

1 INTRODUÇÃO

A associação entre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sinais e sintomas otoneurológicos (perda de audição, zumbido e tontura) tem se tornado objeto de estudos nacionais e internacionais (CAMPANINI *et al.*, 2005; CECCARELLI *et al.*, 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 1992; GRIMALDI *et al.*, 1993).

Segundo membros da *American Speech-Language Association* (ASHA) e da *International Association of Physicians in AIDS Care* (IAPAC), 75% dos adultos com infecção por HIV queixam-se de algum tipo de disfunção auditiva durante a evolução da doença (ZUNINGA, 1999).

As causas das alterações otoneurológicas vêm sendo associadas às infecções oportunistas, às drogas ototóxicas e à ação do próprio vírus no sistema cocleovestibular (CAMPANINI *et al.*, 2005; CECARELLI *et al.*, 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 1992; GRIMALDI *et al.*, 1993). Antes do uso da terapia anti-retroviral, algumas dessas manifestações, como sarcoma de Kaposi; otite aguda e serosa, eram consideradas como fator prognóstico da evolução da infecção por HIV e, por isso, apresentavam grande relevância clínica (GONÇALVES, 1995). Essas manifestações eram também descritas precocemente no curso da infecção pelo HIV (BOHADANA *et al.*, 1998; TIMON; WALSH, 1989).

Com o tratamento da infecção pelo HIV, dúvidas surgiram sobre a ação tóxica dos medicamentos anti-retrovirais na orelha interna. A ototoxicidade dessas drogas vem sendo descrita por vários autores com frequência variando de 1% a 29% (CAMPANINI *et al.*, 2005; CASTRO *et al.*, 2000; FANTRY; STAECKER, 2002; MARRA *et al.*, 1997; SIMDON *et al.*, 2001; VOGESER *et al.*, 1998). Nenhum destes, porém, estudou essa possível associação de forma controlada. Dessa forma, o conhecimento das alterações otoneurológicas que podem estar associadas ao tratamento anti-retroviral torna-se relevante por permitir melhor adequação do esquema terapêutico ao se conhecer os efeitos colaterais associados a este.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Desde que foi descrita pela primeira vez em 1981, a infecção pelo HIV disseminou-se e assumiu o porte de pandemia (ROUQUAYROL *et al.*, 2003). No Brasil, desde 1980 até junho de 2005 já foram notificados cerca de 371 mil novos casos da doença, sendo a atual prevalência por sexo de dois homens para uma mulher (2:1) (BRASIL, 2005). Estima-se que haja 600 mil pessoas vivendo com HIV ou com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) no país (BRASIL, 2005).

Em relação às manifestações otoneurológicas na infecção pelo HIV, O acometimento otológico varia conforme a fase da infecção, mostrando-se menor nas fases iniciais e maior nas fases mais avançadas (RAREY, 1990).

CHANDRASEKHAR *et al.* (2000) em estudo descritivo, avaliaram queixas otológicas em 50 pacientes de ambos os sexos das categorias em diferentes fases da infecção pelo HIV. As queixas relatadas foram: plenitude auricular (34%), vertigem (32%), hipoacusia (29%), zumbido (26%), otalgia (23%) e otorréia (5%). Os pacientes em fases mais avançadas da doença apresentaram piores limiares auditivos do que os pacientes assintomáticos.

Embora com pequena casuística brasileira (20 pacientes infectados pelo HIV assintomáticos sendo que 11 usavam anti-retrovirais em monoterapia), CECCARELLI *et al.* (1997) observaram queixas otológicas em 55% da amostra avaliada. Alterações auditivas (perda auditiva neurosensorial e mista) estiveram presentes em 68% dos pacientes avaliados e alterações no teste vestibular em 20% (CECCARELLI *et al.*, 1997). Os investigadores não correlacionaram uso de anti-retrovirais com os achados otológicos.

Revisões de prontuários de 26 pacientes em fase definidora de AIDS, sem uso de anti-retrovirais, demonstraram que esses pacientes apresentaram perda auditiva (62%), otalgia (50%), otorréia (31%), vertigem (15%) e zumbido (15%) após hospitalização por infecção oportunista por vários agentes (KOHAN *et al.*, 1988).

Outro estudo realizado por revisão de 3646 prontuários apresentou prevalência de 0,8% de perda auditiva mista, condutiva e neurosensorial. Segundo os autores, que não definiram se os pacientes estavam ou não utilizando anti-retrovirais, tal valor representa uma prevalência mínima de alterações audiológicas

nesses pacientes, provavelmente pela não-notificação das queixas e alterações auditivas nos prontuários médicos (McNAGHTEN *et al.*, 2001).

Estudo retrospectivo, cujo objetivo foi comparar os efeitos da monoterapia e da HAART em 470 pacientes (220 pacientes em uso de anti-retrovirais e 250 em monoterapia) demonstrou prevalência de 1% de perda auditiva neurossensorial somente no grupo em uso de anti-retrovirais (CAMPANINI *et al.*, 2005).

Estudo descritivo de avaliações otorrinolaringológicas de 106 pacientes brasileiros infectados pelo HIV revelou prevalência de 6,6% de alterações otológicas nesses pacientes. Os autores não relatam se esses estavam ou não em uso de anti-retrovirais (MIZIARA; VALENTINI, 1999).

