

Monik Assis Espindula Mota<sup>1</sup>  
José Otávio do Amaral Corrêa<sup>2</sup>  
Renato Erothildes Ferreira<sup>1</sup>  
Matheus Rodrigues Mendes Moraes<sup>3</sup>  
Bruno Parisi Marlière<sup>3</sup>  
Fernando Antônio Basile Colugnati<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

<sup>4</sup>Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia - NIEPEN, Brasil.

✉ **Fernando Colugnati**

Rua Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais  
CEP: 36038-330

📧 fernando.colugnati@ufjf.edu.br

Submetido: 25/10/2019

Aceito: 11/05/2020

## RESUMO

**Introdução:** A perda auditiva (PA) é uma condição cada vez mais observada na população. É encontrada com maior frequência em alguns grupos específicos como em idosos, portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Evidências sugerem aumento da prevalência de PA em pacientes com doença renal crônica (DRC), entretanto estudos na população brasileira com DRC pré-dialítica são escassos. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de perda auditiva em uma população de pacientes com doença renal crônica não dialítica e fatores associados. **Material e Métodos:** Foi utilizada uma amostra por conveniência de pacientes com DRC não dialítica (n=159), com idade de 18 a 65 anos, em tratamento ambulatorial multidisciplinar. A acuidade auditiva foi avaliada pela audiometria tonal limiar e pelo questionário da WHO (*Ear and Hearing Disorders Survey Protocol for a Population-Based Survey of Prevalence and Causes of Deafness and Hearing Impairment and other Ear Diseases*) traduzido e validado para o português. Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, realizada ainda otoscopia, e dosagem de marcadores bioquímicos e citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17. **Resultados:** Nas análises, verificou-se a prevalência de 25,16% de perda auditiva neurossensorial entre os participantes. No estudo, não foi encontrada nenhuma associação entre a progressão dos estágios da DRC e o aumento de prevalência da PA, tampouco com a sua gravidade. Os marcadores sanguíneos avaliados, isoladamente ou associados à progressão do estágio da DRC, não se relacionaram à perda auditiva neurossensorial. **Conclusões:** Verifica-se que a prevalência de déficit auditivo na população estudada foi de 25,16%. Aconselha-se que estratégias sejam implementadas para prevenção e reversão dessa situação nesta população.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Perda Auditiva Neurossensorial; Prevalência; Marcadores Inflamatórios; Citocinas.

## ABSTRACT

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

Key-words: Chronic Kidney Disease; Hearing Loss; Prevalence; Inflammatory markers; Cytokines.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um agravo de grande importância em saúde pública pela sua elevada morbidade e principalmente pelo aumento de sua prevalência nas últimas décadas.<sup>1</sup> Dados da *National Kidney Foundation* apontam que a DRC acomete cerca de 10% da população mundial.<sup>2</sup> Há diversas complicações associadas à DRC e que resultam em piora na qualidade de vida dos pacientes.<sup>3</sup> Uma dessas complicações é a perda auditiva neurossensorial (PANS), que ainda é pouca estudada e compreendida.<sup>4</sup> A prevalência de PANS em pacientes com DRC varia de 28 a 77% sendo,<sup>5-8</sup> portanto, consideravelmente mais alta do que na população geral.<sup>9</sup>

Todavia, existem ainda pontos e especificidades importantes a serem considerados e investigados sobre a PANS nesse grupo de pacientes, sobretudo, considerando as características epidemiológicas. Desta forma, uma vez que não há registros de pesquisas com tal delineamento com pacientes brasileiros acometidos por DRC não dialítica, o objetivo deste trabalho é apresentar a estimativa de prevalência de PANS, bem como possíveis associações com fatores sociodemográficos e clínicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População estudada

Trata-se de um estudo transversal, realizado em um centro de atenção secundária, referência no tratamento multidisciplinar de pacientes com doença renal crônica não dialítica. A população-alvo consistiu-se em pacientes de ambos os sexos com DRC não dialítica com faixa etária de 18 a 65 anos.

O tamanho da amostra estimado foi de 300 pacientes prevendo-se uma margem de erro de 3 pontos percentuais, intervalo de confiança de 95% e poder de 90%. Entretanto, devido a problemas de funcionamento no ambulatório não foi possível atingir este número, bem como não foi possível realizar uma amostra aleatória, o que levou a selecionarmos a amostra por conveniência de acordo com o descrito nos procedimentos e na figura 1.

Não foram incluídos na amostra os pacientes com incapacidade de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado, tampouco aqueles que manifestaram não concordância em participar do estudo. Outros critérios de não inclusão foram: idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos, indivíduos que apresentassem malformação de orelha externa e/ou média, presença de otite média crônica, perda auditiva prévia ao diagnóstico de doença renal crônica.

