditivas em altas frequências por incluir os limiares em 4000 Hz na sua fórmula. (74–78) No entanto, a classificação de BIAP não é capaz de identificar ou classificar os limiares das frequências de 6000 a 8000 Hz, sendo necessário utilizar-se outro critério para a identificação de anormalidades nestas frequências. Como a literatura também diverge em relação aos limiares considerados normais para estas faixas de frequência, foi

optado por utilizar o critério mais prevalente nos estudos realizados com a população com Doença Falciforme e que também é estabelecido pela Portaria nº19 de 9 de abril de 1998.(65,79)

Na análise bibliográfica de 1973 até 2019, as prevalências da perda auditiva variaram de 0% a 66%, com a maior parte dos estudos relatando prevalências de perdas entre 10,1% e 30%. A ausência de uniformidade na literatura para a classificação do grau da perda auditiva dificulta a comparação entre a prevalência encontrada no presente estudo com as de outras populações, porém pôde ser observado que o padrão da perda auditiva do tipo neurosensorial, uni ou bilateral, sobretudo nas altas frequências, está presente na nossa amostra assim como descrito na literatura.

No momento que estabelecemos os limiares acima de 25 dBNA em uma ou mais frequências até 8000 Hz como critério de anormalidade, observamos um aumento significativo da prevalência da perda auditiva na amostra, visto que 26,7% dos pacientes apresentavam essa alteração dos limiares a partir de 6000 Hz. A nova prevalência encontrada, de 46,7% está muito acima da reportada por estudos que utilizaram este mesmo critério.(4,19,29,60) Diversos motivos podem ser citados para justificar a prevalência aumentada da perda auditiva na nossa amostra, como por exemplo idade e genótipo.

Aderibigde et al. observaram no seu estudo de 46 pacientes com DF que a ocorrência da perda auditiva neurosensorial aumentava significativamente com o aumento da idade da amostra. Piltcher et al. também observaram que a prevalência menor da perda auditiva estava relacionada com o fato de os pacientes serem mais jovens. O estudo de Macdonald et al. teve como amostra 84 pacientes com idade média de 7,8 anos e encontraram prevalência da perda auditiva neurosensorial de apenas 3,5%. O autor comenta que esta prevalência baixa pode ter ocorrido pelo fato de a sua amostra ser mais jovem quando comparada à amostra de outros estudos. Onakoya, et al. também encontraram relação significativamente alta entre perda auditiva e idade no seu estudo com 43 pacientes com hemoglobinopatia SC.(20,42,47,52)

Ao analisar o gráfico com os resultados audiométricos da amostra em função da faixa etária, observamos claramente piores resultados com o aumento da idade. Após dividir a amostra em dois subgrupos (menor ou igual a 40 anos e maior que 40 anos) e relacioná-los entre si, observamos que a maior parte dos

limiares acima de 4000 Hz em ambos os ouvidos são significativamente maiores no subgrupo com maior idade. Crawford et al. cita que a relação da maior idade com a perda auditiva poderia ser explicada pelo maior tempo de exposição à situações de isquemia, que ocorreriam repetida e continuamente nestes pacientes.(13) Atualmente, a expectativa de vida dos pacientes com DF aumentou drasticamente devido à triagem neonatal, profilaxia antibiótica, melhor cobertura vacinal, transfusões sanguíneas mais seguras e o uso de hidroxíureia.(80) Esse aumento da expectativa de vida, entretanto, pode ter introduzido nesta população doenças de aspecto crônico e evolutivo até então inexistentes.

Fazer a audiometria de altas frequências de forma complementar à audiometria tonal limiar nos permitiu identificar a extensão da perda auditiva em casos que se apresentaram somente com um aumento dos limiares a partir de 6000 Hz. Acima de 10000 Hz, todas as médias de limiares são significativamente superiores nos pacientes com maior idade. Este achado de maiores alterações na audiometria de altas frequências em relação à básica corrobora a conclusão de Pollack e Lipscomb: “A magnitude do dano celular na metade superior da cóclea não é precisamente representada pela audiometria tonal limiar”.(81)

Foi optado pela não adoção de critérios de classificação para as frequências acima de 8000 Hz devido à grande divergência na literatura e à ausência de um grupo controle pareado com idade e sexo. Diversos estudos citam variações entre as faixas etárias, sexo e intra-pessoal. Vassalo et al., Stelmachowicz et al. e Martinho et al. descrevem diferenças estatisticamente significantes entre homens e mulheres nos limiares acima de 8000 Hz. (82–84) Northern et al., Dreschler et al., Stelmachowicz et al., Ahmed et al. e Silva et al. apresentaram a importância do fator idade ao se descrever os achados dos limiares nas altas frequências. Nestes estudos, são relatados aumentos significativos das médias dos limiares com o aumento da idade, sobretudo em populações acima de 30-40 anos, porém estes achados não seguem qualquer padrão.(84–88) Estes autores recomendam a comparação dos limiares das altas frequências entre grupos a fim de controlar variáveis como equipamento, local e idade.

Outro fator que possivelmente contribuiu para a alta prevalência de perda auditiva na nossa amostra foram os genótipos apresentados. Apesar de a

relação entre os diferentes genótipos e a presença da perda auditiva não ter sido estatisticamente significativa, foram encontradas alterações audiométricas em 26,7% dos pacientes com hemoglobinopatia SS, em 50% dos pacientes com hemoglobinopatia SC e em 75% dos pacientes com hemoglobinopatia S β -talassemia.

