

Priscila Suman Lopez

**Relação entre toxicidade urêmica,
anemia e perda auditiva neurosensorial
em indivíduos com doença renal
crônica - um estudo prospectivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, Programa de Pós-graduação Bases Gerais da Cirurgia, para obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Titular Jair Cortez Montovani

Co-orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

BOTUCATU
2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
BASES GERAIS DA CIRURGIA

**Relação entre toxicidade urêmica,
anemia e perda auditiva
neurossensorial em indivíduos com
doença renal crônica - um estudo
prospectivo**

Priscila Suman Lopez

Orientador: Prof. Titular Jair Cortez Montovani

Co-orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

BOTUCATU

2014

**Relação entre toxicidade urêmica,
anemia e perda auditiva
neurossensorial em indivíduos com
doença renal crônica - um estudo
prospectivo**

Priscila Suman Lopez

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Julio de
Mesquita Filho", Campus de Botucatu, Programa de
Pós-graduação Bases Gerais da Cirurgia, para
obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Titular Jair Cortez Montovani

Co-orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

BOTUCATU

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Lopez, Priscila Suman.

Relação entre toxicidade urêmica, anemia e perda auditiva neurossensorial em indivíduos com doença renal crônica: um estudo prospectivo / Priscila Suman Lopez. - Botucatu, 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Jair Cortez Montovani

Coorientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40700003

1. Rins. 2. Insuficiência renal aguda. 3. Anemia. 4. Uremia. 5. Distúrbios da audição.

Palavras-chave: Anemia; Doença renal crônica; Perda auditiva neurossensorial;
Toxicidade urêmica

AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande quanto escrever esta tese foi utilizar tão poucas páginas para agradecer às pessoas que fizeram parte dessa trajetória...

A Deus, por me carregar no colo nos momentos mais difíceis e por colocar pessoas maravilhosas em meu caminho.

Aos meus pais, por serem meu norte.

À minha irmã Juliana, por esse amor genuíno, imenso e eterno.

À minha irmã Graziela, por ser minha referência na busca dos meus sonhos.

Ao meu marido João Luiz, meu porto seguro e companheiro de todas as horas.

Ao meu orientador, Professor Jair Cortez Montovani, que me resgatou em um momento de incertezas e, além de me oferecer a possibilidade de estudar, foi parte essencial do meu crescimento profissional e pessoal.

Ao meu co-orientador, Professor Dr. Luis Cuadrado Martin, que mostrou que a humildade é parte essencial “aos grandes”.

À amiga Daniela Polo Camargo da Silva, por seu auxílio profissional e pessoal.

À minha sogra Elizabeth, que com sua extensa experiência docente, tornou a correção da língua portuguesa desta tese um presente instrutivo.

A todos meus professores do presente e do passado, que contribuíram para a minha formação profissional e dedicação à pesquisa.

À Seção Técnica de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (STAEPE) - especialmente ao Hélio Rubens, pelo seu apoio, pelas suas orientações, pela sua paciência e disponibilidade constantes nas análises estatísticas.

Aos funcionários da Pós-graduação e da Biblioteca, pela gentileza com que nos acolhem e esclarecem nossas dúvidas.

Ao Setor de diálise, ao Centro de Reabilitação dos Distúrbios da Audição e Comunicação (CERDAC), ao Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço e ao Departamento de Clínica Médica, por todos os esforços neste trabalho.

Aos pacientes que concordaram em participar deste estudo e compartilharam comigo suas dúvidas, anseios e aprendizados.

A todos que me auxiliaram de alguma maneira, para que fosse possível a conclusão deste trabalho.

"De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar...
Façamos da interrupção um caminho novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro!"

Fernando Sabino

RESUMO

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

Introdução: Portadores da doença renal crônica (DRC) têm maior risco de desenvolver perda auditiva neurossensorial (PANS) em relação à população geral, independentemente de idade, sexo, diabetes e hipertensão arterial. **Objetivos:** Estudar relações entre toxicidade urêmica, anemia, progressão do estágio da DRC e PANS em pacientes com DRC, durante dois momentos: inicial (M1) e após dois anos (M2). **Casística e métodos:** Estudo clínico prospectivo, em hospital terciário, com avaliação sanguínea e auditiva em dois momentos (M1 inicial e M2 dois anos depois), esta composta por Audiometria Tonal Limiar (ATL), Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOE-t) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Foram incluídos 43 pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ser portador de DRC em quaisquer estágio ou método de tratamento, sendo este realizado na instituição local, ter até 60 anos, comparecer às duas avaliações, apresentar curva timpanométrica “A” nas duas orelhas em ambas as avaliações, não ter deficiência auditiva congênita, síndromes genéticas, deficiência mental, exposição excessiva ao ruído, não ter sido submetido a transplante renal nem ter ingerido antibióticos aminoglicosídeos. **Resultados:** Predomínio do sexo masculino (58%), raça branca (91%), idade mediana de 53 anos e de DRC de 40 meses. Pacientes hipertensos representaram 65% da amostra em M1 e 67%, em M2, sendo, em M1, o método conservador mais frequente (63%), com estágios da DRC 4 e 5 (37%). Após dois anos, 25% dos pacientes apresentaram progressão do estágio da DRC; a PANS, na ATL, afetou 28% dos pacientes em M1 e 33%, em M2; ausência de EOE-t foi observada em 34% dos pacientes em M1 e, em M2, 45%. PEATE alterado foi observado em 21% dos pacientes em M1 e em 26%, em M2. Ao final do estudo, mudança na classificação da ATL foi observada em 24% dos pacientes, nas EOE-t em 11% e, no PEATE, em 16%. Dentre os marcadores sanguíneos avaliados, níveis iniciais elevados de Beta2-microglobulina e baixos de hematócrito e de hemoglobina se relacionaram significativamente a maior risco de alteração no PEATE. A variação dos marcadores sanguíneos e a mudança do estágio da DRC não se relacionaram com a da perda auditiva neurossensorial. **Conclusão:** As alterações auditivas encontradas foram ainda mais frequentes após dois anos de seguimento. Os marcadores sanguíneos avaliados no momento inicial não se associaram a maior comprometimento na Audiometria nem nas Emissões Otoacústicas. No entanto, Beta2-microglobulina e anemia se relacionaram a maior risco de alterações no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. Variações, entre os dois momentos do estudo, dos marcadores sanguíneos, em si ou associados com a progressão do estágio da doença renal crônica, não se relacionaram à perda auditiva neurossensorial em dois anos de seguimento.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Perda auditiva neurossensorial; Anemia; Toxicidade urêmica

ABSTRACT

LOPEZ, PS. Relationship between uremic toxicity, anemia, sensorineural hearing loss and sensorineural hearing loss in chronic kidney disease patients- a prospective study. 2014. 75f. Thesis (Doctorate) – Botucatu Medical School, UNESP – São Paulo State University, 2014.

Patients in the chronic kidney disease (CKD) have a higher risk of developing sensorineural hearing loss (SNHL) concerning the general population, independently of age, gender, diabetes and/ or hypertension. **Aim:** To study the relationship between uremic toxicity, anemia, stage of CKD and SNHL in CKD patients followed for two years. **Methods:** Prospective clinical study in a tertiary hospital. The blood measures and hearing loss were performed by the audiometry (PTA), evoked otoacoustic emissions (OAE) and auditory brainstem response (ABR) tests in two moments (M1 was the baseline and M2 two years later). Forty-three(43) patients were included and they were selected by using these criteria: they suffered from CKD at any stage, they underwent any type of treatment in the local institution, maximum age of 60, tympanometric curve "A" in both ears and moments, without congenital hearing loss, genetic syndromes, mental disabilities, excessive noise exposure, no administration aminoglycosides and/or renal transplantation. **Results:** The most patients were male (58%), of white race (91%), median age 53 years, 40 months of CKD and arterial hypertension (65% in M1 and 67% in M2). In M1, the conservative method was more frequent (63%) with stage 4 and 5 CKD (37 %). In the second evaluation 25% of the patients showed worsening of CKD stage. SNHL affected 28% of patients in M1 and 33% in M2, absence of EOE- T was observed in 34 % of patients in M1 and 45% in M2. ABR changes were observed in 21% of patients in M1 and 26 % in M2. Hearing deterioration was observed in 24% of PTA patients, 11% of EOE-T and 16% of ABR. Among the blood markers, high initial levels of beta2-microglobulin and low initial levels hematocrit and hemoglobin were associated with higher risk of abnormal ABR. The stage of CKD was not associated with sensorineural hearing loss.

Key words: Chronic kidney disease; Sensorineural hearing loss; Anemia; Uremic toxicity

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC= Doença renal crônica

PANS= Perda auditiva neurossensorial

ATL= Audiometria Tonal Limiar

EOE-t= Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes

PEATE= Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico

TFG= Taxa de filtração glomerular

M1= Momento 1(inicial)

M2= Momento 2 (final)

dB NA= Decibel nível de audição

dB NPS= Decibel nível de pressão sonora

dB NHL = Decibel normal hearing level

dB SPL = Decibel sound pressure level

Hz=Hertz

kHz= Kiloherzt

ms= Milissegundos

seg= segundos

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ Delta

β Beta

$\geq$ maior ou igual

% porcentagem

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de abreviaturas

1. Introdução.....	12
2. Revisão de Literatura.....	14
3. Objetivos geral e específicos.....	26
4. Casuística e métodos.....	27
5. Análise Estatística.....	38
6. Resultados.....	39
Caracterização da amostra.....	39
Descrição dos níveis dos marcadores sanguíneos.....	40
Descrição da avaliação audiológica.....	42
Relações entre variáveis desfechos e as de confusão.....	43
Relações entre variáveis desfechos e marcadores sanguíneos em M1.	45
Relações entre variáveis desfechos e variação dos marcadores sanguíneos.....	48
Relações entre variáveis desfechos e progressão no estágio da DRC...	51
7. Discussão.....	52
8. Conclusões.....	57
9. Referências bibliográficas.....	58

Apêndice

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste na presença de lesão renal, levando a uma perda progressiva e irreversível da função dos rins¹.

A incidência de perda auditiva neurossensorial (PANS) em pacientes portadores de DRC é maior em relação à população em geral², mesmo se considerarmos a população infantil com DRC³⁻⁸.

Similaridades anatômicas, patológicas, farmacológicas, fisiológicas e imunológicas¹ entre os glomérulos renais e a estria vascular da cóclea⁹⁻¹² poderiam, por si só, justificar a relação entre DRC e perda auditiva. No entanto, a história clínica desses pacientes vem frequentemente acompanhada de variáveis que podem contribuir tanto com a DRC quanto com a PANS: hipertensão arterial associada ou não ao diabetes⁹, uso de medicamentos ototóxicos¹³ e idade avançada¹⁴ são os mais comumente citados.

Por outro lado, um estudo populacional mostrou forte relação entre DRC não sintomática de grau moderado (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1.73m²) e perda auditiva neurossensorial, independentemente de idade, sexo, exposição ao ruído, educação, diabetes, hipertensão, tabagismo, histórico de acidente vascular cerebral e de uso de furosemida¹⁵. Outros autores encontraram em pacientes com DRC um risco 1,57 vezes maior em apresentar PANS, quando comparados a pacientes sem DRC¹⁶.

Sabe-se que a PANS é mais frequente em casos em que a taxa de filtração glomerular está ainda mais comprometida^{15, 17,18}. No entanto, a escassez de estudos prospectivos^{19, 20} não possibilita sabermos se as alterações auditivas se agravam, à medida que a doença renal progride. O certo é que a lesão auditiva é irreversível²⁰.

Também não é unânime o efeito dos diferentes métodos de tratamento para a DRC sobre a audição. Contudo, a diálise peritoneal parece ser um método menos agressivo às células ciliadas externas²¹, possivelmente por esse método permitir uma melhor filtração de substâncias ou outros subprodutos relacionados a alterações auditivas.

Estudos transversais em pacientes com DRC mostram que níveis elevados de toxinas urêmicas, tais como creatinina e ureia, parecem estar relacionados a um maior comprometimento da audição. Contudo, ainda hoje não está claro quais marcadores sanguíneos estão relacionados à DRC e à PANS.

Sendo assim, nós realizamos um estudo prospectivo, com o objetivo de estudar, em pacientes com doença renal crônica, relações entre toxicidade urêmica, anemia, progressão do estágio da DRC e perda auditiva neurossensorial.

Acreditamos que, conhecendo essas relações, seria possível realizar uma avaliação audiológica precoce em pacientes com DRC e, com isso, possibilitar intervenções adequadas para preservar a audição desses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Estudos histopatológicos em pacientes com DRC são escassos e poucos fornecem informações de como a doença pode afetar as vias auditivas. Charachon et al.²² estudaram ossos temporais de pacientes com DRC e relataram um caso de surdez bilateral associada à desmielização das fibras cocleares pré-ganglióticas e uma perda de cerca de 25% de células no gânglio espiral. Para eles, a alta incidência de perda auditiva pode ser atribuída ao envelhecimento celular prematuro causado por insuficiência renal.

Brookes²³ sugeriu que a deficiência de vitamina D poderia estar relacionada à deficiência auditiva nesses pacientes. Já Risvi & Holmes²⁴ fizeram a necropsia de um paciente com DRC, com progressão de perda auditiva paralela à doença renal sob hemodiálise, e encontraram alterações anatômicas no labirinto (colapso do sistema endolinfático, edema e atrofia), que foram atribuídas ao desequilíbrio osmótico causado pela hemodiálise.

Jogerson²⁵ descreveu mudanças histopatológicas observadas em ossos temporais de pacientes com DRC, incluindo sedimentos na estria vascular e perda de células ciliadas externas e do gânglio espiral. Já Bergstrom et al.²⁶ realizaram um estudo com ossos temporais de 26 indivíduos e relataram que as características clínicas e patológicas relacionaram-se tanto com doenças vasculares quanto com alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo. Em pacientes que tinham a perda auditiva, depósitos de sedimentos na estria vascular da cóclea eram acentuados, enquanto que, em pacientes com audição normal, a estria era menos afetada, sugerindo que a lesão desta poderia ser precursora de gravidade da doença renal e perda de audição.