### Instrumentos

- Questionário socioeconômico: composto por 6 questões utilizadas para caracterizar os participantes da pesquisa segundo seu perfil econômico e social;
- Questionário *WHO Ear and Hearing Disorders Survey Protocol for a Population-Based Survey of Prevalence and Causes of Deafness and Hearing Impairment and other Ear Diseases* traduzido e validado para o português.<sup>10,11</sup>

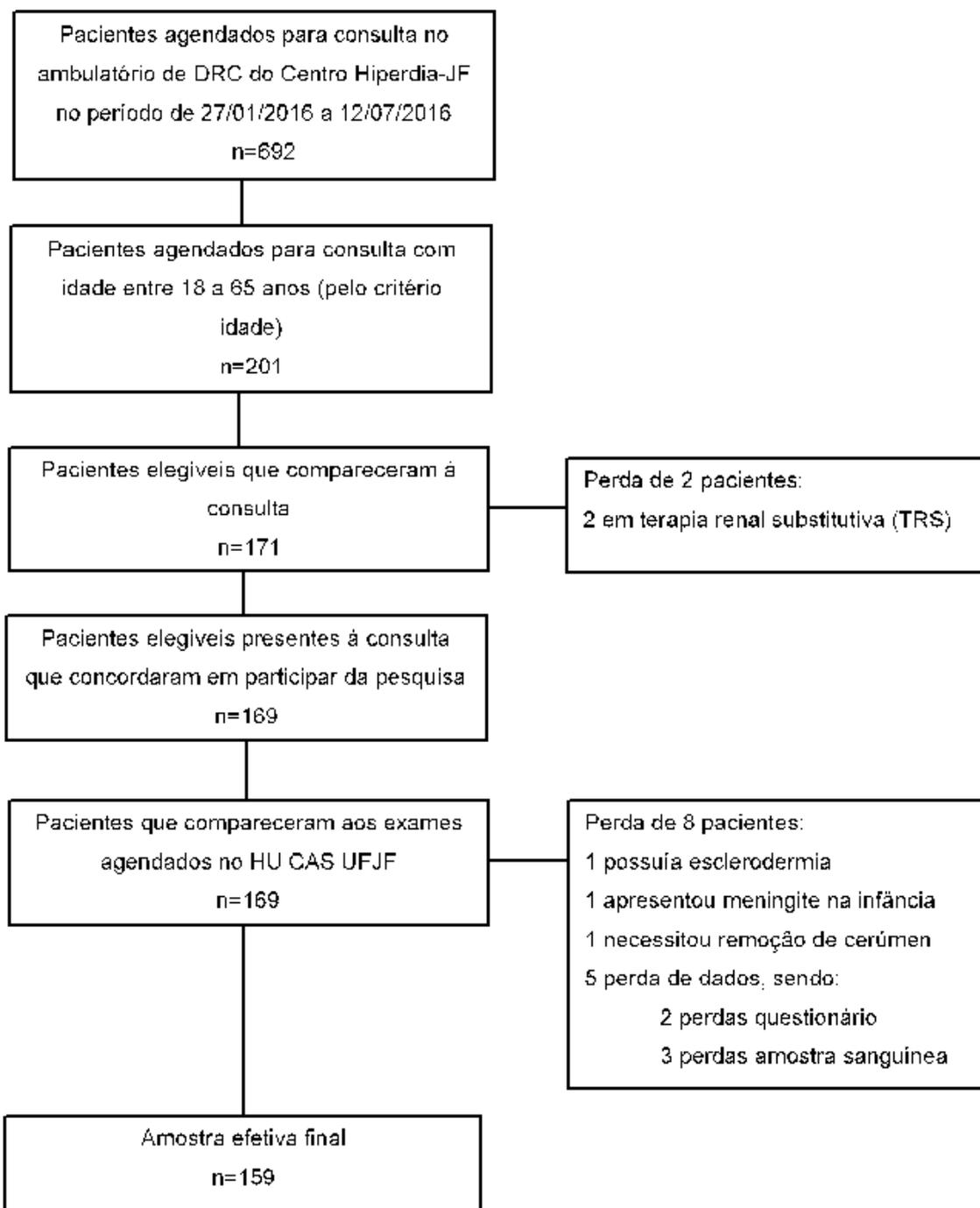
Foram incluídas neste questionário questões relativas a uso de medicações e comorbidades prévias, assim como utilizado em Baraky et al<sup>17</sup>. Este questionário não gera qualquer escore ou classificação, sendo entendido como um protocolo de coleta de dados para o programa de prevenção de surdez da Organização Mundial de Saúde (OMS), de forma que o acréscimo destes itens não altera sua validação na versão brasileira.