Crawford et al. também encontraram prevalência aumentada em pacientes com o genótipo SC e sugeriram que isto poderia ser causado pela viscosidade sanguínea aumentada nestes pacientes.(13) Lemonne et al. encontraram resultados estatisticamente significantes ao associar a viscosidade sanguínea aumentada com a presença de desordens otológicas em pacientes com hemoglobinopatia SC. Além disso, descreveram uma associação estatisticamente significativa entre níveis pressóricos aumentados nos pacientes com Hb SC e perda auditiva. (89,90)

A prevalência de 75% das alterações audiométricas nos pacientes com Hb S β -talassemia diverge do esperado e descrito na literatura, uma vez que a presença de HbA tem profundo efeito no curso clínico da doença, ao diminuir a polimerização da HbS e levar à uma menor viscosidade, com menor quantidade de crises vaso-oclusivas.(45) Uma hipótese para este achado seria a média de idade elevada neste grupo de pacientes (45 anos) em relação aos outros genótipos (SS = 40 anos; SC = 36 anos).

Samperi et al. concluíram em seu estudo que níveis de hemoglobina fetal (Hb F) maiores que 10% eram significativamente mais frequentes em sujeitos sem perda auditiva e sugeriu que níveis elevados de Hb F poderiam representar um fator de proteção à perda auditiva, bem como agentes que favorecessem o aumento de Hb F (como a hidroxiureia) poderiam prevenir esta perda de audição.(16) No nosso estudo, não coletamos informações referentes aos níveis de Hb F, porém encontramos relação estatisticamente significativa entre o uso de hidroxiureia e o não aparecimento de alterações audiométricas na ATL.

A hidroxiureia é atualmente a única medicação que reduz a frequência de crises vaso-oclusivas dolorosas e a quantidade de hemotransfusões nos pacientes com DF. Stuart et al. estudaram o efeito desta medicação nos resultados de emissões otoacústicas em crianças e concluiu que a amostra com DF que utilizava hidroxiureia apresentou amplitudes de EOAPD semelhantes à

amostra controle sem DF, enquanto os pacientes com DF sem uso de hidroxiureia apresentaram amplitudes maiores, o que poderia ser um sinal precursor de eventual perda auditiva.(49) Neste estudo, ao relacionarmos o uso ou não de hidroxiureia com a relação sinal/ruído (amplitude) das EOAPD encontramos valores significativamente maiores na frequência de 7000 Hz nos pacientes que usavam a medicação. Uma conclusão isolada deste achado não é possível sem a comparação com grupo controle porém, diante do descrito na literatura e dos nossos achados, sugere-se que a hidroxiureia poderia ter papel na inibição ou até mesmo na prevenção da perda auditiva causada pela doença coclear.

O estudo conduzido por Sarac et al. avaliou a função vestibular dos pacientes com DF por meio da videonistagmografia e concluiu que a DF não apresentou qualquer efeito na função vestibular central ou periférica.(63) Em nosso estudo também não encontramos relação estatisticamente significativa entre a presença de tontura e alterações audiométricas, porém deve ser destacado que 60% dos pacientes apresentaram esta queixa. Uma investigação mais detalhada com exames complementares e grupo controle se faz necessária para a avaliação da função vestibular destes pacientes.

Lionnet et al. fizeram estudo clínico de uma coorte de 179 pacientes com hemoglobinopatia SC e encontraram alta prevalência de distúrbios otológicos (29%) que em 85% dos casos estavam relacionados com retinopatia, lançando a hipótese de que estes pacientes poderiam fazer parte de um “fenótipo oftalmológico-otológico-sensorial”, visto que poderiam ter os mesmos mecanismos fisiopatológicos.(57) Na nossa amostra, no entanto, a presença de retinopatia não se mostrou estatisticamente significativa ao ser relacionada com o genótipo ou com a presença ou não de alterações audiométricas.

Os exames de imitanciometria constante da nossa amostra descartaram doenças de orelha média. As curvas timpanométricas se mostraram do tipo A em 100% dos pacientes e os reflexos acústicos se mostraram ausentes em todas as frequências em cinco pacientes, todos apresentavam alterações audiométricas na ATL. Sharp and Orchiks relataram limiares elevados do reflexo acústico na sua amostra estudada. Forman-Franco relataram que os reflexos estavam ausentes em todas as frequências testadas de seis pacientes com

perda auditiva periférica, porém a média dos limiares do reflexo acústico estava normal na população com DF sem perda auditiva.(30,33)

No nosso estudo, os pacientes com alterações na ATL apresentaram médias da relação sinal/ruído nas frequências de 4000 a 10000 Hz no ouvido direito e 500, 1500, 4000 a 7000 Hz no ouvido esquerdo significativamente menores que os sem alterações na ATL. Este achado corrobora o descrito na literatura: as EOA são mais sensíveis em revelar danos cocleares precoces ou até mesmo subclínicos em comparação com a avaliação audiológica convencional.(49)

Observamos que a quantidade de crises no último ano e gravidade da anemia não apresentaram relação com a presença de perda auditiva. Os estudos de Odetoymbo et al e Al-Dabbous et al sugerem que a perda de audição estaria relacionada não com a quantidade de crises, mas sim com o aparecimento da primeira crise antes dos cinco anos de vida.(34,39)

Ao relacionar a presença de doença renal com as alterações audiométricas, não encontramos um resultado estatisticamente significativo. Ezzat et al. concluíram no seu estudo, que a perda auditiva neurosensorial que acompanha o doente renal crônico aparentemente não é agravada se associada à doença falciforme.(91)

7. CONCLUSÃO

Ao detectar a prevalência da perda auditiva nesta população e ao identificar precocemente alterações não evidenciadas na Avaliação Audiológica Básica, sugerimos a seguinte sequência semiológica referente à conduta nos pacientes com Doença Falciforme:

- 1- Anamnese e exame físico otorrinolaringológicos padronizados;
- 2- Tipo de hemoglobinopatia e tratamento instituído;
- 3- Exame audiométrico constando de:
 - a. Audiometria e Imitânciometria convencionais, incluindo pesquisa do reflexo acústico;
 - b. Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção;
 - c. Audiometria de Altas Frequências;**

Sugerimos, além disso, o acompanhamento intensivo dos pacientes quanto à evolução e diagnóstico precoce da perda auditiva, visando a medidas preventivas e de reabilitação. Destacamos a importância particular da audiometria de altas frequências no acompanhamento dos pacientes com diagnóstico da doença falciforme e sem alterações auditivas clinicamente ou com alterações débeis à audiometria tonal limiar.

O presente estudo apresentou algumas limitações que impediram a investigação mais detalhada dos achados, como por exemplo a ausência de um grupo controle e o pequeno número de participantes. No entanto, a proposta de padronizar o atendimento otorrinolaringológico e fonoaudiológico dos pacientes com DF, descrever o perfil audiológico utilizando os resultados dos exames audiométricos e correlacionar estes resultados com aspectos clínicos e laboratoriais foi procedente.

REFERÊNCIAS

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Mar 15;4:18010. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201810>
2. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sick Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2019;14(1):421058352. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>
3. Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2–3):263–99.
4. Todd GB, Serjeant GR, Larson MR. Sensori-neural hearing loss in jamaicans with ss disease. *Acta Otolaryngol*. 1973;
5. Morgenstein KM, Manace ED. Temporal bone histopathology in sickle cell disease. Vol. 79, *Laryngoscope*. 1969. p. 2172–80.
6. Serjeant GR, Norman W, Todd GB. The internal auditory canal and sensori-neural hearing loss in homozygous sickle cell disease. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1975 Apr 29 [cited 2018 Dec 10];89(04):453–6. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0022215100080580
7. Abou-Elhamd KEA. Otorhinolaryngological manifestations of sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012;76(1):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.10.004>
8. Applebaum EL, Frankel A. Extramedullary hematopoiesis of the middle ear. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 1989 Jul 1 [cited 2019 Jan 19];10(4):287–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0196070989900100?via%3Dihub>
9. Gould HJ, Crawford MR, Smith WR, Beckford N, Gibson WR, Pettit L, et al. Hearing disorders in sickle cell disease: Cochlear and retrocochlear findings. *Ear Hear*. 1991;12(5):352–4.
10. Yip C, Ying Y-L, Lee H-J. Labyrinthitis ossificans in sickle cell disease: A case report. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016;
11. Saito N, Watanabe M, Liao J, Flower EN, Nadgir RN, Steinberg MH, et al. Clinical and radiologic findings of inner ear involvement in sickle cell disease. *Am J Neuroradiol*. 2011;
12. Oliver Donegan J, Lobel JS, Gluckman JL. Otolaryngologic manifestations of sickle cell disease. *Am J Otolaryngol*. 1982;3(2):141–4.
13. Crawford MR, Gould HJ, Smith WR, Beckford N, Gibson WR, Bobo L. Prevalence of hearing loss in adults with sickle cell disease. *Ear Hear*. 1991;
14. Berry RA. Sick cell anemia: Audiological findings. *J Am Audiol Soc*. 1975;1(2):61–3.
15. Ashoor A, Al-Awamy B. Sensorineural hearing loss in sickle cell disease patients in Saudi Arabia. *Trop Geogr Med*. 1985;37:314–8.
16. Samperi P, Bertuna G, Rossi G, Poli G, Serra A. Sensorineural hearing loss in sickle cell disease patients in Sicily. *Minerva Pediatr*. 2005;57(5):285–8.
17. Lago MRR, da Cruz Fernandes L, Lyra IM, Terse Ramos R, Teixeira R,

- Salles C, et al. Hidden hearing loss in children and adolescents with sickle cell anemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2018 Nov 22];116:186–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587618305561>
18. Wilimas JA, McHaney VA, Presbury G, Dahl J, Wang W. Auditory Function in Sickle Cell Anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1988;10(3):214–6.
 19. Onakoya PA, Nwaorgu OGB, Shokunbi WA. Sensorineural hearing loss in adults with sickle cell anaemia. *Afr J Med Med Sci* [Internet]. 2002 Mar [cited 2018 Dec 28];31(1):21–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12518924>
 20. Piltcher O, Cigana L, Friedriech J, Ribeiro F de AQ, Selaimen Da Costa S. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2000;21(2):75–9.
 21. De Castro Silva IM, Magalhães IQ, Toscano RA, Gandolfi L, Pratesi R. Auditory-evoked response analysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Int J Audiol*. 2010;49(4):272–6.
 22. Ondzotto G, Malanda F, Galiba J, Ehouo F, Kouassi B, Bamba M. Sudden deafness in sickle cell anemia: a case report. *Bull Soc Pathol Exot* [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Jan 19];95(4):248–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596370>
 23. Tavin ME, Rubin JS, Camacho FJ. Sudden sensorineural hearing loss in haemoglobin SC disease. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1993 Sep [cited 2019 Jan 19];107(9):831–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8228602>
 24. O’Keeffe LJ, Maw AR. Sudden total deafness in sickle cell disease. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1991 Aug [cited 2019 Jan 19];105(8):653–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1919322>
 25. Brown MC, Nuttall AL, Masta RI, Lawrence M. Cochlear inner hair cells : Effects of transient asphyxia on intracellular potentials. *Hear Res*. 1983;9:131–44.
 26. Scheibe F, Haupt H, Baumgärtl H. Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 1997 Feb [cited 2018 Nov 16];254(2):91–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01526187>
 27. Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive oxygen species, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 Mar 22 [cited 2019 Jan 25];2015:617207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874222>
 28. Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effects of reactive oxygen species on cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hear Res* [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2019 Jan 25];84(1–2):30–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378595595000102?via%3Dihub>
 29. Mgbor N, Emodi I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(11):1413–6.
 30. Sharp M, Orchik DJ. Auditory function in sickle cell anemia. *Arch Otolaryngol*. 1978;104(6):322–4.