2.2 Anatomia do sistema auditivo e vestibular

2.2.1 Sistema Auditivo

A orelha externa compõe-se do pavilhão auditivo, do conduto auditivo externo e da face externa da membrana timpânica, conforme figura 1 (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

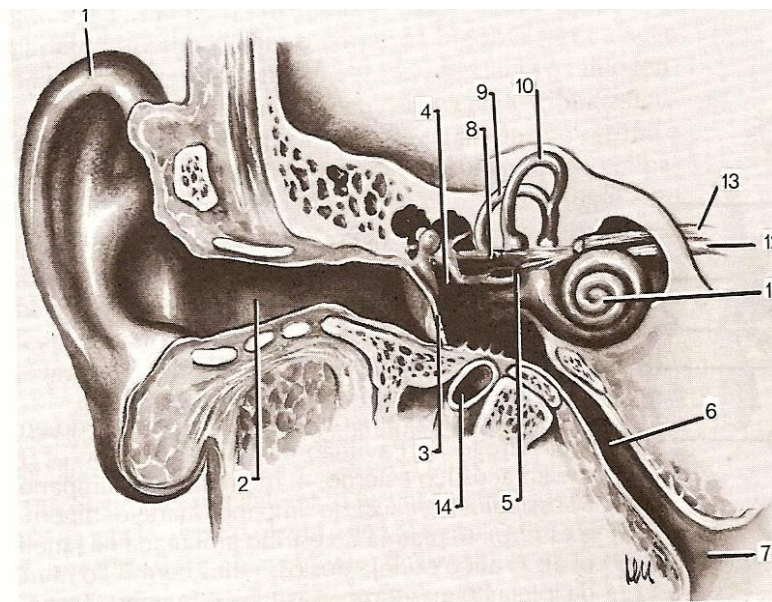


Figura 1 – Desenho esquemático da orelha externa, média e interna e seus componentes (HUNGRIA, 2000): 1 – Pavilhão auditivo; 2 – Conduto auditivo externo; 3 – Membrana timpânica; 4 – Cadeia ossicular; 5 – Janela oval; 6 – Tuba auditiva; 7 – Nasofaringe; 8 – Canal semicircular lateral; 9 – Canal semicircular posterior; 10 – Canal semicircular anterior; 11 – Cóclea; 12 – Nervo coclear; 13 – Nervo vestibular.

A orelha média compreende a face medial da membrana timpânica, a cadeia ossicular, formada pelo martelo, bigorna e estribo com seus ligamentos e músculos, além da tuba auditiva, conforme figura 2 (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

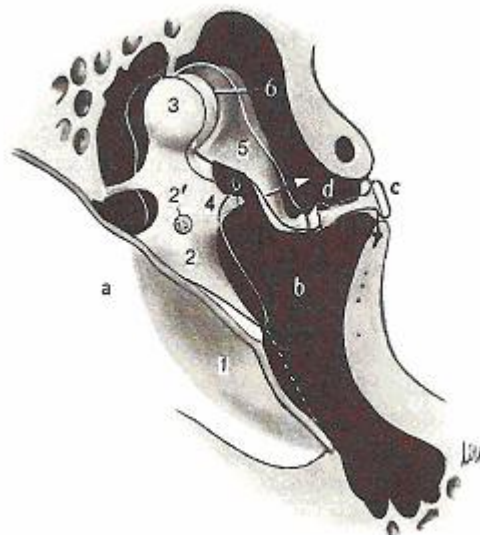


Figura 2 - Desenho esquemático da orelha média e seus componentes (HUNGRIA, 2000): 1 – Membrana timpânica; 2 – Martelo; 5 – bigorna; d – estribo; b – tuba auditiva.

A orelha interna é formada por dois sistemas: o labirinto ósseo e labirinto membranoso (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

O labirinto ósseo (Figura 3) consiste de sistema de canais e cavidades localizado dentro do osso temporal. São divididos em três partes - os canais semicirculares, o vestíbulo e a cóclea – preenchidos com perilinfa. A estrutura óssea relacionada à audição é a cóclea (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

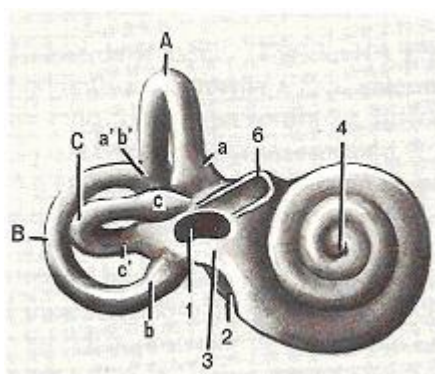


Figura 3 – Desenho esquemático do labirinto ósseo e seus componentes (HUNGRIA, 2000): 3 – vestíbulo; 4 - cóclea; A, B, C - canais semicirculares.

O labirinto membranoso (Figura 4) está contido dentro do labirinto ósseo, e é constituído por sistema de vesículas e ductos comunicantes entre si, preenchidos

com outro líquido, a endolinfa, com concentração de potássio maior do que a da perilinfa e a dos líquidos extra-celulares. A endolinfa é produzida pela estria vascular, que é responsável pela irrigação do ducto coclear e do sistema vestibular (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

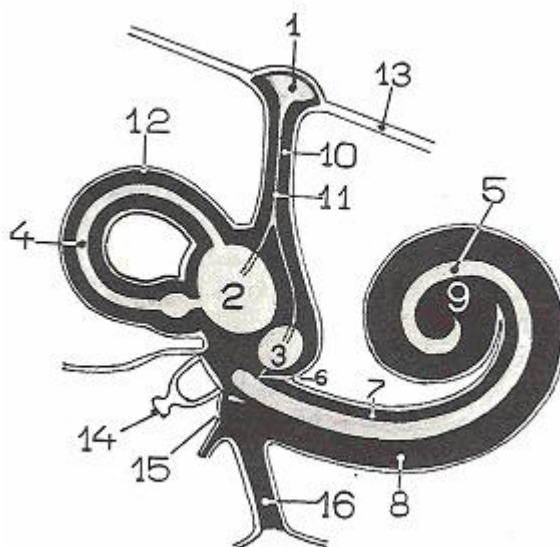


Figura 4 – Desenho esquemático labirinto membranoso seus componentes (HUNGRIA, 2000): 2 – utrículo; 3 – Sáculo; 4 – Ducto semicircular; 5 – Ducto coclear.

As estruturas sensoriais relacionadas à audição estão localizadas na membrana basilar dentro da cóclea, sendo conhecido como órgão de Corti (Figura 5).