### Procedimentos

Os participantes foram selecionados dentre os pacientes com DRC em tratamento no ambulatório do centro Hiperdia de Juiz de Fora no período de 27/01/2016 a 12/07/2016. No dia da consulta aqueles que tinham idade entre 18 e 65 anos eram convidados a participarem da pesquisa. Para a realização dos testes propostos (questionário, coleta de sangue, exame de otoscopia e audiometria tonal limiar) foi agendado horário em que os pacientes deveriam comparecer ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF/EBSERH).

Os instrumentos de coleta de dados foram aplicados como entrevista, realizada por equipe multidisciplinar composta por 2 acadêmicos bolsistas de iniciação científica do curso de medicina, 2 fonoaudiólogas e 1 médico otorrinolaringologista. O exame físico foi realizado obrigatoriamente por um único pesquisador, médico otorrinolaringologista, e foi direcionado à inspeção do pavilhão auricular e otoscopia (otoscópio modelo Mini 3000, Heine, Germany), sendo feito anteriormente ao exame audiométrico. A partir da otoscopia, foram diagnosticadas presença de cerúmen, diferentes tipos de otite, além de outras possíveis patologias da orelha.

A audiometria tonal limiar (ATL) foi realizada por médico otorrinolaringologista acompanhado de estagiários de medicina e 2 fonoaudiólogas, utilizando audiômetro calibrado (SIBELMED Audiometer AC50-D, *SIBELGroup*®, Barcelona, Spain). A avaliação audiométrica incluiu as vias aérea e óssea, nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz. O exame foi realizado em cabine de audiometria em sala com tratamento acústico. Adotou-se a classificação de perda auditiva da OMS<sup>12</sup>. Foram aplicadas as normas da ISO 8253 – Parte 1 / versão



**Figura 1:** Fluxograma da dinâmica de seleção da amostra.

2010 – Audiometria de tom puro por condução aérea e óssea com o objetivo de padronizar os procedimentos envolvidos.

Já os exames bioquímicos foram obtidos por amostras de sangue, por punção venosa após o jejum de 8 horas, de acordo com o protocolo padrão do laboratório de análises clínicas do HU. Para a realização do hemograma completo foram coletadas amostras na quantidade de 5 ml em tubos de vidro BD Vacutainer K<sub>3</sub>EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA). Mais dois tubos com cerca de 5 ml de sangue cada, da marca BD Vacutainer® Gel BD SST® II advances, sem

anticoagulante foram utilizados para a obtenção de soro após centrifugação a 3500 rpm por 10 minutos. Um destes tubos, para as dosagens de proteína C reativa (PCR), parathormônio (PTH), glicose e creatinina e o outro para determinação das citocinas Fator de Necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10) e interleucina 17 (IL-17).

Para a dosagem das citocinas, as amostras de soro obtidas após centrifugação foram armazenadas em freezer a -86°C para posterior determinação pelo método de ELISA. As determinações de PCR ultrasensível,

glicose e creatinina foram realizadas utilizando o analisador BT 3000 plus (*Wiener Lab Group*). Para a dosagem de glicose e creatinina foi utilizado um método enzimático colorimétrico. Na determinação da PCR ultrasensível foi utilizado o método imunoturbidimétrico com látex. A concentração de PTH foi determinada utilizando um imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA), realizado no aparelho Architect *i1000 SR* da *Abbot Laboratories*. O hemograma foi realizado por metodologia automatizada em aparelho analisador hematológico Cell-Dyn Ruby, devidamente calibrado. A determinação das citocinas *i* pelo método ELISA. As amostras foram quantificadas por comparação com as curvas padrões recombinantes seguindo as recomendações do fabricante (PeProtech Inc, New Jersey). A capacidade de detecção mínima das citocinas foram TNF- $\alpha$ , 10 pg/ml; IFN- $\gamma$ , 3 pg/ml; IL-1 $\beta$ , 6pg/ml; IL-6, 8 pg/ml; IL-10, 20 pg/ml e IL-17, 12 pg/ml.

## Análises dos dados

Para a análise estatística descritiva e exploratória dos dados foram utilizadas frequências absolutas (n), frequências relativas (%), médias, medianas e desvios padrão, a depender da natureza da variável. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas foi realizado o Teste do Qui-Quadrado de Pearson ou Fisher (sem correção). Para avaliar possíveis diferenças nos níveis de marcadores inflamatórios e outras variáveis laboratoriais entre indivíduos com e sem PANS, utilizou-se o teste t de S ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A suposição de normalidade foi verificada por meio de gráficos de quantis da distribuição normal e pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Ainda, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para se avaliar a associação entre os níveis de da PANS e DRC.