Aldler et al.²⁷ encontraram uma redução significativa de sódio e potássio ativados pela ATPase em nervos auditivos de porcos urêmicos, bem como uma relação inversa entre os níveis de creatinina sérica, sódio e potássio. Os dois últimos bioquímicos são controlados pela ativação da ATPase, que é importante para manter os gradientes iônicos na cóclea. Os autores sugerem que a inibição dessa ativação possa ser um fator importante na disfunção do nervo auditivo em pacientes urêmicos.

Albertazzi et al.²⁸ documentaram presença de alterações no sistema nervoso central e periférico de pacientes urêmicos, demonstrando a existência da neuropatia urêmica. Di Paolo et al.²⁹ estudaram a condução elétrica do sistema nervoso periférico e central em pacientes com DRC e relataram alta incidência da disfunção na condução nervosa nesses pacientes, relatando um decréscimo da velocidade de condução em unidades sensoriais e motoras, sendo as primeiras mais afetadas do que as segundas.

Henrich et al.³⁰ estudaram a audição de 20 pacientes com doença renal crônica, submetidos à hemodiálise ou diálise peritoneal por uma semana, e compararam a audição deles, antes e após sessão de diálise, com níveis de ureia e creatinina. Um paciente que apresentou “piora” auditiva tinha elevados níveis de creatinina e ureia, quando comparado aos sem alteração auditiva. O estudo concluiu que a uremia tem etiologia multifatorial e sua severidade está correlacionada com idade e tempo de diálise, e que parece exercer efeito nos danos auditivos relativamente precoces.

Rossini et al.³¹ estudaram 28 pacientes com doença renal crônica, sendo 11 em tratamento dialítico e 17 em tratamento conservador. Foi realizada uma comparação entre achados auditivos do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e níveis laboratoriais sanguíneos de ureia, hormônio da paratireoide, creatinina, taxa de filtração glomerular e eletrólitos séricos (sódio, potássio, cálcio e fósforo). Os tempos das latências absolutas das ondas III, V e intervalos interpicos I-III e III-V foram significativamente maiores em pacientes com DRC, quando comparados aos seus controles (voluntários saudáveis, pareados em idade e gênero, valores normativos determinados pela média ± 3 desvios-padrão). Apresentaram PEATE anormal 32,15% dos sujeitos e 26,8% das orelhas. Uma relação positiva entre o interpico I-III e a ureia foi encontrada.

Komsuoglu et al.³² estudaram 36 pacientes com DRC, entre 25 e 55 anos de idade, em diálise regular duas vezes por semana. Resultados do PEATE foram comparados a níveis de ureia, creatinina, potássio e cálcio antes e após a diálise. Portadores de DRC apresentaram um aumento das latências absolutas das ondas II e III no PEATE, em comparação aos indivíduos do grupo controle. Os resultados pré e pós-diálise não foram estatisticamente significantes. Os

intervalos interpicos I-V de pacientes com alta concentração de ureia no sangue foram significativamente maiores, mas mudanças pré/ pós-diálise de parâmetros bioquímicos e PEATE não foram consistentes. Os autores concluíram que há um envolvimento neural da disfunção auditiva associado à uremia decorrente da doença renal, mas não com uma única sessão de diálise.

Estudo semelhante foi realizado por Pratt et al.³³, que avaliaram 38 pacientes com DRC antes e após a diálise e 40 controles saudáveis com Audiometria Tonal Limiar (ATL) e PEATE. Níveis de potássio, sódio, ureia, cálcio e creatinina foram avaliados e comparados à avaliação auditiva. PEATE anormal foi encontrado em 24% dos pacientes com DRC, usando 10 cliques/seg., e em 44%, usando 55 cliques/seg., em comparação ao grupo controle. Níveis de cálcio correlacionaram-se com latências absolutas das ondas III e V (usando 10 cliques/seg.) e com a latência absoluta da onda V (usando 55 cliques/seg.). Segundo os autores, os resultados poderiam indicar que há diferentes sensibilidades para disfunções auditivas de acordo com a taxa de estímulos medidos e que níveis de cálcio podem influenciar o PEATE.

Garrigues & Clemente³⁴ verificaram a acuidade auditiva de 50 pacientes, com idade média de 47,4 anos, sob tratamento conservador. Foram levados em consideração: gênero, idade, aspectos da DRC (etiologia, grau e tempo de doença) e hematócrito, glicemia, pressão arterial mínima e máxima, sódio, cálcio, clearance de creatinina, de fundo de olho e lipodograma. Foi encontrado um rebaixamento dos limiares auditivos em todas as frequências da Audiometria, sendo em 100% das orelhas PANS a partir de 4 kHz. Não existiu diferença estatisticamente significativa entre a PANS (tanto nas frequências graves como nas agudas) e gênero, idade, etiologia, grau e tempo de duração da DRC, pressão arterial, cálcio, potássio, fósforo, lipidograma e fundo de olho. Houve relação inversa entre perda auditiva nas frequências agudas e hematócrito, assim como entre o grau da perda auditiva e o clearance de creatinina, com diferença estatística. Os autores concluem que, quanto mais avançado o grau da doença, mais frequentes são as alterações auditivas.

Gafter et al.³⁵ realizaram PEATE em 31 pacientes com DRC, sendo 21 em tratamento conservador e 10 em hemodiálise há alguns anos e em um grupo

controle saudável. Níveis de ureia, creatinina, hormônio da paratireoide (PTH) foram mensurados. Foi observado um aumento da latência absoluta da onda III em portadores de DRC sob hemodiálise em relação aos não submetidos. Os níveis de hormônio da paratireoide (PTH) estavam mais elevados e acima do normal em pacientes em hemodiálise. Não foi encontrada relação significativa entre a existência de prolongamento das latências do PEATE e ureia ($r=0,036$), creatinina sérica ($r=0,022$), PTH ($r=0,034$) e duração do tratamento ($r=0,052$). Similarmente, não houve relação entre latências do PEATE e ureia e creatinina sérica no grupo com DRC. Para os autores, as alterações provocadas pela hemodiálise sobre o sistema auditivo são provavelmente irreversíveis, mas que, a longo prazo, as consequências sobre o sistema auditivo são pouco conhecidas.

Antonelli et al.¹⁴ utilizaram a ATL e o PEATE para avaliar 46 pacientes idosos (idade média $57,4 \pm 11,1$), sendo 30 tratados com diálise peritoneal e 16 com hemodiálise e um grupo controle (25 indivíduos saudáveis, pareados em idade e gênero), que estabeleceu parâmetros de normalidade dos testes. Dados laboratoriais sanguíneos como ureia, creatinina sérica, cálcio e albumina também foram mensurados. Foi encontrado PEATE anormal em 39,13% no grupo com DRC. A perda auditiva na Audiometria e a latência absoluta da onda I do PEATE do grupo com DRC foi correlacionada com idade, níveis elevados de cálcio no sangue e negativamente com níveis de albumina. Os níveis de ureia e creatinina não tiveram relação significativa com a DNS. O grau da perda auditiva influenciou a latência das ondas em ambos os grupos, mas somente o interpico I-V foi significativamente prolongado no grupo doente. Segundo os autores, a característica mais evidente dos efeitos da doença foi o aumento de latência do interpico I-III no grupo testado, levando-os à conclusão de que esse achado se refere a uma disfunção subclínica do VIII par craniano.

Gatland et al.⁹ avaliaram a ATL de 66 pacientes, sendo 51 submetidos à hemodiálise, sete à diálise peritoneal, cinco a tratamento conservador e três a transplante renal, selecionados de forma randomizada. Achados auditivos foram relacionados com idade, gênero, tempo de doença, transplante renal, administração de gentamicina (20% dos casos), mudanças no peso corporal pré/pós-diálise, razão globulina: albumina (determinada como a estimativa para

viscosidade do plasma) e hematócrito. Foi observada perda auditiva em 41% das orelhas nas frequências baixas (125 e 250 Hz), 15% nas frequências médias (0,5; 1 e 2 kHz) e 53% nas altas frequências (4 a 8 kHz). A perda auditiva nas altas frequências associou-se com a idade e a viscosidade do plasma, mas não com o tempo de doença ou hematócrito. Nenhuma relação das variáveis com perda auditiva nas baixas frequências foi observada. Os autores concluíram que a idade, a viscosidade do plasma e a administração de gentamicina podem ser fatores significativos na etiologia da perda auditiva em altas frequências dessa população.

Pagani et al.³⁶ realizaram PEATE em 98 pacientes, de diferentes idades, em hemodiálise, divididos de acordo com os tempos de tratamento (G1: <5 anos; G2: 5-10 anos e G3: >10 anos). Um grupo controle (18 sujeitos saudáveis, pareados em gênero e idade) estabeleceu a normalidade do exame (valores maiores que 2,5 desvios-padrão em relação à média do controle foram considerados anormais). Níveis de ureia, creatinina sérica e hormônio da paratireoide (PTH) foram coletados. O grupo doente apresentou PEATE anormal em 18,4% dos sujeitos e 9,7% das orelhas. Não foi observada diferença estatisticamente significativa de idade e número de PEATE anormal entre os três subgrupos. Os níveis médios de ureia e creatinina sérica foram semelhantes entre os três grupos com DRC, e o grupo G3, com maior tempo de tratamento, apresentou níveis médios de PTH significativamente maiores que os demais grupos doentes (G1 e G2). Não foram encontradas correlações significantes entre parâmetros do PEATE e ureia, creatinina sérica ou PTH.

Bazzi et al.³⁷ realizaram ATL em 91 pacientes (idade média de 46 anos) em hemodiálise, divididos de acordo com o tempo de tratamento (G1: < 5 anos/ n=34; G2: 5-10 anos/ n=32; G3: > 10 anos/ n=25). Possíveis correlações com parâmetros bioquímicos (ureia, creatinina e hormônio da paratireoide-PTH) foram avaliadas. Apresentaram perda auditiva neurosensorial de grau leve a moderado 69,2% dos pacientes e 77% das orelhas, sem diferença significativa entre os grupos. As frequências agudas (> 4kHz) foram significativamente mais acometidas que as graves. A idade foi fator significativo na hipoacusia ($p < 0,001$). Não foi encontrada relação entre perda auditiva e creatinina ou PTH. Entretanto,

pacientes com níveis de ureia > 200 mg/dl tiveram significativamente maior porcentagem de hipoacusia que pacientes com uréia < 200 mg/dl. Os autores concluíram que a DA do tipo neurossensorial está presente em uma alta porcentagem de sujeitos desde o início do tratamento, mas os efeitos negativos da audição não puderam ser correlacionados com o tempo de diálise, que, na amostra estudada, variou de poucos meses a 15 anos.

Baldini et al.³⁸ avaliaram com PEATE 19 pacientes urêmicos submetidos à diálise. Dados normativos foram estabelecidos por um grupo controle (10 sujeitos saudáveis pareados em idade e sexo). Parâmetros eletrofisiológicos foram comparados com níveis plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico, o PTH e Beta2-microglobulina. O grupo urêmico apresentou prolongamentos significativos das latências absolutas das ondas III e V em relação ao grupo controle. Uma relação inversa significativa foi encontrada entre os parâmetros auditivos avaliados e ácido fólico, além de uma combinação de degenerações centrais e periféricas das vias nervosas em pacientes urêmicos. Os autores acreditam que a carência de ácido encontrada em pacientes com uremia contribuiu para o aparecimento e agravamento de lesões neurológicas.

Nikolopoulos et al.³⁹ realizaram ATL em 46 crianças e adolescentes com DRC. Parâmetros sanguíneos foram analisados (hemoglobina, contagem de glóbulos brancos e plaquetas, hematócrito, ureia nitrogenada, creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, colesterol, lipídeos, albumina, sódio e potássio) e comparados aos resultados audiológicos. DNS, principalmente em altas frequências, de causa desconhecida foi encontrada em 14 pacientes (30,4%). A perda auditiva não foi influenciada pelos parâmetros sanguíneos nem pelos parâmetros clínicos, tais como tipo de doença renal, pressão sanguínea ou história de administração de drogas ototóxicas. Os autores não relatam mudanças significativas antes e após hemodiálise e concluem que a frequente perda auditiva em pacientes jovens com DRC tem etiologia obscura e multifatorial.

Agarwal⁴⁰ avaliou 50 pacientes com DRC com ATL, SISI e Tone Decay Test. Testes sanguíneos bioquímicos, como ureia, sódio, potássio, cálcio e creatinina foram realizados e a pressão sanguínea foi aferida. A maioria dos pacientes apresentou PANS em altas frequências e todos os casos tiveram lesão

coclear. Dezesseis por cento dos casos de perda auditiva tiveram o nível médio de sódio entre 111-120 mEq/L. Não foi estabelecida relação significativa entre a severidade da perda auditiva e níveis de ureia, sódio, potássio, cálcio e creatinina. Entretanto, uma relação direta entre todos os pacientes com perda auditiva foi associada à hiponatremia (deficiência de sódio no sangue). Não foi observada relação direta entre pressão arterial e epistaxe (perda de sangue pelo nariz), mas em todos os casos os níveis de ureia eram elevados.

Samir et al.⁴¹ avaliaram 34 crianças com DRC, sendo 27 sob hemodiálise e sete em tratamento conservador. Um grupo controle foi formado (20 crianças saudáveis pareadas em idade e sexo). Todas realizaram Audiometria e Timpanometria. Em crianças que apresentaram limiares auditivos até 25 dB, foi realizado o teste de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOE-t). Níveis de creatinina sérica, ureia, potássio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e de hemoglobina foram mensurados em todas as crianças. Os resultados das EOE-t foram divididos em quatro bandas de frequências e três categorias: 1) passa: resposta presente em todas as bandas de frequências 2) passa parcial: resposta presente em pelo menos uma das bandas de frequências testadas 3) falha: sem resposta em todas as bandas de frequências. Apresentaram perda auditiva 9 crianças com DRC, sendo 5 do tipo neurosensorial moderadamente severa em altas frequências. Dentre as crianças com DRC e audição normal, 54% passaram nas EOE-t, 38% passaram parcialmente e 8% falharam, diferindo estatisticamente do grupo controle. Os níveis de creatinina, ureia, sódio e potássio foram maiores em crianças sob hemodiálise em relação às em tratamento conservador, mas não houve relação entre esses níveis e a soma total da amplitude das EOE-t.