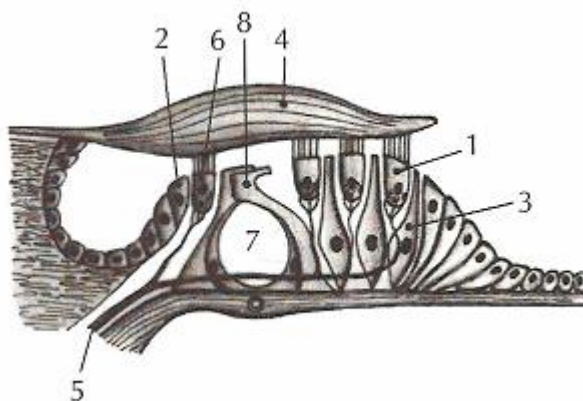


Figura 5 – Desenho esquemático do órgão de Corti (HUNGRIA, 2000): 1 – Célula ciliar externa; 2 – célula de sustentação; 3 – célula de sustentação; 4 – membrana tectória; 5 – fibras neurais; 6 – célula ciliada interna; 7 – Túnel de Corti; 8 – Pilar do túnel de corte.

2.2.2 Sistema vestibular

Os canais semicirculares, constituintes do labirinto ósseo, são em número de três de cada lado sendo quatro canais verticais, também denominados anteriores e

posteriores, e dois canais horizontais ou laterais (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000) (Figuras 3 e 4).

Os canais contêm os ductos semicirculares, responsáveis por abrigar os órgãos sensoriais do equilíbrio, as cristas ampulares. Inseridos no vestíbulo, encontram-se o utrículo e sáculo cuja parte sensorial é denominada de mácula (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

2.3 Fisiologia do sistema auditivo e vestibular

2.3.1 Sistema Auditivo

O pavilhão auditivo tem a função de coletar os sons e direcioná-los ao conduto auditivo externo, cujas funções são proteção e amplificação sonora. A cera produzida pelas glândulas ceruminosas do conduto auditivo externo impermeabiliza a pele desse conduto, protegendo-o da ação de microorganismos patológicos. (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

A principal função da orelha média é conduzir e transformar a energia sonora em energia mecânica vibratória, ou seja, transformar a energia que se propaga no ar em energia que se propaga em líquidos. Isso porque o som, ao propagar-se num meio como o ar, com resistência própria, perde grande parte de sua energia quando passa a propagar-se num meio líquido como na orelha interna, com resistência maior (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

A transformação de energia ocorre da seguinte forma: o som é captado pela membrana timpânica, que vibra e o repassa à cadeia ossicular. Essa cadeia funciona como um sistema de alavancas, multiplicando a energia sonora e permitindo que a energia que chegou à membrana timpânica seja repassada à orelha interna, consistindo assim no sistema timpanossicular (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

Para a realização dessa função, é fundamental a integridade dos ligamentos e músculos associados à cadeia ossicular, que permitem adequada movimentação entre os ossículos e aumentam a resistência da cadeia ossicular a sons intensos respectivamente. A integridade da tuba auditiva também é importante, pois é a estrutura que, por meio de aeração, equilibra as pressões entre a orelha externa e

média, deixando a membrana timpânica livre para vibrar e transmitir os sons. (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

Na orelha interna, as estruturas centrais do órgão de Corti são as células ciliadas internas e externas. As células ciliadas internas (CCI) são os receptores auditivos os quais transformam energia sonora em mensagem elétrica, para ser enviada aos centros auditivos centrais (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

Os potenciais elétricos são gerados quando seus cílios e estereocílios tocam a membrana tectória (Figura 5) após movimentação da membrana basilar, despolarizando as CCI. Esses sinais elétricos são transmitidos ao gânglio de Corti e deste para os núcleos auditivos do tronco cerebral pelo VIII nervo craniano para serem enviadas ao córtex cerebral (HUNGRIA; ZEMLIN, 2000).

As células ciliadas externas (CCE) não são receptores cocleares e não codificam a mensagem sonora como as CCI. As CCE têm a função de amplificar o sinal sonoro e proteger as CCI de traumas sonoros por meio de mecanismos de motilidade, denominados “contrações rápidas” e “contrações lentas” (HUNGRIA, 2000; OLIVEIRA, 1994; ZEMLIN, 2000).

As contrações rápidas são responsáveis pela amplificação do estímulo sonoro por meio do incremento à vibração da membrana basilar, que sustenta o órgão de Corti. Ressalta-se que o mecanismo de contrações rápidas não é dependente de adenosina-trifosfato (ATP), isto é, não demanda de fosforilação oxidativa celular. Elas ocorrem por variações de campos elétricos entre as membranas celulares e o meio extracelular (OLIVEIRA, 1994).

Entretanto, a regulação das contrações rápidas em situações de intensidades sonoras elevadas protege as CCI de lesões por superestimulação. Essa regulação é realizada pelas contrações lentas das CCE que são originadas de conexões eferentes dos núcleos cocleares. Ao contrário das contrações rápidas, esse tipo de contração é altamente dependente de ATP, o que também justifica o fato das CCE serem ricas em mitocôndrias e em proteínas contráteis, como actina, miosina e tropomiosina (OLIVEIRA, 1994).

A mitocôndria é responsável pelo fornecimento de energia, em forma de ATP, para todas as células do organismo humano (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000). O fornecimento energético ocorre devido à fosforilação oxidativa celular na qual a quebra de moléculas de glicose, na presença de oxigênio, gera formação e liberação de ATP (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000; OLIVEIRA, 1994; SILVA *et al.*, 2000).

Essa forma de energia é utilizada para diversas funções celulares, incluindo o funcionamento das bombas iônicas e a manutenção do equilíbrio das concentrações de potássio, sódio e cálcio entre os meios intra e extra-celulares por transporte ativo contra-gradiente (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000; OLIVEIRA, 1994; SILVA *et al.*, 2000).