31. Friedman EM, Herer GR, Luban NLC. Sickle Cell Anemia and Hearing. *Ann Otolaryngol.* 1980;89:342–7.
32. Okeowo PA, Akinsete I. Sensorineural hearing loss in homozygous sickle cell patients, The nigerian experience. *Ghana Med J.* 1980;19:109–13.
33. Forman-Franco B, Karayalcin G, Mandel DD, Abramson AL. The evaluation of auditory function in homozygous sickle cell disease. *Otolaryngol Neck Surg.* 1982;
34. Odetoyinbo O, Adekile A. Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987;96(3):258–60.
35. Ogisii FO, Okafor LA. Assessment of auditory function in sickle cell anaemia patients in Nigeria. *Trop Geogr Med.* 1987;39:28–31.
36. Atsinai K-K, Ankra-Badu2 G. Sensorineural hearing loss in Ghanaians with sickle cell anaemia. *Trop Geogr Med.* 1988;40:205–8.
37. Elwany S, Kamel T. Sensorineural hearing loss in sickle cell crisis. *Laryngoscope.* 1988;98(4):386–9.
38. Osiname AI, Myatt HM, Ajulo SO. Sensorineural hearing loss in sickle cell anaemia — a United Kingdom study. *J Laryngol Otol.* 1993;
39. Al-Dabbous IA, Al Jam'a AH, Obeja SK, Murugan ANR, Hammad HA. Sensorineural hearing loss in homozygous sickle cell disease in Qatif, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 1996;16(6):641–4.
40. Tsibulevskaya G, Oburra H, Aluoch JR. Sensorineural hearing loss in patients with sickle cell anaemia in Kenya. *East Afr Med J [Internet].* 1996 Jul [cited 2018 Nov 16];73(7):471–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918013>
41. Gentry B, Davis P, Dancer J. Failure rates of young patients with sickle cell disease on a hearing screening test. *Percept Mot Skills.* 1997;84(2):434.
42. MacDonald CB, Bauer PW, Cox LC, McMahon L. Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;47(1):23–8.
43. Al-muhaimeed H, Thomas G, Sedran A, Nasher H. Pattern of hearing loss in sickle cell disease. Vol. 3, *Australian Journal Of Oto-Laryngology.* 2000. p. 472–5.
44. Downs CR, Stuart A, Holbert D. Distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing children with homozygous sickle cell disease. *J Commun Disord.* 2000;33(2):111–29.
45. Koussi A, Zafeiriou DI, Kontzoglou G, Tsatra I, Noussios G, Athanassiou M. Hearing loss in children with sickle cell disease. *Acta Otorhinolaryngol Belg [Internet].* 2001 [cited 2018 Nov 16];55(3):235–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685961>
46. Walker LJ, Stuart A, Green WB. Outer and middle ear status and distortion product otoacoustic emissions in children with sickle cell disease. *Am J Audiol.* 2004;13(2):164–72.
47. Aderibigbe A, Ologe FE, Oyejola BA. Hearing thresholds in sickle cell anemia patients: emerging new trends? *J Natl Med Assoc [Internet].* 2005;97(8):1135–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2575988&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Jovanovic-Bateman L, Hedreville R. Sensorineural hearing loss with BrainStem Auditory Evoked Responses changes in homozygote and

- heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). *J Laryngol Otol*. 2006;120(8):627–30.
49. 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. *Hear Res*. 2006;212(1–2):83–9.
 50. Alabi S, Ernest K, Eletta P, Owolabi A, Afolabi A, Suleiman O. Otological findings among Nigerian children with sickle cell anaemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(5):659–63.
 51. Elola A, Hien FM, Ouattara M, FataoFataho B, Kouassi B. Major sickle cell anaemia and hypoacusia: about 112 cases in Yopougon, Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Nov 16];102(3):173–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19739413>
 52. Onakoya PA, Nwaorgu OGB, Shokunbi WA. Hearing impairment in persons with the hemoglobin SC genotype. *Ear, Nose Throat J*. 2010;89(7):306–10.
 53. De Castro Silva IM, Magalhães IQ, Toscano RA, Gandolfi L, Pratesi R. Auditory-evoked response analysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Int J Audiol*. 2010;49(4):272–6.
 54. Okbi MH Al, Alkindi S, Al Abri RK, Mathew J, Nagwa AA, Pathare A V. Sensorineural hearing loss in sickle cell disease-A prospective study from Oman. *Laryngoscope*. 2011;121(2):392–6.
 55. Stuart A, Prest JL. Contralateral suppression of otoacoustic emissions of children with sickle cell disease. *Ear Hear*. 2012;33:421–9.
 56. Taipale A, Pelkonen T, Bernardino L, Peltola H, Pitkäranta A. Hearing loss in Angolan children with sickle-cell disease. *Pediatr Int*. 2012;54(6):854–7.
 57. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: A clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012;
 58. Kegele J, Hurth H, Lackner P, Enimil A, Sylverkin J, Ansong D, et al. Otoacoustic emission testing in Ghanaian children with sickle-cell disease. *Trop Med Int Heal*. 2015;20(9):1209–12.
 59. Al Jabr I. Hearing loss among adults with sickle cell disease in an endemic region: A prospective case-control study. Vol. 36, *Annals of Saudi Medicine*. 2016. p. 135–8.
 60. Olajuyin OA, Olatunya OS, Adegbiyi AW, Solomon A, Ayodeji O. Otological burdens of Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;107(October 2017):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.01.020>
 61. Lago MRR, Fernandes L da C, Lyra IM, Ramos RT, Teixeira R, Salles C, et al. Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia and its association with endothelial dysfunction. *Hematology*. 2018;8454(May):1–7.
 62. Towerman AS, Hayashi SS, Hayashi RJ, Hulbert ML. Prevalence and nature of hearing loss in a cohort of children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2018 Nov 16]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.27457>
 63. Sarac ET, Boke B, Okuyucu S. Evaluation of Hearing and Balance