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

A seleção do modelo multivariado final que melhor explicou o objetivo do estudo foi definido pela qualidade final do ajuste baseado no Critério de Informação de Akaike (AIC), sendo o considerado melhor aquele que apresentou menor valor de AIC. Os efeitos no modelo final são avaliados pela sua magnitude (tamanho do efeito), IC95% e respectivo valor-p estimado, segundo recomendado pela literatura.<sup>13-15</sup> As análises foram efetuadas utilizando-se STATA 15 (*Data Analysis and Statistical Software College Station, Texas, USA*).<sup>16</sup>

## Aspectos éticos e financiamento

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

Esse estudo foi financiado pela FAPEMIG dentro do edital universal 2015 com protocolo APQ02812-15.

## RESULTADOS

Da amostra inicial de 169 indivíduos houve perda amostral de 10 pacientes pelos seguintes motivos: 2 estavam em terapia renal substitutiva, 1 ía esclerodermia e PA condutiva, 1 apresentou episódio de meningite na infância, 1 necessitou de remoção de cerúmen e não retornou para realizar a audiometria, 5 perdas de dados (2 questionários e 3 amostras sanguíneas). Desta forma, a amostra final fornece um poder de 70%, mantendo-se os demais parâmetros.

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

A tabela 1 apresenta as prevalências dos níveis de PANS na ATL em cada orelha. Considerando-se PANS leve, moderada, severa e profunda em ao menos uma orelha, a prevalência estimada de PANS geral foi de 25,16% (n=40). Ao avaliar separadamente cada orelha não se nota diferença interaural significativa. Observa-se que entre os pacientes com PANS foi constatado um predomínio do grau leve e apenas 2 pacientes

**Tabela 1:** Laudo da orelha direita e esquerda.

Grau da perda	Orelha direita	Orelha esquerda
	% (n) [IC 95%]	% (n) [IC 95%]
Sem perda	78.62 (125) [71-84]	78.88 (127) [72-85]
Perda Leve	16.35 (26) [11-23]	15.72 (25) [10-22]
Perda Moderada	2.52 (4) [0.00-6.00]	3.77 (6) [1.00-8.00]
Perda Severa	1.26 (2) [0.00-4.00]	0.63 (1) [0.00-4.00]
Perda Profunda	1.26 (2) [0.00-4.00]	0.00 (0) -

**Tabela 2:** Relação entre a perda auditiva e as principais variáveis.

	Prevalência	Ausente 74,84 % (119)	Presente 25,16% (40)	OR (IC 95%)	P
<b>VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS</b>					
<b>SEXO</b>					
Feminino	50,0 (80)	51, 26 (61)	47,50 (19)	Referência	
Masculino	50,0 (79)	48, 74 (58)	52,50 (21)	1,16 (0,56-2,38)	0,681
<b>IDADE ORDINAL</b>					
18 – 51 anos	24,38 (39)	28,89 (32)	17,50 (7)	Referência	
52 – 56 anos	21,88 (35)	23,53 (28)	17,50 (7)	1,14 (0,35-3,66)	
57 – 60 anos	30,00 (48)	27,73 (33)	37,50 (15)	2,07 (0,74-5,76)	0,403
> 61 anos	23,75 (38)	21,85 (26)	27,50 (11)	1,93 (0,65-5,69)	
<b>RAÇA</b>					
Branca	39,49 (62)	39,32 (46)	40,00 (16)	Referência	0,735
Pardo	21,66 (34)	23,08 (27)	17,50 (7)	0,74 (0,27-2,04)	
Negro	38,85 (61)	37,61 (44)	42,50 (17)	1,11 (0,50-2,46)	
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Solteiro	20,17 (33)	20,17 (24)	22,50 (9)	Referência	
Casado	49,06 (78)	49,58 (59)	47,50 (19)	0,85 (0,34-2,16)	
Separado	15,09 (24)	16,81 (20)	10,00 (4)	0,53 (0,11-1,99)	0,740
Viúvo	8,81 (14)	7,56 (9)	12,50 (5)	1,48 (0,38-5,62)	
União estável	6,29 (10)	5,88 (7)	7,50 (3)	1,14 (0,24-5,40)	
<b>VÍNCULO EMPREGATÍCIO</b>					
Empregado	8,53 (11)	9,38 (9)	6,06 (2)	Referência	0,345
Autônomo	11,63 (15)	13,54 (13)	6,00 (2)	0,69 (0,08-5,86)	
Aposentado	62,79 (81)	58,33 (56)	75,26 (25)	2,00 (0,40-9,98)	
Afastado	17,05 (22)	18,75 (18)	12,12 (4)	1,00 (0,15-6,53)	
<b>ESCOLARIDADE</b>					
1° a 4° série EF	36,48 (58)	34,45 (41)	42,50 (17)	Referência	
5° a 8° série EF	28,30 (45)	28,57 (34)	27,50 (11)	0,78 (0,32-1,88)	
Ensino médio	30,82 (49)	31,93 (38)	27,50 (11)	0,69 (0,29-1,67)	0,831
Ensino superior	3,14 (5)	3,36 (4)	2,50 (1)	0,60 (0,62-5,79)	
Não estudou	1,26 (2)	1,68 (2)	0,00 (0)	1,00 (0,00-0,00)	
<b>PARENTE COM PERDA AUDITIVA</b>					
Não tem	86,25 (137)	87,39 (104)	85,50 (33)	Referência	
Filho	1,88 (3)	2,52 (3)	0,00 (0)	omitido	
Pai/Mãe	6,88 (12)	6,72 (8)	7,50 (4)	1,18 (0,29-4,71)	0,171
Irmão	2,50 (4)	2,52(3)	2,50 (1)	1,05 (0,10-10,44)	
Outro	2,50 (4)	0,84 (1)	7,50 (3)	9,45 (0,95-94,00)	