Sobh et al.⁴² estudaram 48 pacientes com DRC, sendo 22 em tratamento conservador e 26 sob hemodiálise. Foi realizada ATL em todos os pacientes e em um grupo controle, composto por indivíduos saudáveis e pareados em sexo e idade. EOE-t foram realizadas somente nos pacientes que apresentaram audição normal na ATL. Níveis de ureia e creatinina sérica foram mensurados. 22,7% dos pacientes com DRC em tratamento conservador e 15,3% dos em hemodiálise apresentaram perda auditiva na ATL e nas EOE-t. Os níveis de ureia e creatinina sérica foram maiores nos pacientes submetidos à hemodiálise, mas não foi

encontrada relação significativa entre os parâmetros das EOE-t e níveis de ureia e creatinina sérica.

Niedzelka et al.⁴³ avaliaram sete crianças e adolescentes com DRC submetidas à hemodiálise. Foram realizadas ATL, impedanciometria e PEATE (90 dBnHL, 30 cliques/seg.) antes e após a hemodiálise. Os resultados auditivos foram comparados aos níveis de ureia, ácido úrico, creatinina, cálcio, potássio, fósforo, bicarbonato, bem como à sobrecarga do fluido superior a 6% de peso corporal. A comparação dos resultados antes e após a diálise mostrou no PEATE uma diminuição da latência absoluta de todas as ondas e intervalos interpicos, sem que a diálise levasse a uma normalização da morfologia do PEATE. Uma diminuição significativa, após a diálise, também foi encontrada dos níveis de ureia, ácido úrico, creatinina, cálcio, potássio, fósforo, bicarbonato e do peso corporal. Os autores concluíram que as diferenças do PEATE antes e após a hemodiálise foram correlacionadas com a uremia.

Ejma et al.⁴⁴ realizaram PEATE em 50 pacientes em hemodiálise. Os resultados foram comparados aos de um grupo controle, pareado em sexo e idade. Os resultados foram comparados com tempo de duração da diálise, grau de anemia, níveis de ureia e creatinina. PEATE anormal foi encontrado em 64% dos pacientes (n=32). A relação entre a alteração no PEATE e o grau de anemia, níveis de ureia e creatinina não foi significativa.

Stavroulaki et al.⁸ avaliaram nove crianças com DRC sob hemodiálise com ATL e Emissões Otoacústicas Evocadas por produto de distorção. Resultados foram comparados aos de nove crianças saudáveis, pareadas em sexo e idade. Uma análise hematológica e bioquímica (hemoglobina, ureia, creatinina, cálcio, sódio, potássio e glicose) foi realizada antes e após a hemodiálise. Foi encontrada perda auditiva neurossensorial de etiologia desconhecida em 55,5% das crianças. Emissões Otoacústicas Evocadas por produto de distorção e limiares auditivos da ATL não foram significativamente diferentes antes e após a hemodiálise. A análise hematológica e bioquímica (hemoglobina, ureia, creatinina, cálcio, sódio, potássio e glicose) revelou mudanças antes e após a hemodiálise, mas seu efeito sobre a audição não foi avaliado.

Zeigelboim et al.¹⁹ realizaram ATL, apenas em altas frequências (9k a 18kHz), em 37 pacientes com DRC em tratamento conservador e repetiram o exame um ano depois. Não foram realizados análises de exames sanguíneos para comparação. Os pacientes foram divididos em três categorias, de acordo com a idade (30-39 anos, 40-49 anos e 50-59 anos). Um grupo controle saudável foi composto, também subdividido por idade. Não foi encontrada diferença entre sexos e orelha direita e esquerda. Os limiares auditivos dos pacientes com DRC foram piores que os do grupo controle. No entanto, sem diferença significativa dos limiares auditivos após um ano de avaliação.

Thodi et al.² realizaram uma revisão de literatura sobre diversos estudos relacionando deficiência auditiva e concluem que há uma alta incidência de perda auditiva em crianças e adultos com DRC. O sítio da lesão auditiva parece ser coclear, mas em alguns casos pode também ser retrococlear. Os autores também afirmam que não há relação entre uma simples sessão de hemodiálise e a acuidade auditiva nem com o tempo de duração desse método de tratamento, e que a falta de concordância na relação entre a função auditiva e medidas sanguíneas impede uma descrição detalhada dos mecanismos causadores da perda de audição no doente renal crônico.

Bains et al.²⁰ tiveram como objetivo avaliar a função coclear de 40 pacientes com DRC, usando ATL e PEATE, documentar as diferenças após o transplante renal e comparar os resultados da ATL com níveis de sódio. O estudo incluiu 20 pacientes saudáveis. Os pacientes com DRC foram divididos de acordo com o estágio da doença (estádio 3 e 4, n=10 e estágio 5, n=20). Pacientes com estágio 5 foram reavaliados um ano após o transplante renal. Comparados ao grupo controle, o grupo com DRC apresentou significativamente mais PANS nas frequências de 250 a 8kHz, especialmente em frequências agudas, enquanto no PEATE apresentou maior tempo de latência das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V. Em comparação com os valores pré-transplante, houve uma melhora significativa no atraso das latências absolutas de I, III e V, entre transplantados renais. Não foi encontrada relação entre achados da ATL com gênero, estágio da DRC e sódio. A PANS foi encontrada em 70% dos pacientes nos estádios 3 e 4 e em 60%, no estágio 5. A intensidade da perda auditiva foi

variável. Os autores concluíram que os pacientes com doença renal crônica mostram disfunção audiológica, com alguma melhora na audição e latências do PEATE após transplante renal bem sucedido.

Jakić et al.⁴⁵ tiveram como objetivo detectar potenciais causas da perda auditiva de 66 pacientes com doença renal crônica terminal. A avaliação audiológica consistiu na realização de Timpanometria e ATL. Pacientes com perda auditiva condutiva e mista foram excluídos. Três médias dos limiares auditivos foram determinadas: 1) média de todas as frequências avaliadas (250-8kHz) 2) média para as frequências para a área da fala (250-4kHz) e 3) para as altas frequências (6k-8kHz). Foi considerado como perda auditiva o resultado, de qualquer das médias, superior a 20dB. Os valores médios para um conjunto de parâmetros de laboratório foram calculados a partir dos resultados de check-ups regulares obtidos durante os últimos anos (hematócrito, proteínas totais, albumina, hormônio da paratireoide, cálcio, fosfato, fosfatase alcalina, creatinina, ureia e Kt/V). As médias dos limiares auditivos foram: (250-8kHz): 26 ± 10 dB, (250-4kHz): $19,7 \pm 9$ dB e (6k-8kHz): $41,7 \pm 20$ dB. Uma relação positiva significativa foi encontrada entre a perda auditiva e a idade, mas não com o tempo de tratamento ou parâmetros laboratoriais típicos para esse grupo de pacientes. Os autores concluíram que a PANS é um achado frequente em pacientes com DRC e sugerem etiologia multifatorial, já que a proporção exata das pessoas com PANS de origem desconhecida não foi possível determinar. Suspeitam que provavelmente essa perda auditiva não seja causada somente por polineuropatia urêmica e / ou envelhecimento vascular prematuro, embora reconheçam que esses fatores desempenham um papel crucial na etiologia da PANS.

Vilayur et al.¹⁵ realizaram um estudo de base populacional para mostrar a relação entre DRC não sindrômica e a perda auditiva. Um levantamento de dados de 1997 a 2004 foi realizado e um total de 2564 pacientes foram incluídos na análise. DRC moderada (taxa de filtração glomerular- TFG- <60 mL/min/1.73m²). A perda auditiva foi baseada na média dos limiares das frequências de 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 kHz > 25 dB. Testes bioquímicos basais, incluindo creatinina sérica foram realizados. Tinham DRC moderada 513 pacientes e a perda auditiva estava presente em 279 deles (54,4%). DRC moderada foi associada com perda auditiva

($p= 0,006$) independentemente de idade, sexo, exposição ao ruído, educação, diabetes, hipertensão, tabagismo e histórico de acidente vascular cerebral. As análises foram repetidas após a exclusão de participantes que relataram uso de furosemida, teoricamente com potencial ototóxico, e, a partir disso, a relação entre DRC e perda auditiva permaneceu significativa ($p=0,01$). Os autores reconhecem como limitação do estudo o fato de não ser prospectivo e, portanto, não permitir a inferência da causa das associações observadas. Concluem, no entanto, que a DRC moderada por si só se associa à perda auditiva.

Erkoc et al.⁴⁶ tiveram como objetivo tanto determinar o efeito do CRF na densidade óssea da cápsula ótica, usando medidas densitométricas, quanto avaliar a relação entre as alterações na densidade da cápsula ótica e PANS, em pacientes com DRC. O estudo incluiu 34 pacientes com DRC não sindrômica sob hemodiálise e 35 indivíduos de controle saudáveis. Foram excluídos pacientes com trauma e infecção. Os controles foram escolhidos com base em uma Tomografia de crânio e ATL normais. As densidades ópticas foram feitas usando tomografia de crânio na região anterior à janela oval e anterior ao canal auditivo interno. Essas medidas foram comparadas entre pacientes e controles. A Audiometria tonal liminar foi realizada para detectar PANS. Os níveis médios do hormônio da paratireoide nos seis meses anteriores e a duração de hemodiálise foram documentados. As relações de interesse foram analisadas pelo coeficiente de relação de Pearson. PANS foi encontrada em 40 das 68 orelhas (58,8%) no grupo de DRC. Diferença significativa foi encontrada na densidade cápsula ótica entre as orelhas com e sem PANS. Forte relação negativa entre o nível de hormônio da paratireoide e a medição densitométrica da cápsula ótica foi relatada. Os autores concluíram que a perda de densidade óssea leva à remodelação óssea da cápsula ótica, associada à PANS, em pacientes com DRC.

Lin et al.¹⁶ estudaram o risco de ter PANS súbita entre os pacientes com DRC. Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, entre 2000 e 2004, a partir de uma base de dados de 37.421 pacientes com DRC recém-diagnosticada, comparados ao mesmo número de indivíduos sem DRC. A incidência de PANS foi 1,57 vezes maior no grupo DRC em comparação à no grupo não DRC. A idade e

a diabetes mellittus foram fatores de risco independentes de apresentar PANS. Os autores concluíram uma relação significativa entre o risco de desenvolver PANS em pacientes com DRC.

Esses estudos mostram que são inconclusivas tanto a relação entre toxicidade urêmica, anemia e perda auditiva neurosensorial quanto a relação entre a progressão da doença renal crônica e o agravamento das alterações auditivas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a relação entre toxicidade urêmica, anemia, progressão da DRC e perda auditiva neurosensorial em pacientes com doença renal crônica, durante dois momentos: inicial (M1) e após dois anos (M2).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Hipótese 1:** Marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia no início do estudo (M1) estão relacionados à perda auditiva neurosensorial?
- 3.2.2 Hipótese 2:** Variações entre os momentos inicial (M1) e final (M2) dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia estão relacionados à perda auditiva neurosensorial?
- 3.2.3 Hipótese 3:** Há relação entre a progressão do estágio da DRC e a da perda auditiva neurosensorial?

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (protocolo nº 3281/2009). Um esclarecimento detalhado sobre o trabalho e os exames realizados foi dado a todos os participantes e, só então, após o consentimento em participar da pesquisa, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado, lido e assinado.

Durante o estudo, todos os participantes que apresentaram perda auditiva foram encaminhados ao Centro de Reabilitação dos Distúrbios da Audição e Comunicação (CERDAC), do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, para receberem, se assim o desejassem, seguimento médico e fonoaudiológico mais apropriados.

Fonte de Seleção da Amostra e de condução do estudo

A fonte de seleção dos sujeitos foi o setor de Diálise e Ambulatório de Doença Renal Crônica, ambos pertencentes ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (HC-FMB-UNESP).

A avaliação auditiva e o estudo propriamente foram realizados no Centro de Reabilitação dos Distúrbios da Audição e Comunicação (CERDAC), pertencente ao Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Delineamento do estudo

Estudo clínico prospectivo, com seguimento de dois anos.

População-alvo

Pacientes portadores de doença renal crônica em quaisquer estágio e método de tratamento, sendo este realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (HC-FMB-UNESP).

Critérios de inclusão

Ser portador de DRC em quaisquer estágio e método de tratamento, sendo este realizado na Instituição local, ter até 60 anos de idade, não ser portador de deficiência auditiva congênita, síndromes genéticas e /ou deficiência mental, não possuir história pregressa de exposição ao ruído e/ou antibióticos aminoglicosídeos, não ter realizado transplante renal, comparecer a ambas as avaliações, inicial (m1) e final (M2), ao menos na Audiometria Tonal Limiar, ter curva timpanométrica “A” nas duas orelhas, em ambas as avaliações.

Amostragem

Amostra não probabilística do tipo intencional.

Aplicação dos critérios de inclusão e seleção da amostra

Atenderam aos critérios de inclusão 43 pacientes. A figura 1 mostra o processo de aplicação dos critérios de inclusão na seleção da amostra.