- Functions of Patients with Sickle Cell Anemia. *Audiol Neurotol*. 2018;23(2):122–5.
64. Bois E, Francois M, Benkerrou M, Van Den Abbeele T, Teissier N. Hearing loss in children with sickle cell disease: A prospective French cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;(June):1–6.
 65. Brasil. Portaria nº 19, de 09 de abril de 1998-09-10. Diretrizes e parâmetros mínimos para avaliação e acompanhamento da audição em trabalhadores expostos a níveis de pressão sonora elevados. 1998.
 66. Montgomery DC. *Design and Analysis of Experiments*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1991.
 67. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1981.
 68. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1999.
 69. Conover WJ, Iman R. Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics. *Am Stat*. 1981;35(3):124–9.
 70. Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*. 2nd ed. Ltda JW& S, editor. Inglaterra; 2006.
 71. Orchik DJ, Dunn JW. Sickel Cell Anemia and Sudden Deafness. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 1977 Jun 1 [cited 2019 Jan 25];103(6):369–70. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=606824>
 72. Ashfield T, Pai I, Wilson K, Britz A, Connor S, Fitzgerald-O'Connor A, et al. Cochlear implantation in children with sickle cell disease. *Pediatr Int*. 2015;
 73. Alkindi S, Arafa N, Al Okbi M, Pathare A. Complete recovery following sudden sensorineural hearing loss in a patient with sickle cell disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jan 19];4(2):97–9. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/82674659.pdf>
 74. Tenório JP, Guimarães JATL, Flores NGC, Lório MCM. Comparison between classification criteria of audiometric findings in elderly. *Comparação entre critérios de classificação dos achados*. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2011;23(2):114–8.
 75. Kano CE, Mezzena LH, Guida HL. Estudo comparativo da classificação do grau de perda auditiva em idosos institucionalizados. *Rev CEFAC* [Internet]. 2009 Mar 20 [cited 2019 Jan 31];11(3):473–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462009000300015&lng=pt&tlng=pt
 76. Arpesella M, Ambrosetti U, De Martini G, Emanuele L, Lottaroli S, Redaelli T, et al. Prevalence of hearing loss in elderly individuals over 65 years of age: a pilot study in Lombardia (Italy). *Ig Sanita Pubbl* [Internet]. 2008 [cited 2019 Jan 31];64(5):611–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188937>
 77. Andrade KCL de, Menezes P de L, Carnaúba ATL, Rodrigues RG de S, Leal M de C, Pereira LD. Non-flat audiograms in sensorineural hearing loss and speech perception. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Jan 31];68(6):815–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778471>
 78. Vagner Teixeira da Costa K, Maria Soares Ferreira S, de Lemos

- Menezes P. Hearing handicap in patients with chronic kidney disease: a study of the different classifications of the degree of hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 31];83(5):580–4. Available from: www.bjorl.org<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.08.008>
79. Rodríguez Valiente A, Trinidad A, García Berrocal JR, Górriz C, Ramírez Camacho R. Extended high-frequency (9-20 kHz) audiometry reference thresholds in 645 healthy subjects. *Int J Audiol*. 2014;53(8):531–45.
 80. Ballas SK. Comorbidities in aging patients with sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2–3):129–45.
 81. Pollack M, Lipscomb D. Implications of hair cell-pure tone discrepancies for oto-audiological practice. *Audiol Hear Ed*. 1979;5:16–36.
 82. Martinho T, Zeigelboim S, Marques JM. Perfil Audiológico nas Altas Frequências em Indivíduos de 30 a 40 Anos com Audição Normal. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2005;9(1):299.
 83. Vassallo L, Sataloff J, Menduke H. Air Conduction Thresholds for High Frequencies. *J Occup Med*. 1967;9(7):353–7.
 84. Stelmachowicz PG, Beauchaine KA, Kalberer A, Jesteadt W. Normative thresholds in the 8- to 20-kHz range as a function of age. *J Acoust Soc Am*. 1989;86(4):1384–91.
 85. Northern JL, Downs MP, Rudmore W, Glorig A, Fletcher JL. Recommended High-Frequency Audiometric Threshold Levels (8000-18 000 Hz). *J Acoust Soc Americ*. 1972;52:585–95.
 86. Dreschler WA, Tange R. The Role of High-Frequency Audiometry in Early Detection of Ototoxicity The Role of High-Frequency Audiometry in Early Detection of Ototoxicity. *Audiology*. 1985;24:387–95.
 87. Silva IM de C, Feitosa MÂG. Audiometria de alta frequência em adultos jovens e mais velhos quando a audiometria convencional é normal. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Jan 24];72(5):665–72. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000500014&lng=pt&tlng=pt
 88. Ahmed HO, Dennis J, Ballal SG. High-frequency (10–18 kHz) hearing thresholds: reliability, and effects of age and occupational noise exposure. *Occup Med*. 2001;51(4):245–58.
 89. Lemonne N, Lamarre Y, Romana M, Hardy-Dessources M-D, Lionnet F, Waltz X, et al. Impaired blood rheology plays a role in the chronic disorders associated with sickle cell-hemoglobin C disease. *Haematologica* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Feb 1];99(5):74–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633868>
 90. Lemonne N, Romana M, Lamarre Y, Hardy-Dessources M-D, Lionnet F, Waltz X, et al. Association between relative systemic hypertension and otologic disorders in patients with sickle cell-hemoglobin C disorder. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2019 Feb 1];89(6):667–667. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23717>
 91. Ezzat WF, Fathey H, Bishari W, Taha HM. Sensorineural Hearing affection in Sickle Cell Disease Patients with Chronic Renal Failure and under Dialysis. *J Am Sci*. 2013;9(12):55–60.