Nota: EF (ensino fundamental).

apresentaram PANS profunda.

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

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

Buscando entender uma possível relação entre a PANS e a progressão da DRC, estratificamos os pacientes de acordo com os estágios de DRC, contudo, conforme se observa na tabela 3, não foi possível estabelecer relação entre aumento de prevalência de

déficit auditivo com a queda da função renal. Além disso, para avaliar se há associação dos estágios da DRC com a gravidade de PANS, realizamos o cálculo de correlação de Spearman que foi de 0,02 na orelha esquerda e -0,04 na orelha direita, denotando ausência de associação.

O uso do diurético de alça furosemda tampouco se relacionou com a PA em nosso estudo como variável independente, bem como não observamos efeito dose-resposta com o uso dessa medicação (tabela 3).

Entre as variáveis clínicas não infecciosas estudadas, a que apresentou maior associação com a presença de PA foi o zumbido, presente em 57,5% dos indivíduos com PA. As demais variáveis não apresentaram relevância clínica ou estatística (tabela 4).

**Tabela 3:** Relação entre a perda auditiva e estágios da doença renal crônica.

	Prevalência	Ausente 74,84 % (119)	Presente 25,16% (40)	OR (IC 95%)	P
<b>ESTÁGIO DA DRC</b>					
Estágio (1 e 2)	26,28 (41)	26,09 (30)	25,00 (10)	Referência	
Estágio (3a)	12,82 (20)	13,91 (16)	10,00 (0)	0,75 (0,20-2,72)	
Estágio (3b)	23,72 (37)	20,00 (23)	35,00 (14)	1,82 (0,68-4,84)	0,216
Estágio (4)	24,36 (38)	24,35 (28)	25,00 (10)	1,07 (0,38-2,96)	
Estágio (5)	12,82 (20)	15,65 (18)	5,00 (2)	0,33 (0,06-1,69)	
<b>USO DE FUROSEMIDA</b>					
Não	37,74 (60)	36,13 (43)	42,50 (17)	Referência	0,472
Sim	62,26 (99)	63,87 (76)	57,50 (23)	0,76 (0,36-1,58)	
<b>DOSAGEM DE FUROSEMIDA</b>					
20 mg	2,33 (2)	2,99 (2)	0,00 (0)	Referência	n/c
40 mg	97,67 (84)	97,01 (65)	100,00 (19)	Omitido	

Nota: n/c (não calculado), Omitido (= não calculado).