Ressalta-se que, esse equilíbrio é fundamental à orelha interna, uma vez que para adequado funcionamento coclear, a endolinfa deve apresentar elevada concentração de potássio, ao contrário da perilinfa, que deve permanecer rica em sódio (OLIVEIRA, 1994; SILVA *et al.*, 2000).

Além disso, a mitocôndria é a única organela citoplasmática que contém seu próprio ácido desoxirribonucléico (DNA), o qual a capacita para sintetizar proteínas e enzimas fundamentais ao metabolismo celular, incluindo o controle da morte programada das células, denominada de apoptose celular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000). Para que a apoptose ocorra é necessária a produção de enzimas específicas para desencadear a cascata de eventos intracelulares que levam à morte celular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000).

2.3.2 Sistema vestibular

O equilíbrio corporal humano resulta da integração de três sistemas sensoriais: o visual, o proprioceptivo e o vestibular. Tais sistemas são denominados órgãos periféricos do equilíbrio, cuja coordenação é realizada a nível de tronco cerebral (DESMOUND, 2004).

O sistema vestibular periférico tem a função de traduzir as forças associadas com a gravidade e com a aceleração angular da cabeça em sinal biológico. Esse sinal é utilizado pelo sistema nervoso central (SNC) para desenvolver a sensação da posição da cabeça em relação ao ambiente e a produzir respostas reflexivas que facilitem a estabilidade visual e a locomoção do indivíduo (HONRUBIA; HOFFMAN, 1997; HUNGRIA, 2000).

O sáculo e o utrículo são responsáveis pelas aferências relacionadas às movimentações lineares da cabeça, associadas às forças da gravidade (HONRUBIA; HOFFMAN, 1997; HUNGRIA, 2000). A informação sensorial é transmitida quando as forças gravitacionais movimentam a membrana de otolitos

(cristais de carbonato de cálcio) sobre os cílios das células sensoriais (HONRUBIA; HOFFMAN, 1997; HUNGRIA, 2000).

Os ductos semicirculares são responsáveis pelas informações sensoriais relacionadas à movimentação angular da cabeça (HONRUBIA; HOFFMAN, 1997; HUNGRIA, 2000). Os canais semicirculares atuam em paridade segundo seu alinhamento, isto é, o canal anterior de lado e posterior do outro respondem a movimentos de igual angulação assim como os canais laterais.

Da mesma forma que ocorre no órgão de Corti, as células sensoriais do labirinto transformam energia mecânica em sinais elétricos passíveis de interpretação pelo SNC. Os sinais elétricos vestibulares são transmitidos ao nervo vestibulococlear e, deste, chegam aos núcleos vestibulares do tronco cerebral para integração com as informações proprioceptivas e visuais. As informações resultantes dessa integração geram respostas reflexivas corretivas, pelos tratos extrapiramidais, garantindo a manutenção do equilíbrio e da integridade física do indivíduo (HONRUBIA; HOFFMAN, 1997; HUNGRIA, 2000).

Há conexão direta entre o sistema vestibular e o sistema visual. Essa via neural, além de informar sobre as modificações do ambiente auxiliando nas respostas corporais, tem a função de corrigir o olhar de acordo com a movimentação da cabeça para que o campo visual fique estabilizado. Esse é o reflexo vestibulo-ocular (RVO), no qual aferências vestibulares geram respostas reflexivas dos músculos do globo ocular por meio das eferências dos nervos abducente e oculomotor (HONRUBIA; HOFFMAN, 1997; HUNGRIA, 2000). Essas movimentações musculares reflexas quando verificadas em situações de doença vestibular, seja central ou periférica, ou artificialmente provocadas, são denominadas *nistagmos*, que podem vir acompanhados por queixas de vertigem.

2.4 Avaliação audiológica e otoneurológica

A avaliação audiológica e otoneurológica são os exames mais comumente realizados no diagnóstico de alterações dos sistemas auditivo e vestibular. Exames complementares, como os testes por potenciais evocados ou exames de imagem e neuroimagem, podem ser realizados para o esclarecimento do diagnóstico (DESMOUND, 2004; MUNHOZ; SILVA, 2000).

2.4.1 Avaliação audiológica

Os testes audiológicos mais utilizados são a audiometria tonal liminar e vocal e a imitanciometria (GOMEZ; PEDALINI, 1996; REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

2.4.1.1 Audiometria

A audiometria tonal liminar objetiva a determinação do limiar de audibilidade (menor intensidade sonora, medida em decibéis nível de audição-(dBNA) capaz de gerar sensação auditiva) das frequências entre 250 e 8000 Hz. Mensuram-se os limiares por via aérea, isto é, os estímulos (sons) são apresentados por meio de fones de ouvido. Considera-se como audição normal quando os limiares auditivos situam-se entre 0 e 25 dBNA. Quando os limiares ultrapassam esse valor, considera-se que o indivíduo apresenta uma perda auditiva (SILMAN; SILVAMAN, 1991).

Nesse momento, realiza-se a pesquisa dos limiares por via óssea nas frequências de 500 a 4000 Hz. O vibrador ósseo, colocado na mastóide, estimula diretamente a cóclea, sem a participação do conduto auditivo externo e da orelha média (GOMEZ; PEDALINI, 1996).

Os valores dos limiares auditivos por via aérea e por via óssea são dispostos em um gráfico, denominado audiograma. No eixo “x” são colocadas as frequências e no eixo “y” as intensidades em dBNA. A análise do audiograma permite a definição do grau e tipo de perda auditiva, conforme figuras 6, 7 e 8 (CARVALLO, 2003; REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

Os testes de audiometria vocal ou logaudiometria avaliam a capacidade do indivíduo em compreender a fala, sendo: a pesquisa do limiar de recepção de fala (LRF) ou do limiar de detecção da fala (LDF) e a pesquisa do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF). (CARVALLO, 2003; REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

O LRF é a menor intensidade que o indivíduo consegue identificar e repetir 50% das palavras apresentadas. O LDF é realizado quando não é possível a realização do LRF, sendo considerada a resposta referente à presença de fala em 50% das apresentações (CARVALLO, 2003; MUNHOZ; SILVA, 2000).