ANEXOS

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação auditiva de pacientes com doença falciforme: implementação do protocolo de avaliação audiológica mediante estudo de um grupo de pacientes

Pesquisador: RAFAEL VICENTE LUCENA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72321317.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.338.277

Apresentação do Projeto:

A doença falciforme (DF) engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias (do tipo autossômica recessiva) com grande variabilidade clínica. As crises vaso-oclusivas são comuns e resultam da obstrução dos vasos sangüíneos por hemácias falciformes. O fator chave para o fenômeno vaso-oclusivo pode ser a tendência maior que as células falcêmicas têm em aderir ao endotélio vascular. Diversos estudos sugerem que pacientes com doença falciforme tem um risco aumentado de desenvolver deficiência auditiva neurossensorial (DANS) devido a hipóxia nos órgãos de Corti causada pelos fenômenos vaso-oclusivos. Diferentes padrões e graus de DANS foram documentados, variando desde uma perda bilateral profunda com recuperação parcial ao longo dos anos até uma leve ou moderada perda unilateral, predominantemente nas frequências mais altas. Os objetivos principais deste estudo serão avaliar a prevalência de deficiência auditiva em pacientes diagnosticados com doença falciforme acompanhados no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da UNICAMP e implementar um protocolo de avaliação e seguimento audiológico destes pacientes. Como objetivos secundários serão correlacionados os achados com o tipo de hemoglobinopatia, quantidade de crises falcêmicas, frequência de hemotransfusões e medicações usadas pelos pacientes. Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e de corte transversal. Para tal, serão selecionados aproximadamente 300 pacientes, de ambos os gêneros e idades a partir de 18 anos, com o diagnóstico de Doença Falciforme

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.338.277

atualmente acompanhados no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da UNICAMP. Após assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, será aplicado o Protocolo de Avaliação Audiológica, composto pelos seguintes procedimentos: Anamnese audiológica/direcionada, Exame físico otorrinolaringológico e avaliação audiológica básica (audiometria tonal, logoaudiometria e imitanciometria). Em caso de alterações na avaliação audiológica básica, o protocolo será complementado com Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral e/ou Emissões Otoacústicas. Os exames e testes serão conduzidos pelos médicos e fonoaudiólogos do Ambulatório de Otologia da Disciplina de otorrinolaringologia da UNICAMP. Os resultados também serão anotados na Folha de Seguimento. Além disso, as seguintes informações serão levantadas a partir de uma análise de prontuário: dados demográficos (idade e sexo) e aspectos referentes à doença, (tipo de hemoglobinopatia, quantidade e intervalo de crises falcêmicas ao longo do ano e necessidade ou não de hemotransfusões).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de deficiência auditiva em pacientes diagnosticados com doença falciforme acompanhados no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da UNICAMP e implementar um protocolo de avaliação e seguimento audiológico destes pacientes.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar os sujeitos avaliados com relação a idade, gênero e queixas auditivas
- Caracterizar o tipo e grau das alterações auditivas na amostra estudada
- Correlacionar os achados audiológicos encontrados com as seguintes variáveis: tipo de hemoglobinopatia, quantidade de crises falcêmicas, frequência de hemotransfusões e medicações utilizadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Poderá haver riscos mínimos aos participantes relacionados a possíveis constrangimentos durante a anamnese e desconforto durante o exame físico. Os participantes serão examinados em salas individuais no Ambulatório de Otorrinolaringologia a fim de evitar qualquer constrangimento. Serão utilizados somente equipamentos esterilizados pela Central de Esterilização de Materiais durante o exame físico.

Benefícios:

Espera-se, com o presente estudo, estabelecer um perfil epidemiológico da deficiência auditiva

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.338.277

nos pacientes com anemia falciforme e implementar um protocolo de avaliação e seguimento audiológico destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e de corte transversal que irá avaliar 300 participantes de ambos os gêneros e idade superior de 18 anos. A pesquisa será realizada no Ambulatório de Otorrinolaringologia do HC/UNICAMP, os participantes selecionados serão os que tiverem diagnóstico de Doença Falciforme.

A coleta será por meio de uma avaliação audiológica que será composta por:

- Anamnese direcionada, Exame físico otorrinolaringológico e Testes audiológicos iniciais.