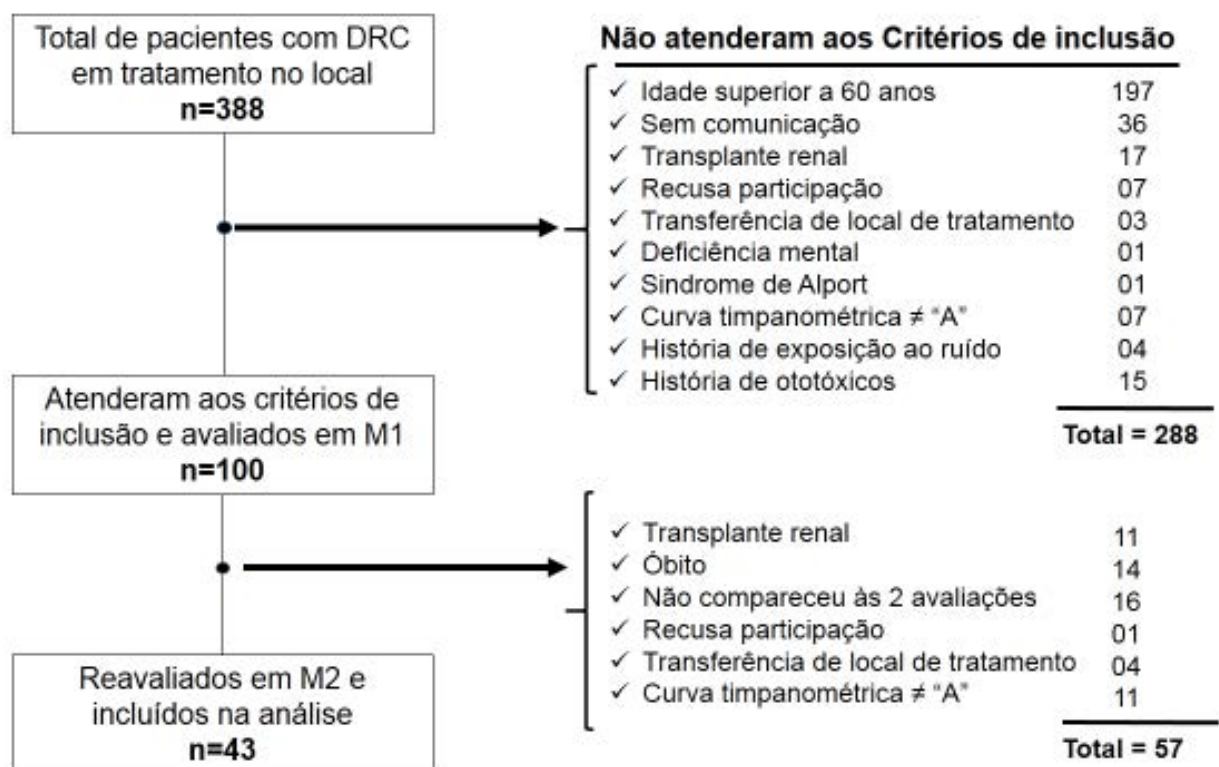


Figura 1- Processo de seleção da amostra

Tempo de seguimento do estudo

Os participantes foram avaliados em dois momentos: inicial (M1) e após dois anos (M2). O tempo definido entre as duas avaliações foi determinado pela maximização da viabilidade de execução do projeto dentro das regras do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* a que pertence a pesquisadora.

Vícios

Erro sistemático de Delineamento

A pesquisa foi executada sob um delineamento coorte única concorrente, que se mostrou o mais adequado para responder aos objetivos propostos. Portanto, não há indícios de presença significativa de erro sistemático de delineamento.

Erro sistemático de Seleção

Este erro surge em função da população que se define como a geradora da amostra estudada. Portanto, se a população imaginada envolver todos os doentes renais crônicos do Hospital das Clínicas de Botucatu, poderá haver erro sistemático de seleção, gerando vício de seleção, que aumenta à medida que a população pretendida imaginada para a inferência dos achados aumenta de tamanho e de extensão geográfica.

Variáveis

As variáveis estudadas foram coletadas dos registros médicos dos pacientes e anotadas em um protocolo individual. Quando necessário, informações adicionais foram obtidas com a equipe médica responsável pelo tratamento da DRC e/ou com o próprio paciente.

As variáveis foram classificadas de acordo com o modelo de causalidade testado: *preditoras* (ou independentes), *desfechos* (ou dependentes) e *de confusão*.

Variáveis preditoras

Para a hipótese 1, as variáveis *preditoras* foram os níveis dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia, descritos a seguir no quadro 1, no momento inicial (M1).

Quadro 1-Descrição dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia, medidos nos momentos inicial e final (M1 e M2)

Marcadores sanguíneos	Unidade de medida
Creatinina	(mg/dl)
Clearence de creatinina	(mg/dl)
Clearence de ureia	(ml/min)
Taxa de filtração glomerular (TFG)	(mL/mon/1,73 m ²)
KT/V (qualidade da diálise)	adimensional
Uréia	(mg/dl)
Beta2-microglobulina	(mg/l)
Hormônio da paratireoide (PTH)	(pg/ml)
Hormônio estimulante da Tireoide (TSH)	(μIU/ml)
Transferrina	(g/l)
Saturação da transferrina	(%)
Hematócrito	(%)
Hemoglobina	(g/dl)
Globulina	(g/l)
Albumina	(g/l)
Cálcio	(mg/dl)
Fósforo	(mg/dl)
Potássio	(mmol/L)
Sódio	(mmol/L)
Glicemia	(mg/dl)
Hemoglobina glicada	(%)

Para a hipótese 2, a variável *preditora* foi a variação (Δ) dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia, entre as duas avaliações, determinada pela seguinte expressão:

$$\Delta = \text{Nível do marcador sanguíneo em M2} - \text{Nível do marcador sanguíneo em M1}$$

Para a hipótese 3, a variável *preditora* foi a progressão na classificação do estágio da DRC, estimado pela taxa de filtração glomerular (TFG)⁴⁷ (quadro 2).

Quadro 2-Descrição da classificação do estágio da DRC⁴⁷, segundo a taxa de filtração glomerular.

Taxa de filtração glomerular (TFG)	Estádio da doença renal crônica
>90 mg/l	1
60-89 mg/l	2
45-59 mg/l	3A
30-44 mg/l	3B
15-29 mg/l	4
<15 mg/l	5
<15 mg/l em diálise	5D

Considerou-se progressão do estágio da DRC a migração do paciente para categoria de menor de TFG durante o período de estudo.

Variáveis desfechos

As variáveis *desfechos* para cada uma das três hipóteses testadas foram:

- Mudança na classificação da Audiometria Tonal Limiar;
- Mudança na classificação das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes;
- Mudança na classificação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico.

Segue abaixo a descrição de como foi categorizado cada teste. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação otorrinolaringológica previamente aos exames audiológicos e à Timpanometria (todos com curva tipo “A”).

Audiometria Tonal Limiar

A Audiometria foi realizada com o equipamento *AD229b*, marca *Interacoustics*, dentro de cabina acústica devidamente vedada, fones do modelo *TDH 39* e as seguintes frequências foram avaliadas: 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz.

O cálculo da média dos limiares aéreos das frequências 500, 1000, 2000 e 4000Hz foi realizado e o resultado categorizado em: até 25 dBNA (normal), de 26 a 40 dBNA (grau leve), 41 a 60 dBNA (grau moderado), 61 a 80 dBNA (grau severo) e ≥ 81 dBNA (grau profundo)⁴⁸. Considerou-se mudança na classificação do limiar auditivo a migração do paciente para uma categoria de maior valor, em pelo menos uma orelha, durante o período do estudo.

Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOE-t)

O teste das EOE-t foi realizado em ambiente acusticamente protegido, com o equipamento ILO 288, USB II, marca *Otodynamics*, configurações padrão, nível de estímulo 84 dB SPL e 260 registros realizados. As EOE-t foram classificadas como “presentes” (reprodutibilidade $\geq 50\%$ e amplitude ≥ 03 dB em pelo menos três frequências) ou como “ausentes” (em caso contrário)⁴⁹. Considerou-se mudança na classificação das EOE-t a migração do paciente da categoria “presença” para a categoria “ausência”, em pelo menos uma orelha, durante o período de estudo.

Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

O equipamento utilizado foi o modelo *EP15 Eclipse*, marca *Interacoustics*. Foram utilizados fones de inserção, eletrodos descartáveis de eletrocardiograma

(*MEDITRACETM 200*) com pasta condutora EEG (*Tem 20TM*) e gel abrasivo (*Nuprep*). O nível de impedância foi mantido entre 1 e 3K Ω para os eletrodos: ativo (Fz), de referência (M1 e M2) e terra (Fpz). Parâmetros acústicos: estímulo clique rarefação intensidade de 90 dBnHL, taxa de apresentação de 20,1 cliques / segundo, filtro passa-banda de 100 e 3000Hz e média de 2000 estímulos.

Parâmetros de normalidade dos tempos de latência absoluta das ondas I, III e V e interpicos I-III, III-V e I-V foram estabelecidos pela média $\pm$ 3 desvios-padrão de um grupo controle de 20 indivíduos saudáveis^{18, 31, 50, 51} e um fator de correção foi utilizado^{52, 53,54} para os que pacientes que apresentaram PANS na ATL.

O teste foi classificado como “normal” (valores de latências absolutas e interpicos dentro da faixa de normalidade estabelecida) ou como “alterado” (em caso contrário). Considerou-se mudança na classificação do PEATE a migração do paciente da categoria “normal” para a categoria “alterado”, em pelo menos uma orelha, durante o período de estudo.

Variáveis de confusão

As variáveis *de confusão* podem se relacionar tanto com a variável *preditora* quanto com a variável *desfecho* (quadro 3).

Quadro 3-Descrição das variáveis de confusão, dependentes da hipótese testada

Variáveis de confusão	Classificação adotada
Sexo	(masculino/ feminino)
Idade	(em anos)
Raça	(branca /não branca) segundo prontuário (baseado documento de Registro Geral-RG)
Presença de hipertensão	(sim/ não) diagnóstico realizado pela equipe de tratamento para DRC.
Presença de diabetes e hipertensão associadas	(sim/ não) diagnóstico realizado pela equipe de tratamento para DRC.
Estádios da DRC	(1/ 2/ 3A/ 3B/ 4/ 5/ 5 D)
Método de tratamento para DRC	(0 = conservador) (1= diálise: peritoneal e hemodiálise)

Dosagem dos níveis laboratoriais sanguíneos

As amostras sanguíneas foram coletadas por uma equipe de enfermagem experiente, concomitantemente à avaliação audiológica, e analisadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do HC – FMB -UNESP.

Modelos de causalidade

Os modelos de causalidade, que variam com a hipótese testada, estão descritos nas figuras 2, 3 e 4.

► **Hipótese 1:** Marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia no início do estudo (M1) estão relacionados à perda auditiva neurossensorial?

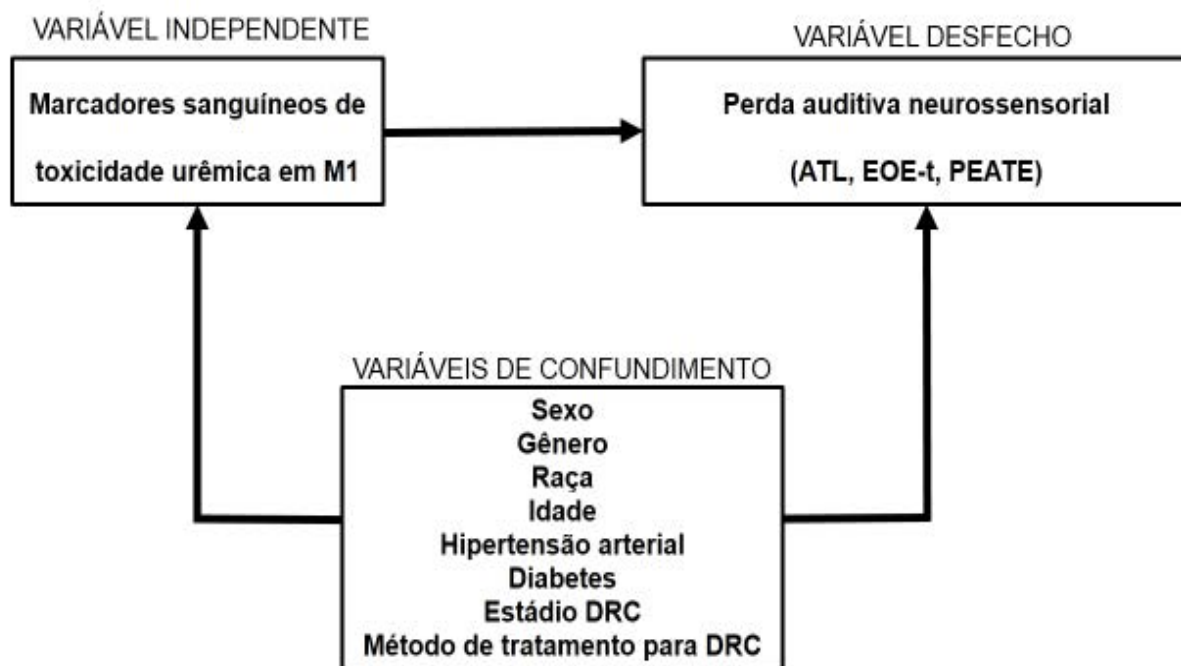


Figura 2 - Modelo de causalidade para a hipótese 1

► **Hipótese 2:** Variações entre os momentos inicial (M1) e final (M2) dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia estão relacionados à perda auditiva neurossensorial?

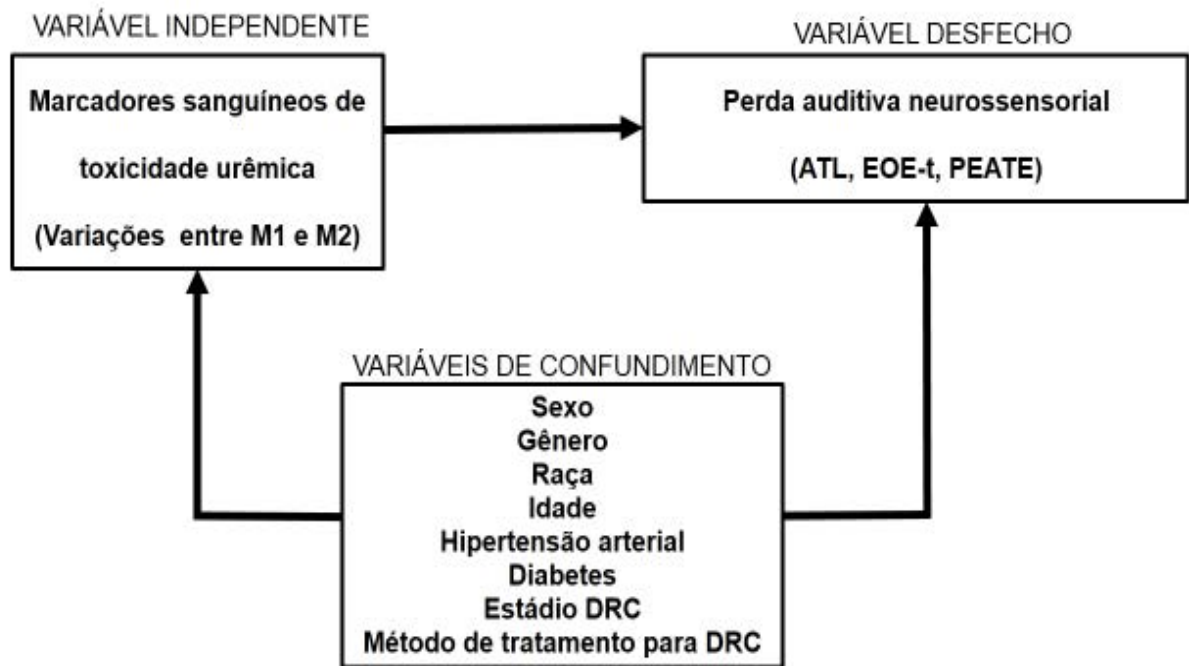


Figura 3- Modelo de causalidade para a hipótese 2

► **Hipótese 3:** Há relação entre a progressão do estágio da DRC e a da perda auditiva neurossensorial?