O IPRF é a medida percentual da inteligibilidade da fala à intensidade 40 dBNA acima da média dos limiares aéreos. O escore esperado par indivíduos com

audição normal é de 88% a 100% (CARVALLO, 2003; GOMEZ; PEDALINI, 1996; MUNHOZ; SILVA, 2000).

2.4.1.2 Imitanciometria

A imitanciometria é composta por dois subtestes: a timpanometria e a pesquisa do reflexo estapediano. A timpanometria permite a avaliação do sistema timpanossicular por permitir a determinação do grau de complacência ou rigidez das estruturas da orelha média.

Esse teste é realizado com uma sonda, que promove variação gradual de pressão na orelha externa e ao mesmo tempo permite a mensuração da energia sonora refletida. Traça-se uma curva que registra dos deslocamentos do tímpano e cadeia ossicular que vão de -400 a +400 mmH₂O, sendo que o padrão de traçado obtido traduz diversas condições patológicas do ouvido médio, conforme figura 6 (CARVALLO, 2003; MUNHOZ; SILVA, 2000).

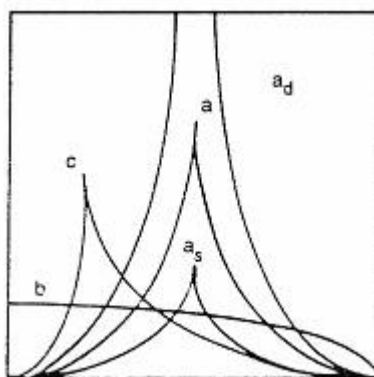


Figura 6 – Desenho esquemático dos possíveis tipos de timpanogramas (MUNHOZ; SILVA, 2000): curva A – integridade de orelha média, Ad – desarticulação da cadeia ossicular, As – rigidez de sistema timpanossicular, B – presença de líquido na orelha média, C – disfunção de tuba auditiva.

Curvas do tipo A são encontradas em indivíduos com integridade de orelha média, que são os pacientes normais ou com perdas neurossensoriais. Curvas do tipo Ad correlacionam-se com desarticulação da cadeia ossicular. As curvas do tipo As geralmente são encontradas em pacientes que apresentam rigidez do sistema timpanossicular, como na otosclerose. Pacientes com disfunção de tuba auditiva, geralmente apresentam curvas timpanométricas do tipo C, representando a pressão

negativa na orelha média. As curvas do tipo *B* correlacionam-se com a presença de líquido da orelha média (otites com efusão), cerume impactado ou timpanoesclerose (CARVALLO, 2003; MUNHOZ; SILVA, 2000).

Após a timpanometria, realiza-se a pesquisa do reflexo estapediano ipsi e contralaterais, sendo este último, o de maior valor diagnóstico. Em indivíduos normais, esse reflexo é disparado quando o estímulo auditivo é 70 a 90 dBNA acima do limiar auditivo nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

Nos casos de afecção da orelha média esse reflexo geralmente está ausente. Em perdas auditivas neurosensoriais cujo grau é elevado, o reflexo geralmente está ausente por não haver aferência para seu disparo (CARVALLO, 2003; MUNHOZ; SILVA, 2000, REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

2.4.1.3 Grau e tipo de perda auditiva

A classificação das perdas auditivas quanto ao grau de acometimento é baseada na intensidade da média dos limiares da via aérea nas frequências de 500, 1000 e 2000 Hz e pode ser (REDONDO; LOPES FILHO, 1996):

- ü Perda auditiva leve: limiares entre 26 e 40 dBNA;
- ü Perda moderada: limiares entre 41 e 70 dBNA;
- ü Perda moderadamente severa: limiares entre 56 e 70 dBNA;
- ü Perda severa: limiares entre 71 e 90 dBNA e
- ü Perda profunda: limiares maiores de 91dBNA.

Os tipos de perdas auditivas relacionam-se com as estruturas anatômicas acometidas (Quadro 1).

Quadro 1 - Tipo de perda auditiva, local acometido e características audiológicas possíveis de serem encontradas na audiometria tonal liminar.

Tipo de perda	Local acometido	Características audiológicas
Condutiva	Orelha externa e/ou média	Via aérea alterada e via óssea normal.
Neurosensorial	Orelha interna e/ou nervo auditivo e vias centrais	Via aérea e via óssea alteradas, no mesmo grau de acometimento.
Mista	Orelha externa e/ou média e Orelha interna e/ou nervo auditivo e vias centrais	Via aérea e via óssea alteradas, sendo melhores os limiares por via óssea do que por via aérea.

Adaptado de MUNHOZ; SILVA, 2000.

Assim, quando os limiares por via aérea estão alterados, mas os limiares por via óssea estão dentro da normalidade (25 dBNA), pode-se concluir há integridade da orelha interna e vias auditivas, responsáveis pela sensibilidade aos sons, mas que há alteração orelha externa e/ou média responsáveis pela condução dos sons. Isso define uma perda auditiva condutiva (Figura 7). Essa diferença entre os limiares aéreos e ósseos é denominada de *gap* aéreo-ósseo, cujo valor de normalidade é de até 15 dBNA (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

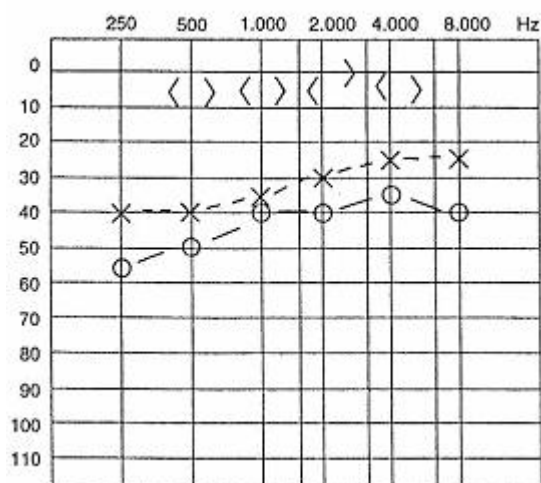


Figura 7 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo condutivo (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

Quando a lesão se encontra na orelha interna e/ou no nervo auditivo e nas vias auditivas centrais, define-se o quadro como perda auditiva neurossensorial. Nesse caso, tanto os limiares por via óssea quanto os limiares por via aérea estão alterados, estando no mesmo grau de acometimento (Figura 8).