A anamnese será registrada na Folha de Seguimento com foco em: exposição prolongada à ruídos, profissão, histórico de perda auditiva familiar, sintomas otológicos (como otalgia, zumbido ou vertigem) atuais e/ou pregressos, sinais ou sintomas neurológicas, comorbidades e medicações utilizadas (se ototóxicos ou não). Os pacientes serão submetidos ao exame físico otorrinolaringológico completo, com otoscopia, rinoscopia anterior e laringoscopia indireta. Se apresentarem cerúmen à otoscopia, será removido para a realização dos testes audiológicos. A avaliação audiológica será realizada com audiometria tonal, vocal e imitânciometria. Em

caso de alterações nos testes audiológico iniciais, a avaliação será complementada com Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral e/ou Emissões Otoacústicas. Os exames e testes serão conduzidos pelos médicos e fonoaudiólogos colaboradores do projeto. Os resultados também serão anotados na Folha de Seguimento. Através da análise do prontuário, serão anotados na Folha de Seguimento os dados demográficos (idade e sexo) e aspectos referentes à doença, como tipo de hemoglobinopatia, quantidade e intervalo de crises falcêmicas ao longo do ano e necessidade ou não de hemotransfusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto: devidamente preenchida e assinada;
2. Projeto detalhado: bem escrito e adequado para avaliação;
3. Comprovante de vínculo: adequado;
4. Orçamento: adequado;
5. Cronograma: adequado;
6. Termo de Consentimento: adequado.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.338.277

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas pendências anteriores foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.338.277

apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_931562.pdf	01/10/2017 22:43:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/10/2017 22:30:08	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Cronograma	CronogramaNovo.pdf	22/09/2017 00:09:45	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	22/09/2017 00:09:15	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Outros	DECLARACAO.pdf	17/07/2017 04:51:30	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	07/07/2017 16:38:48	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Outros	AutorizacaoOtorrino.pdf	07/07/2017 16:21:34	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Outros	AutorizacaoHemato.pdf	07/07/2017 16:21:06	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Outros	AutorizacaoSAM.pdf	07/07/2017 15:47:48	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	07/07/2017 15:41:50	RAFAEL VICENTE LUCENA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.338.277

CAMPINAS, 19 de Outubro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Avaliação auditiva de pacientes com doença falciforme: implementação do protocolo de avaliação audiológica mediante estudo de um grupo de pacientes

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um projeto de pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Os objetivos principais deste estudo serão avaliar a prevalência de deficiência auditiva em pacientes diagnosticados com doença falciforme acompanhados no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da UNICAMP e implementar um protocolo de avaliação e seguimento audiológico destes pacientes. Como objetivos secundários serão correlacionados os achados com o tipo de hemoglobinopatia, quantidade de crises falcêmicas, frequência de hemotransfusões e medicações usadas pelos pacientes.

Procedimentos:

Após a sua autorização, a pesquisa será iniciada com a aplicação do Protocolo de Avaliação Audiológica que compreende: Anamnese direcionada, Exame físico otorrinolaringológico e Testes audiológicos iniciais.

O tempo previsto de aplicação do Protocolo de Avaliação Auditiva será de aproximadamente 1 hora.

- ANAMNESE: será registrada na Folha de Seguimento com foco em exposição prolongada à ruídos, profissão, histórico de perda auditiva familiar, sintomas otológicos (como otalgia, zumbido ou vertigem) atuais e/ou pregressos, sinais ou sintomas neurológicos, comorbidades e medicações utilizadas (se ototóxicos ou não).

- EXAME FÍSICO OTORRINOLARINGOLÓGICO: os pacientes serão submetidos ao exame físico otorrinolaringológico completo que compreende, otoscopia, rinoscopia anterior e oroscopia.

- AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA: será realizada com audiometria tonal, vocal e imitânciometria. Em caso de alterações nos testes audiológicos iniciais, a avaliação será complementada com Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral e/ou Emissões Otoacústicas.

- ANÁLISE DO PRONTUÁRIO: serão anotados os dados demográficos (idade e sexo) e aspectos referentes à doença, como tipo de hemoglobinopatia, quantidade e intervalo de crises falcêmicas ao longo do ano e necessidade ou não de hemotransfusões.

Desconfortos e riscos:

Poderá haver riscos mínimos aos participantes relacionados a possíveis constrangimentos durante a anamnese e desconforto durante o exame físico. Os participantes serão examinados em salas individuais no Ambulatório de Otorrinolaringologia a fim de evitar

- 1 -

Rubrica do participante: _____ Rubrica do pesquisador: _____

qualquer constrangimento. Serão utilizados somente equipamentos esterilizados pela Central de Esterilização de Materiais durante o exame físico.

Benefícios:

Espera-se, com o presente estudo, estabelecer um perfil epidemiológico da deficiência auditiva nos pacientes com anemia falciforme e implementar um protocolo de avaliação e seguimento audiológico destes pacientes.

Acompanhamento e assistência:

Os pacientes que apresentarem algum grau de deficiência auditiva serão acompanhados ambulatorialmente com avaliações periódicas e reabilitação auditiva se indicado.

Sigilo e privacidade:

Sua identidade será tratada com sigilo e ética. A cada participante será atribuído um número e os dados serão tabulados e analisados a partir dessa numeração. Somente os pesquisadores terão acesso a esse banco de dados. Sob nenhuma circunstância, seu nome ou dados que indiquem a sua participação precisarão ser liberados. Porém deixa-se claro que os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados em publicações científicas, com o devido respaldo ético e sigilo, ou seja, seu nome não irá aparecer.