**Tabela 4:** Relação entre a perda auditiva e condições clínicas não infecciosas.

	Prevalência	Ausente 74,84% (119)	Presente 25,16% (40)	OR (IC 95%)	p
<b>CONDIÇÕES NÃO INFECCIOSAS</b>					
<b>DIABETES</b>					
Diagnóstico	66,67 (106)	64,71 (77)	72,50 (29)	1,43 (0,65-3,16)	0,366
<b>HAS</b>					
Diagnóstico	92,45 (147)	94,12 (112)	87,50 (35)	0,43 (0,13-1,46)	0,170
<b>ALCOOLISMO</b>					
Etilista	16,98 (27)	19,33 (23)	10,00 (4)	0,46 (0,14-1,43)	0,174
<b>TABAGISMO</b>					
Sim	24,53 (39)	23,53 (28)	27,50 (11)	1,23 (0,54-2,77)	0,614
<b>DEPRESSÃO</b>					
Sim	21,38 (34)	20,17 (24)	25,00 (10)	1,31 (0,56-3,06)	0,519
<b>PROBLEMAS VISUAIS</b>					
Sim	83,02 (132)	80,67 (96)	90,00 (36)	2,15 (0,69-6,66)	0,175
<b>ZUMBIDO</b>					
Sim	44,65 (71)	40,34 (48)	57,50 (23)	2,00 (0,96-4,13)	0,059
<b>AVE</b>					
Sim	15,09 (24)	15,13 (18)	15,00 (6)	0,99 (0,36-2,69)	0,985
<b>IAM</b>					
Sim	25,79 (41)	24,37 (29)	30,00 (12)	1,33 (0,60-2,94)	0,481
<b>OUTRAS CONDIÇÕES</b>					
Sim	6,92 (11)	6,72 (8)	7,50 (3)	1,12 (0,28-4,46)	0,867

Nota: HAS (hipertensão arterial sistêmica), AVE (acidente vascular encefálico), IAM (infarto agudo do miocárdio).

Foram avaliadas as associações entre as medicações administradas aos pacientes e a PA. Devido a grande quantidade de medicações, esses dados não foram apresentados em tabelas. Vale destacar que dentre as medicações anti-hipertensivas, verificou-se uma razão de chance 2,27 vezes de maior risco de perda auditiva entre os usuários de inibidores de enzima conversão da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina (IECA/BRA) (OR 2,27,  $p=0,144$ ). Em contrapartida, de acordo com os resultados apresentados, pacientes que faziam uso de antagonistas do canal de cálcio apresentaram efeito protetor contra a PA (OR 0,43,  $p=0,025$ ). Outra medicação que apresentou associação como fator de risco para PANS foi o fibrato (OR 2,94,  $p=0,044$ ). Com relação às demais medicações não se constatou nenhuma associação ínica ou estatisticamente relevante.

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

Apresentamos na tabela 5 um modelo multivariado com os principais resultados encontrados em nosso estudo. Além da idade, que aumenta a chance de PANS em aproximadamente 5% para cada ano de vida, e da associação clássica de presença de zumbido (OR 2,295, IC 1,057 – 4,982), o maior efeito é ao uso de antagonista de canal de cálcio, que está associado a uma redução na chance de PANS em cerca de 65%. Manteve-se no modelo efeitos, que mesmo com valor-p alto, referem-se diretamente à hipótese inicial do estudo, como DRC em estágios mais graves.

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi motivado pela lacuna de dados epidemiológicos no Brasil de prevalência de PANS em pacientes com DRC. Há grande variabilidade de dados de prevalência de PANS na população de doentes com DRC na literatura. As estimativas variam de 28 a

77%,<sup>5-8</sup> e podem ser explicados pela heterogeneidade entre as populações estudadas, graus de severidade de PANS e métodos dos estudos. No presente estudo utilizou-se a classificação de PANS estabelecida pela OMS e pacientes com perfil bem definido, com DRC não dialítica secundária a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes *mellitus* (DM).<sup>32</sup>

Neste estudo, não foi encontrada nenhuma associação entre a progressão dos estágios da DRC e o aumento de prevalência da PANS, tampouco com a sua gravidade. Acredita-se que a causa da perda auditiva dos pacientes com DRC esteja associada a fatores de semelhanças entre as estruturas histológicas e bioquímicas entre a cóclea e o rim, principalmente entre a estria vascular e o glomérulo. Estas duas estruturas dividem similaridades fisiológicas, ultraestruturais e antigênicas.<sup>6,7</sup>

Outro fator de risco nessa população seria o uso de medicação ototóxica. Em nossa amostra 62,26% dos pacientes faziam uso de furosemida. Estudos mostram que o uso de furosemida é mais comumente associado a PA reversível e quando usados na forma intravenosa,<sup>18</sup> apesar de haver relato de ototoxicidade permanente induzida pela forma oral.<sup>19</sup> Coorte realizada nos Estados Unidos com 54.721 mulheres não encontrou relação entre uso de furosemida e PA.<sup>18</sup> Assim como em nosso estudo, não houve associação entre essas duas variáveis, nem mesmo no quesito dose-resposta.