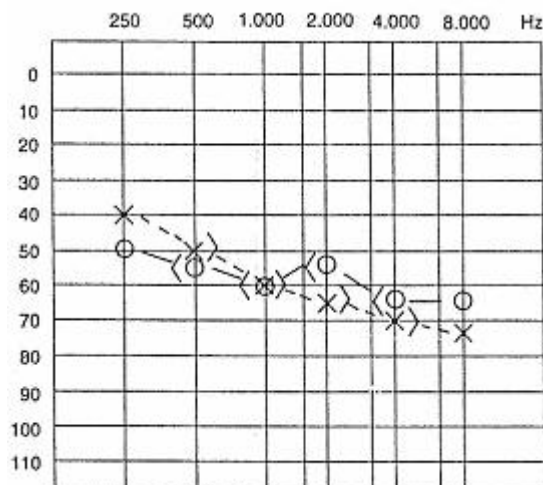


FIGURA 8 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo neurossensorial (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

A perda auditiva mista (Figura 9) é caracterizada pelo acometimento concomitante das orelhas externa e/ou média e interna, no qual tanto a condução quanto a sensação dos sons estão comprometidos. Observa-se no audiograma a presença de *gap* aéreo-ósseo, porém os limiares de ambas as vias estão abaixo de 25 dBNA (MUNHOZ; SILVA, 2000; REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

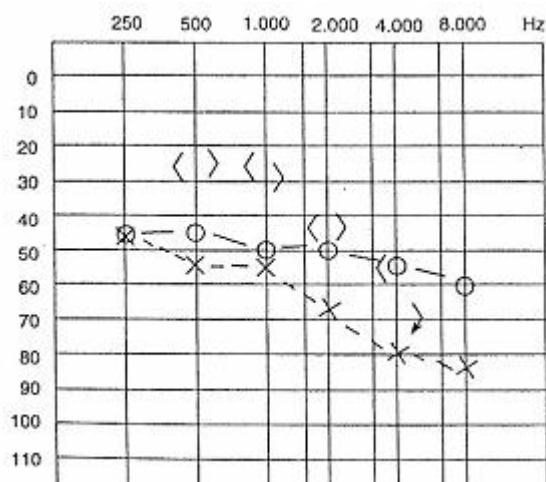


Figura 9 - Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo misto (REDONDO; LOPES FILHO, 1996).

Quanto aos dados da logaudiometria, os valores de LRF e LDF são usados para confirmação da média audiométrica. Percentis de IRPF baixos, associados a limiares tonais normais, falam a favor de comprometimento retrococlear, isto é, lesões do nervo vestibulococlear e/ou vias auditivas mais altas. Nas perdas condutivas e neurossensoriais o escore costuma se manter compatível com o grau da perda auditiva (CARVALLO, 2003; GOMEZ; PEDALINI, 1996; MUNHOZ; SILVA, 2000).

2.4.2 Avaliação otoneurológica

A avaliação otoneurológica caracteriza-se pelo exame sistematizado dos sistemas relacionados ao controle do equilíbrio corporal. Assim, após anamnese detalhada, é relevante a realização de exame neurológico sumário, incluindo a avaliação das funções do cerebelo. Ainda, é importante a avaliação do equilíbrio estático e dinâmico; dos nistagmos espontâneos, semi-espontâneos, de posição e posicionamento; dos movimentos oculomotores e a realização da prova calórica (FIFE *et al.*, 2000).

Na anamnese, são de grande importância os questionamentos sobre o tipo de tontura que pode ter origem extravestibular, isto é, pode ser causada por distúrbios visuais, neurológicos, psíquicos ou orgânicos, além da duração, a intensidade, se o início foi súbito ou progressivo, os medicamentos em uso, os fatores associados que melhoram ou pioram o sintoma, principalmente se há perda auditiva e zumbido concomitantemente (DESMOUND, 2004).

A instabilidade é referida pelo paciente como uma sensação de movimento não rotatório do ambiente, de “estar pisando em espuma”. Associa-se mais comumente às doenças metabólicas ou do sistema nervoso central. A flutuação está relacionada à sensação de “cabeça vazia”, de “estar nas nuvens”, e é comum em indivíduos com distúrbios psíquicos. A osciloscopia é comum na intoxicação medicamentosa e caracteriza-se por uma sensação de movimentação dos objetos nos planos verticais, horizontais ou movimentação lenta do campo visual. A pré-síncope caracteriza-se por sensação de “escurecimento visual”, de desmaio iminente e associa-se às doenças cardio-vasculares ou síncope vaso-vagais.

A tontura do tipo rotatório é denominada de *vertigem* (HUNGRIA, 2000). É um sintoma característico de acometimento do sistema vestibular (periférico e/ou

central), resultando da diferença de tônus entre os dois lados desse sistema. Quando as lesões são simétricas, o paciente relata instabilidade (DESMOUND, 2004).