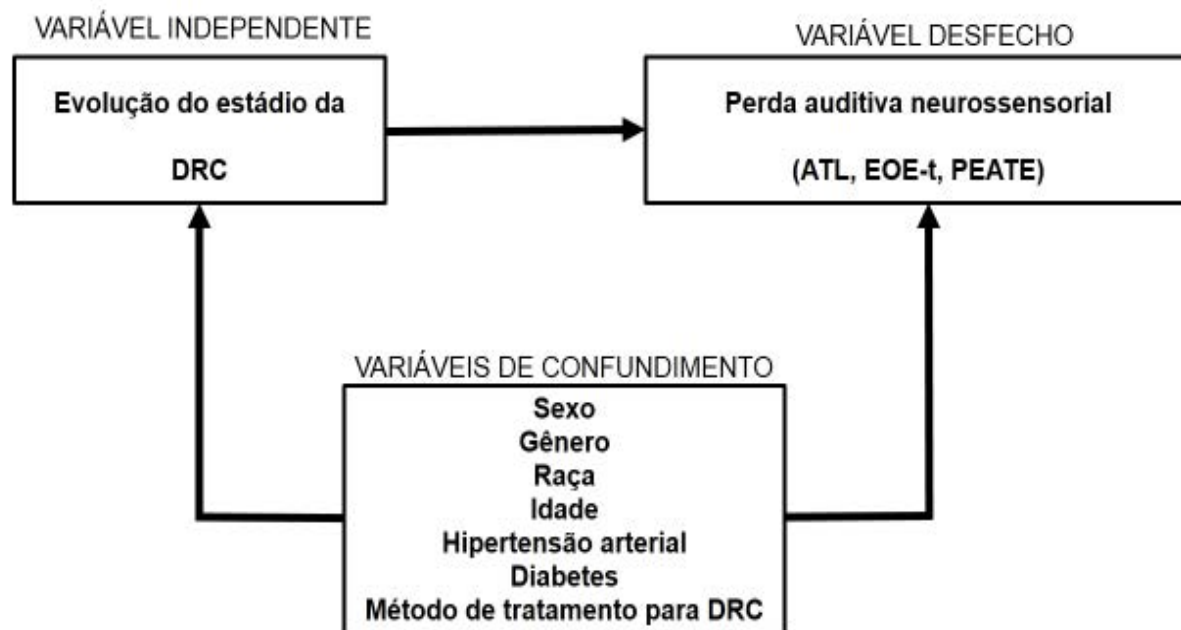


Figura 4 - Modelo de causalidade para a hipótese 3

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As relações entre os níveis laboratoriais sanguíneos (iniciais e variação) relacionados à doença renal crônica e o risco de mudança na classificação dos testes Audiometria, Emissões Otoacústicas Transientes e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico foram analisadas por ajustes de modelos logísticos individualizados para cada marcador sanguíneo, corrigidos pela idade e estágio da DRC.

As relações entre a progressão do estágio da doença renal crônica e a mudança na classificação dos testes Audiometria, Emissões Otoacústicas Transientes e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico foram realizadas pelo Teste Exato de Fisher.

As variáveis contínuas, cujos dados não seguiram uma distribuição normal, foram expressas em mediana (mínimo-máximo).

Em todas as análises, as associações foram consideradas significativas, se $p < 0,05$. As análises foram feitas com o software SPSS v21.0.

6. RESULTADOS

Caracterização da amostra

Dos 43 pacientes avaliados, 42% (n=18) eram do sexo feminino e 58% (n=25) do masculino. Quanto à raça, 91% (n=39) eram brancos e 9% (n=04) não brancos. A mediana da idade foi 53 anos (mínimo=26 e máximo= 60) e o tempo de DRC foi de 40 meses (mínimo=03 e máximo=303).

Como mostra a tabela 1, houve predomínio da presença de hipertensão arterial nos dois momentos do estudo e todos os portadores de diabetes também eram hipertensos.

Tabela 1- Número e porcentagem das comorbidades e características da doença renal crônica nos momentos inicial (M1) e final (M2)

Variável	Momento inicial (M1)		Momento final (M2)	
	n	%	n	%
Comorbidades				
Hipertensão	28	(65)	29	(67)
Diabetes e hipertensão	10	(23)	11	(26)
Sem hipertensão e diabetes	05	(12)	03	(07)
<i>Total</i>	43	(100)	43	(100)
Estádio da DRC				
1, 2 e 3 (TFG >30)	11	(26)	09	(21)
4 e 5 (TFG: < 30)	16	(37)	11	(26)
5 D (TFG < 15 em diálise)	16	(37)	20	(47)
Sem informação	-	-	03	(06)
<i>Total</i>	43	(100)	43	(100)
Tratamento DRC				
Conservador	27	(63)	23	(53)
Diálise (peritoneal e hemodiálise)	16	(37)	20	(47)
<i>Total</i>	43	(100)	43	(100)

Quanto ao estágio da DRC em M1, dentre os 27 pacientes que se submetiam ao tratamento conservador, 11 pacientes estavam nos estádios 1,2 e 3 (estádio 1: n=01, estágio 2: n=01, estágio 3A: n=02, estágio 3B: n=07) e 16, nos estádios 4 e 5 (estádio 4: n=11, estágio 5: n=05), enquanto que todos os 16 pacientes em diálise, ainda no momento inicial, estavam no estágio 5D.

Em M2 não foi possível medir a taxa de filtração glomerular de três pacientes e, conseqüentemente, conhecer seus estádios, restando, portanto, 40 pacientes avaliados quanto a esse aspecto. Dentre os 40, vinte estavam em tratamento conservador, encontrando-se nove nos estádios 1,2 e 3 (estádio 1: n=01, estágio 2: n=01, estágio 3A: n=03, estágio 3B: n=04), onze nos estádios 4 e 5 (estádio 4: n=06, estágio 5: n=05) e os outros 20 pacientes, em tratamento dialítico, no estágio 5D. Assim, dentre aqueles 40, dez (25%) tiveram progressão do estágio da DRC.

Houve também mudança do método de tratamento para a DRC em alguns casos. Se, por um lado, em M1, 63% (n=27) estavam sob tratamento conservador e 37% (n=16) sob diálise (diálise peritoneal: n=04, hemodiálise: n=12), por outro, em M2, 53 % (n=23) dos pacientes estavam sob tratamento conservador e 47% (n=20) sob diálise (diálise peritoneal: n=03, hemodiálise: n=18).

Descrição dos níveis dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia

Como mostra a tabela 2, a maioria das medianas dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia encontraram-se fora das faixas de referência de normalidade nos dois momentos do estudo.

Tabela 2 - Mediana, mínimo e máximo dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia e faixa de referência de normalidade de cada um deles, nos momentos inicial (M1) e final (M2)

Marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia	Momento inicial (M1)		Momento final (M2)		Referência de normalidade
	Mediana	(Min-max)	Mediana	(Min-max)	
Creatinina (mg/dl)	4,3	(0,6-19,5)	5,8	(0,7-13,8)	(0,8-1,5)
Clearance creatinina (mg/dl)	19,1	(0,1-187,3)	23,3	(1,3-151,56)	(>90)
Clearance ureia (ml/min)	8,6	(0,13-85,9)	8,1	(0,6-55,6)	(>45)
Ureia (mg/dl)	86,0	(32-179)	91,0	(28,9-161,4)	(19-42)
Beta2-microglobulina (mg/l)	30,8	(3,4-40,9)	24,0	(4,4-52,8)	(0,70- 3,40)
Taxa de Filtração Glomerular (mL/min/1,73 m ²)	16,8	(2,8-123,9)	10,8	(3,8-101,21)	(>90)
KT/V (-)	1,4	(1,2-2,4)	X	X	(>1,2)
Hormônio da paratireoide- PTH (pg/ml)	134,4	(13,9-1229)	269,9	(26,9-2658,9)	(15-68,3)
Hormônio estimulante da tireoide- TSH (µIU/ml)	2,4	(0,7-19,7)	16,6	(0,2-884,2)	(0,35-4,94)
Transferrina (g/l)	1,7	(1,1-2,7)	1,8	(1,3-2,7)	(2,0- 3,6)
Saturação de transferrina (%)	29,2	(14,8-64,5)	33,6	(12,6-101,1)	(30-50)
Hemoglobina glicada (%)	6,9	(5,2-10,7)	5,8	(4,7-9,6)	(3,0 -6,0)
Globulina (g/l)	3,3	(2,1-4)	3,2	(2,3-6,9)	(2,0 -3,5)
Albumina (g/l)	4,1	(2,2-5)	3,9	(1,6-4,8)	(3,5 -5,0)
Cálcio (mg/dl)	9,4	(7,5-11,1)	9,0	(6,2-11,9)	(8,4 -10,2)
Fósforo (mg/dl)	4,2	(2,5-7,8)	4,0	(2,3-8,5)	(2,5- 4,5)
Potássio (mmol/L)	4,9	(3,2-6,4)	4,7	(3,8-7,0)	(3,5- 5,1)
Sódio (mmol/L)	140	(117-149)	142,0	(131,0- 412,0)	137-145
Glicemia (mg/dl)	90	(11-286)	88,5	(66-357)	(>100)
Hematócrito (%)	36,9	(26,3-50,3)	34,05	(21,8-47,9)	(40-57)
Hemoglobina (g/dl)	11,9	(8,6-16,8)	11,8	(7,2-17,02)	(14-18)

Descrição da avaliação audiológica

Apresentaram PANS na ATL, em pelo menos uma orelha, 28% (n=12) dos pacientes em M1 (grau leve: n=07, grau moderado: n=03, grau grave: n=02). Em M2, a PANS afetou 33% (n=14) dos pacientes (grau leve: n=02, grau moderado: n=08, grau grave: n=03, grau profundo: n=01).

Observou-se mudança na classificação da ATL em 24% (n=10) dos pacientes: dois pacientes com limiares dentro da normalidade passaram a apresentar PANS de grau moderado, cinco pacientes com PANS de grau leve passaram a apresentar PANS de grau moderado, dois pacientes com PANS de grau moderado passaram a apresentar PANS de grau grave e um paciente com PANS de grau moderado passou a apresentar PANS de grau profundo.

O teste de EOE-t foi realizado nos dois momentos em um total de 38 pacientes (um paciente não pôde realizar o teste em M1 e quatro, em M2). Dentre esses 38 pacientes, 34% (n=13) apresentaram em M1 resultado “ausente”, em pelo menos uma orelha, e, em M2, 45% (n=17). Observou-se, ainda em M2, que 10,6% dos pacientes (n=04) migraram, na classificação das EOE-t, do resultado “presente”, em M1, para “ausente”.

O PEATE foi realizado nos dois momentos em um total de 42 pacientes (um paciente não pôde realizar o teste em M1). Dentre estes, 21% (n=09) apresentaram resultado “alterado” em pelo menos uma orelha em M1: três casos devido à ausência de resposta com limiar auditivo suficiente para tal e seis casos devido ao aumento do intervalo I-V (por aumento de III-V).

Em M2, o índice de PEATE “alterado” em pelo menos uma orelha ocorreu em 26% (n=11) dos pacientes: três casos devido à ausência da onda I e presença das ondas III e V e oito casos por aumento do intervalo I-V (por aumento de I-III: n=05, por aumento de III-V: n=03).

Quanto à mudança na classificação do PEATE, dentre os 42 pacientes avaliados nos dois momentos, 16% (n=05) migraram da categoria “normal” em M1 para a categoria “alterado” em M2, 14% (n=06) permaneceram na categoria “alterada” em M2 (obtida em M1) e 7% (n=03) deixaram de tê-la.

Relações entre as variáveis desfechos e as de confusão

Mesmo não tendo sido encontrada relação entre variáveis de confusão e risco de mudança na classificação dos testes Audiometria Tonal Limiar (tabela 3), Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (tabela 4) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (tabela 5), os ajustes de modelos logísticos utilizados nas hipóteses testadas foram corrigidos pela idade e pelo estágio da DRC.