No entanto, em nossa amostra cerca de 83% dos pacientes faziam uso de IECA/BRA para o controle pressórico. Apesar de uma razão de chance 2,27 vezes maior de risco de perda auditiva entre os usuários de IECA/BRA, acreditamos que este seja um achado ao acaso, uma vez que, dentre os pacientes sem PANS, 80% faziam também o uso dessa classe de medicação. Essa associação pode caracterizar um confundimento por viés de seleção e não necessariamente um efeito farmacológico.

Acreditamos que o mesmo viés possa ter ocorrido com relação ao uso de fibratos, que apresenta um aumento de 3 vezes na chance de PANS. Esta medicação pode estar representando neste estudo pacientes com síndrome metabólica, condição esta que está associada à presença de déficit auditivo.<sup>20,21</sup> Novos estudos na literatura podem melhor estabelecer a relação da PANS com esses fármacos.

Há ainda escassa literatura avaliando o papel protetor dos bloqueadores de canal de cálcio como agente de otoproteção.<sup>22-24</sup> A hipótese sugerida é que esses fármacos atuariam impedindo preventivamente o influxo de cálcio ocorrido na apoptose das células da orelha interna.<sup>24</sup> Os resultados encontrados durante nossa pesquisa sugerem efeito protetor contra a PA nessa população.

Recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação subclínica na progressão das doenças

**Tabela 5:** Modelo multivariado final.

Ajuste Multivariado	OR	Erro Padrão	p valor	IC 95%
Idade	1,059	0,287	0,022	1,004 – 1,117
Familiar com deficiência auditiva	1,766	0,924	0,282	0,626 – 4,980
Presença de zumbido	2,295	0,907	0,026	1,057 – 4,982
Antagonista do Canal de Cálcio	0,356	0,142	0,010	0,162 – 0,778
DRC estágio > 3b	1,228	0,512	0,607	0,549 – 2,791

crônico-degenerativas. Existem evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da DRC,<sup>25-27</sup> e o status inflamatório que caracteriza a disfunção endotelial contribui para a doença oto-renal, e pode ser considerado um mecanismo etiopatogênico das comorbidades.<sup>28</sup> Publicações apontam um aumento de marcadores inflamatórios em pacientes com presbiacusia,<sup>29-31</sup> PA imunomediada e PA induzida por ruído (PAIR). No presente estudo, os marcadores sanguíneos avaliados em si ou associados à progressão do estágio da doença renal crônica, não se relacionaram à perda auditiva neurosensorial.

Enfim, o modelo multivariado apresentado, procura representar o perfil do paciente renal crônico associado com a PANS. Sendo a gravidade da DRC um dos pontos da hipótese inicial deste estudo, manteve-se este fator no modelo, que após o ajuste apresenta um aumento de 22% de chance de PANS em pacientes em estágios 4 ou 5 de DRC. Quanto às demais variáveis, ao se retirar qualquer uma delas do modelo final multivariado, seu ajuste piorava muito segundo o AIC. Dado o que já foi discutido em relação às associações dos medicamentos com a PANS, acreditamos que os confundimentos introduzidos por vieses de seleção, que já são característicos da população estudada, aliados a um tamanho de amostra menor que o esperado, contribuem para que os valores-p não sejam aceitáveis nos usuais níveis, mas deve representar, ao menos da melhor forma estatística e com interpretação clínica, os fatores associados à PANS.

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

## CONCLUSÃO

O campo da pesquisa da influência de fatores imunobiológicos sobre a cóclea é bastante recente com poucas publicações na literatura. Este é o primeiro estudo brasileiro a avaliar estes fatores, sem, no entanto, confirmar a hipótese levantada de associação com a PANS. O mesmo ocorre em relação à associação com a DRC e seus estágios.

Estudos adicionais sobre o tema são necessários. No entanto, os resultados apresentados são fundamentais, chamando atenção da PANS nesta população e podendo contribuir para o desenvolvimento de intervenções e estratégias que facilitem a melhora na qualidade de vida dos pacientes com DRC.

## REFERÊNCIAS

1. Seo YJ, Ko SB, Ha TH, Gong TH, Bong JP, Park DJ et al. Association of hearing impairment with chronic kidney disease:

a cross sectional study of the Korean general population. *BMC Nephrology*. 2015; 16:154.

2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.

3. Mansur HN, Colugnati FAB, Grincenkov FRS, Bastos MG. Frailty and quality of life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014; 12:27.

4. Jakic M, Mihaljevi D, Zibar L, Jaki M, Kotromanovi Z, Rogulji: H. Hearing loss in hemodialysis patients. *Coll. Antropol*. 2010; 34(Suppl. 1):165-71.

5. Meena RS, Aseri Y, Singh BK, Verma PC. Hearing loss in patients of chronic renal failure: a study of 100 cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 64(4):356-9.