No desequilíbrio devido à disfunção do sistema vestibular propriamente dito, interessa estabelecer se a doença ocorre no labirinto ou no nervo vestibular, caracterizando uma *labirintopatia periférica*, ou nas conexões centrais do labirinto com o cerebelo ou tronco cerebral, caracterizando uma *labirintopatia central*. Para facilitar o raciocínio clínico, algumas generalizações podem ser feitas:

1. A labirintopatia periférica caracteriza-se por vertigem de início súbito, de grande intensidade, de curta duração (menos de 24 horas), sendo, algumas vezes, desencadeada por determinadas posições do corpo. Perda auditiva e/ou zumbido associa-se mais comumente ao quadro clínico e a avaliação neurológica não demonstra alterações (DESMOUND, 2004);

2. A labirintopatia central caracteriza-se por início progressivo e insidioso da vertigem, duração prolongada (maior que 24 horas), sinais neurológicos associados.

Há quadros de labirintopatia central, contudo, que podem mimetizar uma doença vestibular periférica, como, por exemplo, em alguns tipos de lesões vasculares no cerebelo ou no tronco cerebral (LaROUERE *et al.*, 1997).

No exame neurológico, as provas cerebelares e pesquisa de pares cranianos são importantes. Avalia-se marcha, dismetria, disdiadococinesia, pares cranianos e presença de nistagmo (ROWLAND, 1995).

Na prova da dismetria, o paciente toca alternadamente com o dedo indicador a ponta do nariz e a ponta do joelho do mesmo lado, estando com os olhos fechados. O procedimento é feito bilateralmente. As inversões uni ou bilaterais indicam lesão cerebelar (ROWLAND, 1995).

Na prova da disdiadococinesia, o paciente executa movimentos rápidos e alternados batendo com o dorso e a palma da mão sobre as coxas. A dificuldade de realizar estes movimentos indica lesão cerebelar (ROWLAND, 1995).

No estudo do equilíbrio estático e dinâmico são realizadas as provas *Romberg*, *Romberg-Barré* e *Unterberger* além da prova da marcha. No primeiro teste, a propriocepção é avaliada, sendo solicitado ao paciente que fique de pé, imóvel, com os pés bem juntos com os olhos abertos e com os olhos fechados por um minuto a queda ou desvio para um dos lados podem ocorrer na crise vestibular

periférica aguda ou não-compensada. A queda para frente ou para trás é quase sempre de origem central (GILMAN, 1995).

A prova de *Romberg-Barré* é a prova de *Romberg* sensibilizada, isto é, pede-se o paciente que coloque um pé adiante do outro em linha reta, dificultando a manutenção do equilíbrio. Na prova de *Unterberger* o paciente executa os movimentos da marcha sem sair do lugar. São observados desvios laterais, que se associam mais freqüentemente com as lesões periféricas, e os desvios antero-posteriores mais relacionados com lesões centrais (GILMAN, 1995).

Na avaliação da marcha, deve-se atentar para a marcha atáxica, espástica, com base alargada, que sugere lesão neurológica. Por outro lado, o paciente com instabilidade de etiologia periférica mantém a marcha, mesmo que esteja em crise de vertigem (GILMAN, 1995).

As pesquisas dos nistagmos espontâneos, semi-espontâneos, de posição e posicionamento e a avaliação do efeito da fixação ocular são de grande relevância clínica. O nistagmo espontâneo é encontrado no olhar de frente com os olhos abertos. Pode ser de origem ocular (congenito) ou vestibular, podendo ser periférico ou central. Auxilia na distinção, a pesquisa do efeito inibidor da fixação ocular. Pede-se ao paciente com nistagmo espontâneo que fixe o olhar em um objeto (por exemplo, o dedo do examinador). No caso das lesões periféricas, haverá uma evidente redução do nistagmo, enquanto nas lesões centrais, não ocorrerá qualquer mudança no padrão do nistagmo (HAIN, 1997).

O quadro 2 mostra as principais diferenças entre nistagmo espontâneo de origem central e periférica.

Quadro 2 - Diferenciação entre nistagmo espontâneo de origem central e periférica

TIPO	APARÊNCIA	FIXAÇÃO	DIREÇÃO	LOCALIZAÇÃO
Periférico	Horizontal ou horizonto-rotatório	Inibido	Bate para mesma direção	Labirinto ou nervo vestibular
Central	Vertical, rotatório puro, horizonto-rotatório, horizontal	Pouco ou nenhum efeito	Pode mudar de direção	Cerebelo ou tronco cerebral

Fonte: HAIN (1997)

O nistagmo de posição avalia a ação da gravidade sobre o sistema vestibular em determinadas posições, sendo estas: paciente sentado; em decúbito dorsal ou supina; decúbito lateral direito e esquerdo e cabeça pendente. O nistagmo de posicionamento avalia a função dos canais semi-circulares durante os movimentos angulares da cabeça. A manobra de *Dix-Hallpike* é realizada para a pesquisa da integridade da função do canal semi-circular posterior (BRANT, 1997; DEMOUND, 2004).

O nistagmo de posição e posicionamento de origem periférica costuma ter um tempo de latência, aparecendo alguns segundos após a estimulação e costuma ser paroxístico, ou seja, sua amplitude aumenta até certo ponto e depois extingue-se gradativamente. Geralmente é acompanhado de queixa de vertigem. A realização do movimento desencadeante por várias vezes produz respostas progressivamente menores, demonstrando habituação a esse tipo de estimulação. O nistagmo de origem central geralmente não possui latência, não habitua e pode ou não estar associado à vertigem. Geralmente são causados por lesões de massa localizadas no 4º ventrículo ou na fossa posterior e não apresentam diminuição da amplitude com a fixação ocular (BRANT, 1997).

2.5 Sinais e sintomas otoneurológicos associados à infecção pelo HIV

Os sintomas otoneurológicos mais comumente verificados na infecção pelo HIV são: plenitude auricular, vertigem, hipoacusia, zumbido, otalgia e otorrêia (CECCARELLI *et al.*, 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 2000; KOHAN *et al.*, 1998). Esses sintomas variam quanto à prevalência e estadiamento clínico da população estudada, sendo acompanhados por perdas auditivas, tanto condutivas quanto neurossensoriais.