Tabela 3 - Relação entre risco de mudança na classificação da Audiometria Tonal Limiar e variáveis de confusão

Variáveis de confusão	β	ep	Wald	<i>p</i>	OR	IC (OR;95%)	
Raça	0,665	0,733	0,824	0,364	1,945	0,462	8,181
Gênero	1,343	0,734	3,350	0,067	3,83	0,909	16,13
Idade	0,069	0,038	3,276	0,070	1,071	0,994	1,154
Hipertensão	-0,377	0,928	0,165	0,684	0,686	0,111	4,230
Meses de hipertensão	0,001	0,004	0,033	0,855	1,001	0,994	1,008
Diabetes	0,604	0,724	0,695	0,404	1,829	0,442	7,557
Meses de diabetes	0,038	0,023	2,676	0,102	1,038	0,993	1,086
Estádio da DRC	0,505	0,393	1,647	0,199	1,657	0,766	3,583
Meses de DRC	0,005	0,004	1,385	0,239	1,005	0,997	1,013
Método tratamento para DRC	0,389	0,237	2,688	0,101	1,475	0,927	2,348
Meses de tratamento para DRC	-0,004	0,007	0,301	0,583	0,996	0,982	1,010

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, *p*= "*p*" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Tabela 4 - Relação entre risco de mudança na classificação das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e variáveis de confusão

Variáveis de confusão	β	ep	Wald	p	OR	IC(OR;95%)	
Raça	-0,46	1,047	0,19	0,660	0,631	0,08	4,914
Gênero	0,754	0,9	0,7	0,402	2,125	0,37	12,385
Idade	0,304	0,16	3,813	0,051	1,355	1	1,838
Hipertensão	-0,03	1,183	0	0,978	0,968	0,1	9,829
Meses de hipertensão	-0	0,01	0,09	0,765	0,998	0,99	1,009
Diabetes	0,693	0,95	0,53	0,465	2,000	0,31	12,840
Meses de diabetes	-0	0,01	0,03	0,869	0,998	0,97	1,024
Estádio da DRC	1,243	0,92	1,820	0,177	3,466	0,57	21,087
Meses de DRC	0	0,01	0,01	0,941	1,000	0,99	1,012
Método tratamento para DRC	0,312	0,32	0,98	0,323	1,366	0,74	2,540
Meses de tratamento para DRC	-0,01	0,01	0,93	0,334	0,988	0,96	1,013

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, p = "p" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Tabela 5 - Relação entre risco de mudança na classificação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e variáveis de confusão

Variáveis de confusão	β	ep	Wald	p	OR	IC(OR;95%)	
Raça	0,665	0,733	0,824	0,364	1,945	0,462	8,181
Gênero	0,387	0,642	0,364	0,546	1,473	0,418	5,183
Idade	0,019	0,029	0,431	0,512	1,019	0,963	1,078
Hipertensão	-0,377	0,928	0,165	0,684	0,686	0,111	4,230
Meses de hipertensão	0,002	0,004	0,454	0,500	1,002	0,995	1,010
Diabetes	0,604	0,724	0,695	0,404	1,829	0,442	7,557
Meses de diabetes	0,007	0,013	0,302	0,582	1,007	0,983	1,032
Estádio da DRC	0,233	0,347	0,451	0,502	1,263	0,639	2,495
Meses de DRC	0,005	0,004	1,179	0,278	1,005	0,996	1,013
Método tratamento para DRC	-0,087	0,23	0,144	0,704	0,916	0,584	1,438
Meses de tratamento para DRC	-0,002	0,007	0,082	0,774	0,998	0,984	1,012

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, p = "p" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Relações entre variáveis desfechos e marcadores sanguíneos no momento inicial (M1)

Não foi observada relação entre o risco de mudança na classificação da Audiometria Tonal Limiar (tabela 6) nem na das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (tabela 7) e os marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia no momento inicial (M1).

Tabela 6 - Relação entre o risco de mudança na classificação da Audiometria Tonal Limiar e os marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia no momento inicial (M1), corrigida pela idade e estágio da DRC

Marcadores sanguíneos em M1	β	ep	Wald	p	OR	IC (OR; 95%)	
Creatinina	0,181	0,109	2,742	0,090	1,198	0,967	1.484
Clearance de creatinina	-0,021	0,027	0,6	0,440	0,979	0,928	1.033
Clearance de ureia	-0,048	0,068	0,50	0,477	0,953	0,834	1,089
Ureia	0,004	0,012	0,12	0,733	1.004	0,981	1.028
Beta 2-microglobulina	0,091	0,06	2.293	0,130	1.095	0,974	1.232
Taxa de filtração glomerular	-0,072	0,075	0,91	0,340	0,931	0,803	1.078
KT/V	-1.722	2.104	0,67	0,413	0,179	0,003	11.041
Hormônio da paratireoide- PTH	0,002	0,001	3.316	0,069	1.002	1.000	1.005
Hormônio estimulante da tireoide- TSH	-0,1	0,204	0,24	0,623	0,905	0,606	1.350
Transferrina	-0,595	0,957	0,39	0,534	0,552	0,085	3.598
Saturação de transferrina	-0,005	0,029	0,03	0,871	0,995	0,94	1.054
Hemoglobina glicada	0,352	0,387	0,83	0,362	1.423	0,667	3.035
Globulina	0,871	0,884	0,97	0,324	2.389	0,423	13.502
Albumina	-0,608	0,592	1.057	0,304	0,544	0,171	1.736
Cálcio	-0,389	0,441	0,78	0,378	0,678	0,285	1.609
Fósforo	0,06	0,269	0,05	0,823	1.062	0,627	1.799
Potássio	0,246	0,54	0,21	0,649	1.279	0,443	3.688
Sódio	0,037	0,063	0,34	0,559	1.038	0,917	1.175
Glicemia	-0,008	0,008	0,9	0,342	0,992	0,977	1.008
Hematócrito	-0,089	0,072	1.542	0,214	0,915	0,795	1.053
Hemoglobina	-0,271	0,21	1.668	0,197	0,762	0,505	1.151

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, p= "p" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Tabela 7 - Relação entre o risco de mudança na classificação das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e os marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia no momento inicial (M1), corrigida pela idade e estágio da DRC

Marcadores sanguíneos em M1	β	ep	Wald	<i>p</i>	OR	IC (OR; 95%)	
Creatinina	0,029	0,143	0,04	0,840	1.029	0,777	1.363
Clearance de creatinina	-0,06	0,078	0,5	0,482	0,946	0,812	1.103
Clearance de ureia	-0,14	0,188	0,52	0,471	0,874	0,605	1.261
Ureia	0,043	0,023	3.703	0,054	1.044	0,999	1.092
Beta 2-microglobulina	-0,17	0,125	1.753	0,185	0,847	0,663	1.083
Taxa de filtração glomerular	-0,06	0,114	0,28	0,596	0,942	0,754	1.176
KT/V	2.302	2.588	0,79	0,374	9.996	0,063	1.593.581
Hormônio da paratireoide- PTH	-0	0,003	0,89	0,346	0,997	0,992	1.003
Hormônio estimulante da tireoide TSH	-6.952	4.083.244	0	0,999	0,001	0	.
Transferrina	0,802	1.231	0,42	0,515	2.229	0,2	24.867
Saturação de transferrina	-0,01	0,043	0,1	0,750	0,986	0,906	1.074
Hemoglobina glicada	-0,13	0,469	0,07	0,789	0,882	0,352	2.212
Globulina	-0,1	1.300	0,01	0,941	0,909	0,071	11.625
Albumina	1.458	1.074	1.844	0,174	4.299	0,524	35.274
Cálcio	-0,17	0,571	0,09	0,762	0,841	0,275	2.575
Fósforo	-0,42	0,571	0,53	0,465	0,659	0,215	2.018
Potássio	0,383	0,859	0,2	0,656	1.467	0,272	7.899
Sódio	0,089	0,111	0,65	0,422	1.093	0,88	1.358
Glicemia	0,009	0,011	0,65	0,422	1.009	0,988	1.030
Hematócrito	0,064	0,096	0,44	0,508	1.066	0,883	1.286
Hemoglobina	0,214	0,274	0,61	0,435	1.238	0,724	2.118

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, *p*= "*p*" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

A tabela 08 mostra que houve relação significativa não só entre o risco de mudança na classificação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e os níveis iniciais elevados de Beta 2-microglobulina, mas também entre esse risco e os níveis iniciais baixos de hematócrito e de hemoglobina.

Tabela 08 - Relação entre o risco de mudança na classificação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e os marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia no momento inicial (M1), corrigida pela idade e estágio da DRC

Marcadores sanguíneos em M1	β	S.E.	Wald	p	OR	IC (OR;95%)	
Creatinina	0,008	0,092	0,01	0,931	1.008	0,84	1.207
Clearance de creatinina	0,015	0,014	1.076	0,300	1.015	0,99	1.044
Clearance de ureia	0,033	0,034	0,96	0,327	1.034	0,97	1.106
Ureia	0,011	0,011	1.063	0,303	1.012	0,99	1.034
Beta 2-microglobulina	0,219	0,103	4.561	0,033*	1.245	1.018	1.522
Taxa de filtração glomerular	-0,028	0,05	0,31	0,579	0,973	0,88	1.073
KT/V	-8.210	10.079	0,66	0,415	0	0	103.307.162
Hormônio da paratireoide- PTH	0	0,001	0,03	0,859	1.000	1	1.002
Hormônio estimulante da tireoide- TSH	-0,139	0,194	0,51	0,474	0,87	0,59	1.274
Transferrina	0,533	0,904	0,35	0,555	1.704	0,29	10.017
Saturação de transferrina	-0,008	0,03	0,08	0,779	0,992	0,94	1.052
Hemoglobina glicada	0,661	0,448	2.177	0,140	1.937	0,81	4.664
Globulina	0,396	0,845	0,22	0,640	1.485	0,28	7.785
Albumina	0,338	0,616	0,3	0,583	1.402	0,42	4.690
Cálcio	0,291	0,434	0,45	0,502	1.338	0,57	3.129
Fósforo	-0,056	0,248	0,05	0,820	0,945	0,58	1.538
Potássio	0,426	0,516	0,681	0,409	1,531	0,557	4,206
Sódio	0,107	0,082	1.701	0,192	1.113	0,95	1.307
Glicemia	0	0,007	0	0,964	1.000	0,99	1.015
Hematócrito	-0,171	0,077	4.925	0,026*	0,843	0,73	0,98
Hemoglobina	-0,426	0,216	3.878	0,049*	0,653	0,43	0,998

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, p = "p" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Relações entre variáveis desfechos e variação (Δ) dos marcadores sanguíneos

Também não foram observadas relações entre o risco de mudança na classificação da ATL (tabela 9) nem na das EOE-t (tabela 10) e a variação dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia (tabela 9).

Tabela 9 - Relação entre o risco de mudança na classificação da Audiometria Tonal Limiar e a variação, entre os momentos inicial (M1) e final (M2), dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia

Varição dos marcadores sanguíneos	β	ep	Wald	p	OR	IC (OR;95%)	
Creatinina	0,01	0,165	0	0,959	1,00	0,73	1,39
Clearance de creatinina	0,02	0,025	0,38	0,538	1,01	0,97	1,06
Clearance de ureia	0,07	0,061	1,62	0,202	1,08	0,65	1,21
Ureia	0,02	0,013	1.746	0,186	1,01	0,99	1,04
Beta 2-microglobulina	0,09	0,086	1.044	0,307	1,09	0,92	1,29
Taxa de filtração glomerular	-0,03	0,038	0,48	0,488	0,97	0,9	1
KT/V	0,97	2.180	0,2	0,657	3	0,04	189
Hormônio da paratireoide- PTH	0,00	0,001	1.634	0,201	1,00	1,00	1,01
Hormônio estimulante da tireoide- TSH	-0,14	0,233	0,36	0,546	0,86	0,55	1
Transferrina	0,17	1.531	0,01	0,911	1	0,06	24
Saturação de transferrina	-0,06	0,039	2.112	0,146	0,94	0,88	1,02
Hemoglobina glicada	-0,07	0,761	0,01	0,927	0,93	0,21	4,14
Globulina	-0,33	0,619	0,29	0,591	0,71	0,21	2,41
Albumina	-0,67	0,728	0,84	0,358	0,51	0,12	2,13
Cálcio	-0,51	0,446	1.308	0,253	0,60	0,25	1,43
Fósforo	1146,00	0,626	3.353	0,067	3,14	0,92	10,72
Potássio	0,94	0,638	2.182	0,140	2,56	0,74	8,91
Sódio	-0,01	0,013	0,36	0,547	0,99	0,97	1,01
Glicemia	0,00	0,011	0,02	0,883	1,00	0,98	1,02
Hematócrito	-0,01	0,058	0,04	0,845	0,99	0,88	1,10
Hemoglobina	-0,02	0,163	0,01	0,910	0,98	0,71	1,35

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, p= "p" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

O risco de mudança na classificação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (tabela 11) da mesma forma não se relacionou com a variação dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia.

Tabela 10 - Relação entre o risco de mudança na classificação das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e a variação, entre os momentos inicial (M1) e final (M2), dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia, corrigida pela idade e estágio da DRC

Variação dos marcadores sanguíneos	β	ep	Wald	p	OR	IC (OR; 95%)	
Creatinina	0,1	0,2	0,1	0,702	1,089	0,7	1,685
Clearance de creatinina	0,0	0,0	0,0	0,918	1,004	0,93	1,084
Clearance de ureia	0,0	0,2	0,1	0,751	1,049	0,78	1,407
Ureia	0,0	0,0	1,1	0,300	0,979	0,94	1,02
Beta 2-microglobulina	0,2	0,2	1,2	0,276	1,183	0,87	1,602
Taxa de filtração glomerular	- 0,1	0,1	1,0	0,328	0,945	0,84	1,059
KT/V	- 2,3	4,9	0,2	0,637	0,099	0	1453,693
Hormônio da paratireoide- PTH	0,0	0,0	0,0	0,888	1	1	1,003
Hormônio estimulante da tireoide- TSH	-	-	-	-	-	-	-
Transferrina	- 2,7	2,5	1,1	0,288	0,07	0	9,511
Saturação de transferrina	0,1	0,1	1,0	0,307	1,104	0,91	1,336
Hemoglobina glicada	- 1,1	1,0	1,3	0,263	0,344	0,05	2,226
Globulina	- 0,5	1,2	0,2	0,663	0,592	0,06	6,275
Albumina	- 0,2	1,0	0,0	0,844	0,826	0,12	5,531
Cálcio	- 0,9	0,6	2,2	0,142	0,412	0,13	1,346
Fósforo	0,5	0,7	0,6	0,447	1,678	0,44	6,364
Potássio	- 0,1	0,8	0,0	0,876	0,884	0,19	4,205
Sódio	0,0	0,0	0,6	0,449	0,989	0,96	1,018
Glicemia	0,0	0,0	0,3	0,594	1,009	0,98	1,045
Hematócrito	- 0,1	0,1	0,4	0,545	0,951	0,81	1,118
Hemoglobina	- 0,1	0,2	0,1	0,762	0,936	0,61	1,433

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, p= "p" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Tabela 11 - Relação entre o risco de mudança na classificação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e a variação, entre os momentos inicial (M1) e final (M2), dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia, corrigida pela idade e estágio da DRC

Marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia	β	ep	Wald	<i>p</i>	OR	IC (OR; 95%)	
Creatinina	0,1	0,2	0,1	0,706	1,07	0,76	1,52
Clearance de creatinina	0,0	0,0	0,0	0,897	1,00	0,95	1,06
Clearance de ureia	0,0	0,0	0,2	0,695	1,02	0,93	1,11
Ureia	0,0	0,0	0,9	0,331	1,01	0,99	1,04
Beta 2-microglobulina	0,0	0,1	0,1	0,724	1,03	0,86	1,24
Taxa de filtração glomerular	0,0	0,1	0,3	0,587	0,97	0,87	1,08
KT/V	1,8	3,4	0,3	0,589	6,35	0,01	5150,50
Hormônio da paratireoide- PTH	0,0	0,0	0,1	0,814	1,00	1,00	1,00
Hormônio estimulante da tireoide- TSH	-4,6	483,1	0,0	0,992	0,01	0,00	.
Transferrina	-3,7	2,5	2,3	0,131	0,02	0,00	3,04
Saturação de transferrina	0,0	0,0	0,1	0,758	0,99	0,92	1,06
Hemoglobina glicada	-0,6	0,8	0,7	0,403	0,53	0,12	2,36
Globulina	-0,5	1,0	0,3	0,571	0,58	0,09	3,77
Albumina	0,4	0,9	0,2	0,685	1,42	0,26	7,77
Cálcio	-0,2	0,5	0,2	0,682	0,82	0,31	2,17
Fósforo	0,3	0,4	0,5	0,498	1,34	0,57	3,13
Potássio	0,1	0,6	0,0	0,901	1,08	0,31	3,82
Sódio	0,0	0,0	0,1	0,779	1,00	0,96	1,03
Glicemia	0,0	0,0	1,7	0,197	0,98	0,96	1,01
Hematócrito	0,0	0,1	0,1	0,742	0,98	0,85	1,12
Hemoglobina	0,0	0,2	0,0	0,955	1,01	0,68	1,51

β = coeficiente de relação, ep=erro padrão estimado a β , Wald=estatística de teste do efeito de cada variável sobre o desfecho, *p*= "*p*" valor, OR= odds ratio e IC= intervalo de confiança de 95% do OR

Relações entre variáveis desfechos e progressão no estágio da DRC

Não foram observadas relações tanto entre a mudança na classificação da ATL, como na das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e também na do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e progressão do estágio da DRC (tabela 12).