Ressarcimento e Indenização:

É importante esclarecer que sua participação é totalmente voluntária e caso não se sinta à vontade em realizar algumas das atividades propostas, poderá desistir a qualquer momento, sendo que esta decisão não trará qualquer dano ou penalidade. Uma vez que os atendimentos serão agendados em dia e hora do Ambulatório ao qual o participante já é acompanhado, esta pesquisa não oferece custo algum para participar, sendo a participação totalmente voluntária. Caso ocorra algum dano decorrente diretamente de sua participação do estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável da pesquisa Rafael Vicente Lucena, Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP. Rua: Tessália Vieira de Camargo, nº126 Campinas, SP, Brasil. CEP: 13083-970. Tel: (19) 3521-17524. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: _____
Contato telefônico: _____
e-mail (opcional): _____

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do participante)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)

ANEXO 3

PROTOCOLO DOENÇA FALCIFORME DE AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
 HC _____ Sexo Masculino ☐ Feminino ☐ Idade _____ Nascimento _____
 Cidade de Residência: _____ Cidade de Origem: _____
 Telefones _____

DADOS RELACIONADOS À ANEMIA

Tipo de Hemoglobinopatia: SS ☐ S- β talassemia ☐ SC ☐
 Quantidade de crises de dor no último ano: Nenhuma ☐ 1-3 ☐ 3-6 ☐ >6 ☐ Não soube informar ☐
 Intervalo entre as crises: Semanal ☐ Quinzenal ☐ Mensal ☐ Variável ☐ Não soube informar ☐
 Média de Hb: _____ Hb Fetal: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

Profissão: _____ Ruído no trabalho: Sim ☐ Não ☐ Usa EPI: Sim ☐ Não ☐
 Exposição a ruído em casa: Sim ☐ Não ☐ Tempo de exposição ao ruído (trabalho+casa): _____
 Nascimento: Termo ☐ Pré-termo ☐ UTI neonatal: Sim ☐ Não ☐ Tempo: _____
 Medicções em uso: Nenhum ☐ Hidroxiureia ☐ Ác. Fólico ☐ Enalapril ☐ CaCO₃ ☐
 Dosagem de Hidroxiureia: _____ Indicação de Hidroxiureia: _____
 Comorbidades: Nenhuma ☐ HAS ☐ DM ☐ Dislipidemia ☐ Hipotireoidismo ☐
 Doença Renal: Sim ☐ Não ☐ Estágio: _____
 Outras comorbidades: _____ Outras medicações: _____
 Sobrecarga de Ferro: Sim ☐ Não ☐ Quelante de Ferro: Sim ☐ Não ☐ Qual/Dose: _____
 Transfusão regular: Sim ☐ Não ☐ Indicação de transfusão: _____
 Perda auditiva na família: Não ☐ Sim ☐ Parentesco: _____
 Trauma auditivo: Não ☐ Sim ☐ Há quanto tempo: _____ Otites de repetição na infância: Não ☐ Sim ☐
 Já acompanha com otorrinolaringologista? Não ☐ Sim ☐ Tempo: _____ Motivo: _____
 Cirurgia otológica prévia: Não ☐ Sim ☐ Tempo: _____ Qual: _____

SINTOMAS OTOLÓGICOS

Hipoacusia: Não ☐ Sim ☐ Ouvido: D ☐ E ☐ Bilateral ☐ Otolgia: Não ☐ Sim ☐ Ouvido: D ☐ E ☐ Bilateral ☐
 Zumbido: Não ☐ Sim ☐ Ouvido: D ☐ E ☐ Bilateral ☐ Otorrêia: Não ☐ Sim ☐ Ouvido: D ☐ E ☐ Bilateral ☐
 Característica do zumbido: Constante ☐ Intermitente ☐ Esporádico ☐ Agudo ☐ Grave ☐ Início há: _____
 Característica da hipoacusia: Flutuante ☐ Progressiva ☐ Súbita ☐ Início há: _____
 Plenitude auricular: Não ☐ Sim ☐ Ouvido: D ☐ E ☐ Bilateral ☐
 Outras informações: _____

SINTOMAS OTONEUROLÓGICOS

Tontura: Não ☐ Sim ☐ Tipo: Mareio ☐ Instabilidade ☐ Rotatória ☐ Desequilíbrio ☐ Duração: _____
 Frequência: _____ Desencadeante: _____ Fatores de Melhora: _____
 Fatores de Piora: _____ Sintomas associados: _____
 Migrânea: Não ☐ Sim ☐ Jejum prolongado: Não ☐ Sim ☐ Cervicalgia: Não ☐ Sim ☐
 Outras informações: _____

OUTROS SINTOMAS

Queixas nasais: Não ☐ Sim ☐ Qual: _____
 Queixas faringe/laringe: Não ☐ Sim ☐ Qual: _____
 Queixas cabeça e pescoço: Não ☐ Sim ☐ Qual: _____

EXAME FÍSICO

Otosopia: Ouvido D CAE: _____ MT: _____
 Ouvido E CAE: _____ MT: _____
 Otoneurológico: Nistagmo espontâneo Ausente ☐ Presente ☐ Característica: _____
 Nistagmo semi-espontâneo Ausente ☐ Presente ☐ Característica: _____
 Dix-Hallpike Normal ☐ Alterado ☐ Característica: _____
 Head Roll Test Normal ☐ Alterado ☐ Característica: _____
 Teste dos pares Cranianos Normal ☐ Alterado ☐ Característica: _____
 Diadococinesia Normal ☐ Alterado ☐ Característica: _____
 Oroscopia: TP Grau _____ Dentição e mucosa: Normal ☐ Alteração: _____
 Rinoscopia: Septo centrado ☐ desviado ☐ _____ CCII normotróficos ☐ hipertróficos grau _____
 Mucosa corada ☐ alteração ☐ _____