6. Abbasi AH, Ramadan R, Hoffman A, Abassi Z. Kidney-Ear Axis. *Isr Med Assoc J*. 2007; 9(11):814-8.

7. Thodi C, Thodis E, Danielides V, Pasadakis P, Vargemezis V. Hearing in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:3023-30.

8. Vilayur E, Gopinath B, Harris DC et al. The association between reduced GFR and hearing loss: a cross-sectional population-based study. *Is J Kidney Dis*. 2010; 56:661-9.

9. World Health Organization. Global estimates on prevalence of hearing loss: 2018. [Citado em 2018 Out 20]. Disponível em: <http://www.who.int/pbd/deafness/estimates/en/>.

10. World Health Organization. WHO Ear and Hearing Disorders Survey: protocol for a population-based survey of prevalence and causes of deafness and hearing impairment and other ear diseases. *Prevention of Blindness and Deafness (PBD)*. Geneva: WHO; 1999.

11. Béria JB, Raymann BCW, Gigante LP, Figueiredo ACL et al. Hearing impairment and socioeconomic factors: a population-based survey of an urban locality in southern Brazil. *Pan Am J Public Health*. 2007; 21(6):381-7.

12. World Health Organization. Hearing impairment grades. [Citado em 2017 Abr 10]. Disponível em: [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/).

13. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on P-values: context, process, and purpose. [Citado em 2016 Nov 11]. *Am Stat*. 2016; 70:129-33.

14. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: absence of evidence is not evidence of absence. *Br Med J*. 1995; 311:485.

15. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 292(6522):746-50.
16. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC, 2017.
17. Baraky LR, Bento RF, Raposo NR, Tibiriçá SH, Ribeiro LC, Barone MM et al. Disabling hearing loss prevalence in Juiz de Fora, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012; 78(4):52-8.
18. Lin BM, Curam SG, Wang M, Eavey R, Stankovic KM, Curhan GC. Hypertension, diuretic use, and risk of hearing loss. *Am J Med*. 2016; 129(4):416-22.
19. Rifkin SI, de Quesada AM, Pickering MJ, Shires DL Jr. Deafness associated with oral furosemide. *Southern Medical Journal*. 1978; 71:86-8.
20. Wang Z, Wang XHJ, Li Y, Hu H, Hu Y, Zhao X et al. Metabolic syndrome is associated with hearing loss among a middle-aged and older Chinese population: a cross-sectional study. *Annals of Medicine*. 2018; 50(7):587-95.
21. Aghazadeh-Attari J, Mansorian B, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Ahmadzadeh J, Mohebbi I. Association between metabolic syndrome and sensorineural hearing loss: a cross-sectional study of 11,114 participants. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10:459-65.
22. Shena H, Zhanga B, Shina JH, Leia D, Dua Y, Gaob X et al. Prophylactic and therapeutic functions of T-type calcium blockers against noise-induced hearing loss. *Hear Res*. 2008; 226(1-2):52-60.
23. Naples JG. Calcium-channel blockers as therapeutic agents for acquired sensorineural hearing loss. *Med Hypotheses*. 2017; 104:121-5.
24. Yu Y.F, Wu WY, Xiao GS, Ling HY, Pan C. Protection of the cochlear hair cells in adult C57BL/6J mice by T-type calcium channel blockers. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016; 11:1039-44.
25. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M et al. IL-10, IL-6, and TNF $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005; 67:1216-33.
26. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004; 65:1009-16.
27. Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A, Shimizu A, Shike T, Ishiguro C, et al. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2002; 16:1-4.
28. Cuna V, Battaglino G, Capelli I, Sala E, Donati G, Cianciolo G, La Manna G. Hypoacusia and chronic renal dysfunction: new etiopathogenetic prospective. *Ther Apher Dial*. 2015 Apr; 19(2):111-8.
29. Fujioka M, Okano H, Ogawa K. Inflammatory and immune responses in the cochlea: potential therapeutic targets for sensorineural hearing loss. *Front Pharmacol*. 2014. 23; 5:287.
30. Watson N, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Chronic inflammation – inflammaging – in the ageing cochlea: a novel target for future presbycusis therapy. *Ageing research reviews*. 2017; 40:142-8.
31. Pathak S, Hatam LJ, Bonagura V, Vambutas A. Innate immune recognition of molds and homology to the inner ear protein, cochlin, in patients with autoimmune inner ear disease. *J Clin Immunol*. 2013; 33:1204-15.
32. World Health Organization. Global burden of hearing loss in the year 2000. [Citado em 2018 Out 20]. Disponível em: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_hearingloss.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hearingloss.pdf).