Tabela 12 - Relação entre a mudança na classificação da Audiometria Tonal Limiar, na das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e na do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e a progressão no estágio da doença renal crônica (DRC)

Mudança na classificação nos testes (sim)	Progressão no estágio da DRC		<i>p</i>
	Não	Sim	
Audiometria Tonal Limiar	07/30 (23,3%)	03/10 (30%)	0,689
Emissões Otoacústicas Evocadas transientes	03/29 (10,3%)	01/ 09 (11,1%)	0,652
Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico	04/32 (12,5%)	01/10 (10%)	1,000

7. DISCUSSÃO

Nosso estudo clínico prospectivo teve como objetivo verificar relações entre aspectos da doença renal crônica e PANS.

São descritas semelhanças no mecanismo fisiológico entre a estria vascular da cóclea e os glomérulos renais, relacionado, respectivamente, ao transporte ativo de fluido e de eletrólitos^{9, 10}, assim como na antigenicidade, ou seja, na capacidade de estimular a formação de anticorpos^{11,12}.

A literatura mostra, no entanto, que indivíduos com DRC e PANS possuem inúmeras variáveis que podem confundir a interpretação dos achados auditivos, como idade avançada⁴⁰, síndrome de Alport⁵⁵, ingestão de antibióticos ototóxicos^{56, 57}, hipertensão arterial associada ou não ao diabetes⁹, estágio da DRC¹⁵, métodos de tratamento para a DRC²¹, além de alterações inflamatórias da orelha média.

Portanto, ao adotarmos critérios na seleção da amostra que minimizassem o efeito dessas e outras variáveis, alheias à DRC, sobre as hipóteses estudadas, observamos uma redução drástica no número de participantes das análises (de 388 para 43 pacientes) em nosso estudo.

Devido às observações dos pacientes em dois momentos (inicial e dois anos após), onze indivíduos submetidos a transplante renal, durante a execução do estudo, foram também excluídos. Após o transplante, esses pacientes apresentam melhor função renal e menos toxicidade circulando no sangue, em decorrência da implantação de um rim saudável²⁰, condição clínica esta diferente o bastante para não os comparamos com indivíduos não transplantados. Ademais, os transplantados ingerem drogas imunossupressoras pré e pós-transplante^{19, 58}, que, ao longo do tempo^{58,59}, podem contribuir para um comprometimento auditivo.

A hipertensão e a diabetes não foram critérios de exclusão, mas sim consideradas na análise dos achados deste estudo por serem as mais frequentes causas de DRC no Brasil⁶⁰ e fatores de risco elevado para o desenvolvimento de DRC¹ e de PANS².

Estádios avançados de DRC foram frequentes em nosso estudo, mesmo entre os que se submetiam a tratamento conservador. Em nossa amostra, a escolha pelo método de tratamento conservador foi, geralmente, a opção preferencial da equipe médica, até que não fosse mais suficiente para manter uma filtração renal aceitável e o paciente clinicamente bem. Daí em diante, a diálise (terapia renal substitutiva) passou a ser considerada, podendo ser de dois tipos: hemodiálise e diálise peritoneal². É importante considerar que a diálise implica altos custos, social e financeiro, com substancial impacto nas instituições, o que muitas vezes ocasiona um tempo de espera até que o paciente entre em um programa dialítico⁶¹.

A escolha de três testes — Audiometria Tonal Limiar, Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico —, ao nosso ver, possibilita uma melhor avaliação auditiva, embora a maioria dos trabalhos tenha utilizado apenas um ou dois testes².

A escolha de dois anos do tempo de seguimento desses pacientes justificou-se por maximizar a possibilidade de observação da mudança auditiva e da do estágio da DRC, já que estudos anteriores nessa população com seguimento de um ano não mostraram mudanças significativas na audição^{19, 20}.

Nossa avaliação auditiva através da Audiometria Tonal Limiar mostrou uma prevalência inicial de PANS em 28% dos pacientes e em 33%, dois anos após, sendo que dois pacientes sem PANS, em M1, passaram a apresentar essa perda em M2. Além disso, observamos a PANS agravou-se durante o estudo. Inicialmente, o grau leve (59%) foi o predominante e, após dois anos, o grau moderado (57%) passou a ser mais frequente, totalizando uma mudança na classificação da Audiometria em 24% dos pacientes estudados.

Dados semelhantes foram observados com os testes de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico.

Nas Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes, o índice de “ausência” também foi maior em M2, mesmo entre pacientes com Audiometria normal, mostrando, assim, que esse teste pode revelar comprometimento na

funcionalidade das células ciliadas externas, mesmo antes de os pacientes apresentarem queixas auditivas⁶².

Quanto ao Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico, observamos nos dois momentos do estudo, um aumento do intervalo interpico I-III, sugerindo um problema de condução neural periférica, ou ainda, em alguns pacientes, aumento do intervalo interpico III-V, evidenciando um comprometimento de tronco encefálico. A ausência de resposta dos PEATEs, mesmo com limiar auditivo para a realização do exame, revela um comprometimento compatível com a desordem do espectro da neuropatia auditiva^{2,4}.

Para alguns autores, alterações no PEATE logo após a sessão de hemodiálise podem ocorrer, apontando evidências de uma possível lesão auditiva reversível². Nós avaliamos nossos pacientes tratados com hemodiálise em dias alternativos às sessões, devido ao mal estar, cansaço e stress frequentemente relatados por eles pré e pós- sessão de hemodiálise. Ainda assim, três pacientes com alterações no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico, em M1, deixaram de tê-las em M2; não foi possível, todavia, identificar quais variáveis por nós estudadas se associaram a essa melhora do PEATE.

Observação interessante e pouco relatada na literatura foi a relação do maior risco de mudança na classificação da ATL em pacientes com níveis iniciais elevados de hormônio da paratireóide (PTH), bastante elevados nos dois momentos do estudo. Erkok et al⁴⁶ relataram uma forte relação inversa entre o níveis elevados de PTH e a redução da medida densitométrica da cápsula ótica, levando a uma remodelação óssea, sendo esta para, outros autores, a razão da PANS⁶³.

Uma relação mais comum na literatura, mas controversa, é a de alterações auditivas com ureia^{30-33, 35, 37, 40,43}. Nós constatamos relação positiva do risco de mudança de classificação nas EOE-t com níveis iniciais elevados de ureia ($p=0,05$), molécula esta relacionada tanto com possíveis alterações cocleares^{20, 22, 23, 46} quanto retrococleares^{29, 31, 32, 38, 43}.

Não há informações consistentes quanto à relação entre alterações auditivas e Beta2-microglobulina, uma proteína de médio peso molecular⁶⁴, cujos

níveis iniciais em nossos pacientes estavam bastante elevados e se associaram com maior risco de mudança, na classificação do PEATE.

Para alguns autores⁶³, a deposição de Beta2-microglobulina nos tecidos, denominada amiloidose, pode ocasionar neuropatia periférica mista, ou seja, com envolvimento de diferentes tamanhos de fibras nervosas. Para outros, essa mesma deposição interfere na filtração glomerular⁶³ e inibição do gradiente osmótico das células ciliadas da cóclea e na despolarização/repolarização nervosa^{27, 44}.

O risco de mudança na classificação do PEATE também se associou a níveis iniciais baixos de hematócrito e hemoglobina, indicando que a anemia pode contribuir para alterações no nervo auditivo^{65, 66}. Sabe-se que os rins também exercem uma função endócrina, como a produção da eritropoetina, responsável pela produção da hemoglobina, e uma alteração na produção desse hormônio, propiciada pela DRC, pode gerar quadros de anemia^{65, 66}.

Vários trabalhos citam a relação entre perda auditiva e anemia⁶⁷⁻⁶⁹. Quadros de anemia normocítica, mais comuns na DRC, após administração de eritropoetina em pacientes sob hemodiálise, mostraram melhores limiares auditivos, sugerindo uma relação protetora sobre o sistema auditivo⁷⁰.

A eritropoetina é um fator de crescimento hematopoiético produzido principalmente pelo córtex renal, que estimula a proliferação e diferenciação das células eritróides na medula óssea. Pacientes com DRC gradualmente passam a produzir quantidades inadequadas desse hormônio para manter a concentração ideal de hemoglobina, resultando em anemia^{71, 72}.

A principal causa de resposta inadequada à eritropoetina em pacientes com DRC seria a deficiência de ferro, a saturação reduzida de transferrina e níveis reduzidos de ferritina sérica. Em pacientes com DRC em hemodiálise, o ideal é manter os níveis de hemoglobina acima de 11 g/ dL.^{73,74}. Apesar da mediana do nível de hemoglobina de nossos pacientes estarem próximos do desejado, uma relação entre a anemia e o risco de mudança na classificação do PEATE foi encontrada.

A maioria dos trabalhos realizou apenas uma avaliação, diminuindo, assim, as possibilidades de observar a relação entre a “piora” da DRC e da PANS. Vinte e cinco por cento dos pacientes (n=10) apresentaram “piora” do estágio da DRC, mas não da audição; dessa forma, a ausência de relação estatisticamente significativa pode dever-se ao pequeno tamanho amostral ou a algum confundidor não controlado.

8. CONCLUSÕES

As alterações auditivas encontradas nos testes Audiometria Tonal Limiar, Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico foram ainda mais frequentes após dois anos de seguimento.

Os marcadores sanguíneos avaliados no momento inicial não se associaram a maior comprometimento na Audiometria nem nas Emissões Otoacústicas. No entanto, a Beta2-microglobulina e a anemia se relacionaram a maior risco de alterações no Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico.

As variações entre os dois momentos do estudo dos marcadores sanguíneos de toxicidade urêmica e de anemia, em si ou associados à progressão do estágio da doença renal crônica, não se relacionaram à perda auditiva neurosensorial em dois anos de seguimento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romão Junior. Doença renal crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. JE. J Bras Nefrol. 2004; 26 (3): 1-3.
2. Thodi C, Thodi E, Danielides V, Pasadakis P, Vargemezis V. Hearing in renal failure. Nephron Dial Transplant. 2006; 21: 3023-30.
3. Bergstrom L, Thompson P. Hearing loss in pediatric renal patients. Int J Pediatr Otol 1983; 5: 227–234.
4. Warady BA, Reed L, Murphy G et al. Aminoglycoside ototoxicity in pediatric patients receiving long-term peritoneal dialysis. Pediatric Nephrol 1993; 7: 178–181.
5. Mancini M, Dello Strologo L, Bianchi P, Tiera L, Rizonni G. Sensorineural hearing loss in patients reaching chronic renal failure in childhood. Pediatr Nephrol 1996; 10: 38-40.
6. Nikolopoulos TP, Kandiloros DC, Segas SV et al. Auditory function in young patients with chronic renal failure. Clin Otolaryngol 1997; 22: 222-5.
7. Samir M, Riad H, Mahgoub M, Awad Z, Kamal N. Transient otoacoustic emissions in children with chronic renal failure. Clin Otolaryngol 1998; 23: 87–90.
8. Stavroulaki P, Nikolopoulos TP, Psarommatis I, Apostolopoulos N. Hearing evaluation with distortion-product otoacoustic emissions in young patients undergoing hemodialysis. Clin Otolaryngol 2001; 26: 235–242.
9. Gatland D, Tucker B, Chilstrey S, Keene M, Baker L. Hearing loss in chronic renal failure-hearing threshold changes following haemodialysis. J R Soc Med. 1991; 84: 587-9.
10. Arnold W. Inner ear and renal diseases. Ann Oto Rhino Lary 1984 (112):119-124.
11. Quick CA, Fish A, Brown C. The relationship between cochlea and kidney. Laryngoscope 1973; 83: 1469–1482.
12. Arnold W. Experimental studies in the pathogenesis of inner ear disturbances in renal diseases. Archives of Otorhinolaryngology 1975; 211: 217.
13. Yassin A, Badry A, Fatthi A. The relationship between electrolyte balance and cochlear disturbances in cases of renal failure. J Laryngol Otol 1970; 84: 429–435.

14. Antonelli A, Bonfioli F, Garrubba V, Ghisellini M, Lamoretti MP, Nicolai P, et al. Audiological findings in elderly patients with chronic renal failure. *Acta Otolaryngol.* 1991; 476 (suppl): 54-68.
15. Vilayur E, Gopinath B, Harris DC, Burlutsky G, McMahon CM, Mitchell P. The Association between Reduced GFR and Hearing Loss: A Cross-sectional Population-Based Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010; 56 (4): 661-9.
16. Lin C, Hsu HT, Lin YS, Weng SF. Increased risk of getting sudden sensorineural hearing loss in patients with chronic kidney disease: A population-based cohort study. *The Laryngoscope* 2013; 123: 767–773. doi: 10.1002/lary.23669
17. Karim MR, Balsam L, Rubinstein S. Permanent hearing loss with iopamidol following aortic angiography in a hemodialysis patient: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:712-716.
18. Naderpour M, Mortazavi F, Jabbari- Moghaddam Y, Sharifi- Moghaddam MH. Auditory brain stem response and otoacoustic emission results in children with end-stage renal disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2011; 75:704-7.
19. Zeigelboim B, Mangaberia-Albernaz P, Fukuda Y. High Frequency Audiometry and Chronic Renal Failure. *Acta Otolaryngol* 2001, 121:245-8.
20. Bains KS, Chopra H, Sandhu JS, Aulakh BS. Cochlear function in chronic kidney disease and renal transplantation: A longitudinal study Transplantation proceedings. 2007; 39 (5); 1465-8.
21. Suman P, Martin LC, Silva DPC, Montovani. Could the type of treatment for chronic kidney disease affect the auditory system? *Braz J Otolaryngol.* 2014. In press.
22. Charachon R, Moreno-Ribes V, Cordonnier D. Deafness due to renal failure. Clinicopathological study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1978; 95: 179–203.
23. Brookes GB. Vitamin D deficiency and deafness: 1984 update. *Am J Otol* 1985, 6: 102-7.
24. Risvi SS, Holmes RA. Hearing loss from hemodialysis. *Arch Otolaryngol* 1980; 106:751-756.
25. Jorgenson MG. Changes in aging in the inner ear and the inner ear in diabetes mellitus. Histologic studies. *Acta Otolaryngol* 1963; 188 [Suppl]: 125–128.
26. Bergstrom L, Thompson P, Sando I, Wood R. Renal disease. Its pathology, treatment, and effects on the ear. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 567–572.

27. Alder D, Fiehn W, Ritz E. Inhibition of Na⁺, K⁺- stimulated ATPase in the cochlea of the guinea pig. A potential cause of disturbed inner ear functions in the terminal renal failure. *Acta Otolaryngol* 1980; 90: 55-60.
28. Albertazzi A, Cappelli P, Di Marco T, Maccarone M, Di Paolo B. The natural history of uremic neuropathy. *Contrib Nephrol* 1988; 65: 130–137.
29. Di Paolo B, Di Marco T, Cappelli P et al. Electrophysiological aspects of nervous conduction in uremia. *Clin Nephrol* 1988; 29:253–260.
30. Henrich W, Thompson P, Bergstrom L, Lum GM. Effect of dialysis on hearing acuity. *Nephron*. 1977; 18: 348-51.
31. Rossini M, Stefano D, Febbo A, Paolo D, Bascini M. Brainstem auditory responses (BAERs) in patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 57: 507-14.
32. Komsuoglu SS, Mehta R, Jones LA, Harding GF. Brainstem auditory potentials in chronic renal failure and maintenance hemodialysis. *Neurology*. 1985; 35: 419-23.
33. Pratt H, Brodsky G, Golsher M, Ben-David Y, Harari R, Podoshin L, et al. Auditory Brain-Stem Evoked Potentials Undergoing Dialysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986; 63:18-24.
34. Garrigues HP, Clemente JM. Insuficiencia Renal Cronica y sistema auditivo. *Ann Otorrinolaringol Ibero-Am*. 1987; 14: 635-44.
35. Gafter U, Shvili Y, Levi J, Talmi Y, Zohar Y. Brainstem Auditory Evoked Responses in Chronic Renal Failure and the Effect of Hemodialysis. *Nephron*. 1989; 53: 2-5.
36. Pagani C, Bazzi C, Arrigo C, Venturini C, D'Amico G. Evoked Potentials (VEPs and BAEPs) in large cohort of short- and long-term haemodialyzed patients. *Nephrol Dial Transpl*. 1993; 8: 1124-8.
37. Bazzi C, Venturini CT, Pagani C, Arrigo G, D'Amico G. Hearing loss in short-and long-term haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10:1865-8.
38. Baldini S, Radicioni R, Melappioni M, Baldassari M, Panichi N, Pelliccioni G, et al. Utilità dello studio elettrofisiologico mediante Blink reflex e potenziali evocati Del tronco encefalico (BAEPS), per la valutazione dell'evoluzione della polineuropatia uremica. *Minerva Urol Nefrol* 1995; 47:13-7.
39. Nikolopoulos TP, Kandiloros DC, Segas SV, Nomicos PN, Ferekidis EA, Michelis KE et al. Auditory function in young patients with chronic renal failure. *Clin Otolaryngol* 1997; 22:222-5.
40. Agarwal MK. A Study of Otorhinolaryngological Manifestations in Patients of Chronic Renal Failure. *IJO &HNS* 1997; 49 (4): 316-20.

- 41.Samir M, Riad H, Mahgoub M, Awad Z, Kamal N. Transient otoacoustic emissions in children with chronic renal failure. Clin Otolaryngol 1998; 23:87-90.
- 42.Sobh MA, El Koussi MMH, Bakr MS. Value of Otoacoustic Emission in Monitoring Hearing Acuity in Chronic Renal Failure Patients Saudi J Kidney Dis Transpl. 1999; 10(2):144-7.
- 43.Niedzielska G, Katska E, Sikora P, Szajner-Milart I. ABR differences before and after dialyses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999; 48(1):27-9.
- 44.Ejma M, Symánska G, Podemski R, Klinger M, Piechocki D, Weyde W. Analysis of bioelectrical cerebral function based on visual and brain stem auditory evoked potentials in patients with chronic renal failure. Med Sci Monit, 1999; 5(2): 318-23.
- 45.Jakić M, Mihaljević D, Zibar L, Jakić M, Kotromanović Z, Roguljić H. Sensorineural hearing loss in hemodialysis patients. Coll Antropol. 2010 Mar; 34 Suppl 1:165-71.
- 46.Erkoç MF, Bulut S, İmamoğlu H, Gümüş C, Kayataş M. CT Assessment of Bone Remodeling in the Otic Capsule in Chronic Renal Failure: Association With Hearing Loss. American Journal of Roentgenology 2013; 200:2, 396-9.
- 47.Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130:461-70.
- 48.World Hearing Organization [homepage on the Internet] Grades of hearing impairment. Geneve: WHO; 2004 [cited 2013, june 7].Available from: <http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en>
- 49.Feniman MR. Emissões otoacústicas evocadas por "click" em indivíduos com audição normal [tese]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 1993.
- 50.Hood L. The normal auditory brainstem response. In: Clinical applications of the auditory brainstem response. San Diego: Singular; 1998: 126-44.
- 51.American Speech-Hearing Association. Short Latency Auditory Evoked Potentials. Audiologic Evaluation Working Group on Auditory Evoked Potential Measurements. 1987. <http://www.asha.org/policy/RP1987-00024.htm>DOI: 10.1044/policy.RP1987-00024.

52. Selters, W. A., & Brackmann, D. E. Acoustic tumor detection with brain stem electric response audiometry. *Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1977; 103: 181-7 input Katz J. Audiometria de Tronco Encefálico (ABR): Neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. In: *Tratado de Audiologia Clínica*. 4ed. São Paulo: Manole; 1999. p.349-71.
53. Selters WA, Brackmann DE. Brainstem electric response audiometry in acoustic tumor detection. In: House WF, Luetje CM, editors. *Acoustic tumors*. Vol I. Diagnosis. Baltimore: University Park Pr, 1979:225-35 input
54. Katz J. Audiometria de Tronco Encefálico (ABR): Neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. In: *Tratado de Audiologia Clínica*. 4ed. São Paulo: Manole; 1999. p.349-71.
55. Alport AC, Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *BMJ*. 1927; 1:504-6.
56. Shine NP, Coates H. Systemic ototoxicity: a review. *East Afr Med J*. 2005; 82(10): 536-9.
57. Matni AM, Werner MGF, Gordan PA, Delfino VDA, Viana ACA, Mocelin AJ. Avaliação audiológica de pacientes em programa de hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial continua submetidos ao uso de antibióticos. *J Bras Nefrol*. 1994; 16:215-8.
58. Mitschke H, Schmidt P, Kopsa H, Zazgornik J. Reversible uremic deafness after successful renal transplantation. *N Engl J Med*. 1975, 15; 292(20):1062-3.
59. Mitschke H, Schmit P, Zazgornik J, Kopsa H, Pils P. Effect of renal transplantation on uremic deafness: a long term study. 1977, 16 (6): 530-4.
60. Sociedade Brasileira de Nefrologia [homepage on the Internet]. Censo de Diálise SBN. Cidade: SBN; 2012 [cited 2013, June 7]. Available from: <<http://www.sbn.org.br/pdf/publico2012.pdf>>
61. Da Silva LAM, Mezzomo NF, Arantes LC, Rempel W, Argenta LC, Cauduro RL et al. Sobrevida em hemodiálise crônica: estudo de uma coorte de 1.009 pacientes em 25 anos. *J Bras Nefrol* 2009;31(2):190-7.
62. Vinck BM, Cauwenberge PBV, Leroy L, Corthals P. Sensitivity of Transient Evoked and Distortion Product Otoacoustic Emissions to the Direct Effects of Noise on the Human Cochlea. *Int J of Audiology*; 1999 (38): 44-52.
63. Vieira WP, Gomes KWP, Frota NB, Andrade JECB, Vieira RMRA, Moura FEA, Vieira FJF. Manifestações Musculoesqueléticas em Pacientes Submetidos à Hemodiálise. *Rev Bras Reumatol*; 2005, (45): 357-64.
64. Hörl WH. Hemodialyses membranes: interleukins, biocompatibility and middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (1):62-71.

65. Davies A, Blakeley AGH, Kidd C. Funções gerais do rim. In: Fisiologia humana. Porto Alegre: Artmed; 2002. p.715-22.
66. Ribeiro-Alves MA, Gordan PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. Bras Nefrol 2007; 29 (4): 4-6.
67. Ogawa K, Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorial hearing loss. Acta Otolaryngol Supply 1994; 514: 85-8.
68. Whitehead R, MacDonald C. Spontaneous labyrinthine hemorrhage in sickle cell disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19(8):1437-40.
69. Sardo I, Tetsuya E. Inner ear hemorrhage and endolymphatic hydrops in a leukemic patient with sudden hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 86 (4): 518-24.
70. Shaheen FA, Mansuri NA, al-Shaikh AM, Sheikh IA, Huraib SO, al-Khader AA, et al. Reversible uremic deafness: is it correlated with the degree of anemia?. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 106(5): 391-3.
71. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. Blood Reviews 2010; 24 (1): 39-47.
72. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363(12): 1146-55.
73. Macginley RJ, Walker RG. International treatment guidelines for anaemia in chronic kidney disease - what has changed? Med J Aust 2013; 199 (2): 84-85.
74. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2008; 74(10): 1237-40.

APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr (a) está sendo convidado a participar da pesquisa **“Relação entre toxicidade urêmica, anemia e perda auditiva neurossensorial em indivíduos com doença renal crônica - um estudo prospectivo”**, que quer estudar como está a audição de pessoas com problemas nos rins e se esses resultados estão associados com informações do seu sangue. Você fará 04 testes no começo da pesquisa e depois de dois anos. O teste 1 verifica se há algum catarro impedindo som de ser conduzido dentro da sua orelha: será colocada uma borracha somente na entrada do seu ouvido, você sentirá uma pressão e não precisará responder. O teste 2 mede a mínima quantidade de som que você é capaz de ouvir: será colocado na sua cabeça um fone e você deverá apertar um botão quando ouvir. O teste 3 avalia a parte mais interna da sua orelha: será colocada uma borracha na entrada da sua orelha, você ouvirá um som, mas não precisará responder e por último, o teste 4 verá o caminho que o som está fazendo até chegar ao seu cérebro. Serão colados 04 adesivos na sua cabeça: 02 na testa e os outros 02 atrás de cada uma das suas orelhas. Ligados em cada adesivo, estarão 04 fios, que não dão choque, não machucam e não lesam a sua saúde, apenas registram o caminho do som da entrada da sua orelha até dentro da sua cabeça. Nenhum dos exames causa dor, desconforto, nem qualquer tipo de risco para a sua saúde. Você também não pagará para realizá-los. O exame será agendado no dia em que você virá coletar seu sangue para exames de rotina e seus resultados serão anotados. Também serão necessárias algumas informações do seu prontuário: como há quanto ao tempo você apresenta problemas nos rins, qual a causa do problema e até mesmo resultados de alguns exames de sangue que você já fez.

Você receberá o resultado de todos os exames que forem realizados, assim como todas suas dúvidas serão esclarecidas. Você terá a vantagem de receber os encaminhamentos e atendimentos necessários, caso seja verificada alguma alteração na sua audição. Não há desvantagens em participar do estudo.

Ao fim pesquisa, haverá publicação do trabalho em revista da área da saúde, entretanto, em momento algum, haverá identificação do seu nome e caso você não aceite participar ou interrompa a sua participação neste trabalho, esta decisão será respeitada e não haverá prejuízo em qualquer outro tratamento que você possa fazer na instituição.

*Fica claro que posso a qualquer momento retirar meu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 29º do Código de Ética do Fonoaudiólogo).*

Sr(a) _____, portador (a) do RG _____, após leitura minuciosa, devidamente explicada em seus mínimos detalhes, pelos profissionais e ciente dos serviços e procedimentos a serem realizados, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** para participar da pesquisa.

Botucatu, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do paciente

Priscila Suman

Caso você queira esclarecer qualquer dúvida, poderá entrar em contato com a responsável pela pesquisa, Priscila Suman, pelo endereço: rua Guido Zanotto, 554. Telefone: (14) 38151943 ou com o orientador da pesquisa, Prof. Dr. Jair Montovani, pelo endereço: João Thomas de Almeida, 120. Telefone 97751978, ou caso queiram apresentar alguma reclamação favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da UNESP, pelo telefone: 3811-6143. Este documento, após aprovação do CEP será elaborado em 02 vias, sendo entregue uma para o Sr (a) e uma via ficará com o pesquisador.