2.5.1 Perda auditiva condutiva

A perda condutiva pode ser causada por acometimento da orelha externa por rolha de cerume, presença de corpo estranho, otite externa e otomicoses (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1996; PRASAD *et al.*, 2006).

A incidência de otite externa parece não aumentar na população infectada por HIV quando comparada a outros pacientes imunocomprometidos (MOAZZES;

ALVI, 1998) e caracteriza-se por infecção do conduto auditivo externo, similar a infecção de pele, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* (CAMPOS; COSTA, 2002; MOAZZES; ALVI, 1998).

A otite externa invasiva, também conhecida por “otite externa maligna”, é causada por *Pseudomonas aeruginosa*. A infecção, quando não tratada corretamente, pode comprometer o epitélio escamoso do conduto auditivo e áreas adjacentes de tecidos moles, vasos sanguíneos, cartilagem e ossos. Causa dor intensa e edema dos tecidos circundantes da orelha média, mastóide e drenagem de secreção purulenta e de coloração esverdeada pelo conduto auditivo externo. Na infecção por HIV, antes da terapia anti-retroviral efetiva, era descrita como uma das manifestações iniciais da doença (FERREIRA *et al.*, 1995).

A otite externa fúngica decorre de infecção fúngica geral ou local. O agente infeccioso mais comum é *Aspergillus* sp. (KLEIN, 1995).

Otite média aguda pode ser vista na população infectada por HIV, sendo definida pela presença de fluidos na orelha média acompanhados por sinais ou sintomas de doença (febre, dor e prejuízo auditivo). As seqüelas podem ser perda auditiva condutiva, colesteatoma, otite média crônica e perfuração do tímpano (KLEIN, 1995; MOAZZES; ALVI, 1998).

2.5.2 Perda auditiva neurossensorial

A perda auditiva neurossensorial é multifatorial, podendo decorrer de: 1) infecções por citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, herpes simples e zoster; 2) complicação de otite, meningite e encefalite; 2) infecção viral principalmente, por herpes simples e pelo vírus da parotidite epidêmica; 3) presbiacusia (perda auditiva decorrente do envelhecimento normal); 4) trauma sonoro, incluindo a exposição ocupacional a ruídos; 5) medicamentos ototóxicos, principalmente os aminoglicosídeos, diuréticos de alça e cisplatina; 6) alteração vascular que causa insuficiência circulatória do ouvido interno, como cardiopatia, hipertensão arterial e placa de ateroma; 7) alteração metabólica como *diabetes* e distúrbios da tireóide; 8) neurinoma do acústico, 9) doenças auto-imunes e 10) causas idiopáticas (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1996). Zumbido e hipoacusia são os principais sintomas indicativos de perdas auditivas neurossensoriais, de modo que a presença concomitante dessas queixas é indicativa de lesão coclear (LOPES FILHO, 1996).

Acometimento vestibular periférico pode estar associado à perda auditiva neurossensorial (DESMOUND, 2004).

Em pacientes infectados pelo HIV, achados de microscopia eletrônica de ossos temporais demonstram que as causas mais freqüentes de perda auditiva neurossensorial nesses pacientes são: infecções por herpes simples e/ou herpes zoster ótico, otite média que podem desencadear destruição ossicular, precipitação nos espaços perinlinfático e endolinfático do vestíbulo e dos canais semicirculares, elevação subepitelial do epitélio neurossensorial do sáculo e utrículo (CHANDRASEKHAR *et al.*, 1992; KOHAN *et al.*, 1988; SOUCEK; MICHAELIS, 1996).

2.6 Doenças otoneurológicas associadas à infecção pelo HIV

2.6.1 Infecção oportunista

2.6.1.1 Tuberculose, criptococose e toxoplasmose

Os quadros de tuberculose, criptococose e toxoplasmose podem causar encefalites e meningites com lesão das vias auditivas centrais, vestibulares e oculomotoras nos pacientes infectados pelo HIV (CAMPANINI *et al.*, 2005; DAVIS *et al.*, 1995). Há relato de perda auditiva neurossensorial súbita como primeira manifestação de toxoplasmose central em paciente infectados pelo HIV (BOHADANA *et al.*, 1998).

2.6.1.2 Citomegalovírus

Há relatos de casos de dois pacientes infectados pelo HIV com comprometimento do VIII nervo craniano por citomegalovírus (CMV), causando hipoacusia e vertigem (MEYNARD *et al.*, 1997).

2.6.1.3 Sífilis otológica

Os achados otológicos nos pacientes que apresentam a associação sífilis terciária otológica associada à infecção por HIV/AIDS incluem perda auditiva

progressiva, zumbido, desequilíbrio e sensação de plenitude auricular. O diagnóstico é feito pela sorologia positiva e achados clínicos. (SANDE; VOLBERDING, 1995).

2.6.1.4 *Pneumocystis jirovecii*

A infecção por *Pneumocystis jirovecii*, pode causar otite média e mastoidite, principalmente em pacientes infectados pelo HIV, uma vez que é infecção rara em imunocompetentes. O *Pneumocystis jirovecii* geralmente acessa a orelha média por meio da tuba auditiva. Podem ser observados pólipos no conduto auditivo e na orelha média (PARK *et al.*, 1992).

2.6.1.5 Pneumonia

Septicemia, após quadro infeccioso de pneumonia foi associada à perda auditiva neurossensorial e hipofunção vestibular em paciente infectado pelo HIV. Além da perda de audição, o paciente apresentou marcha alterada e exame otoneurológico sugestivo de lesão cerebelar. A ressonância magnética confirmou o diagnóstico de lesão central por encefalite (MUNHOZ *et al.*, 2001).

2.6.2 Ação direta do HIV

O neurotropismo do HIV também é citado como provável etiologia de acometimento otoneurológico periférico e central. Segundo investigadores, a afecção do oitavo nervo craniano seria oriunda de neuropatia inflamatória ou acometimento central dos núcleos auditivos, podendo levar a perda auditiva neurossensorial súbita em pacientes com HIV/AIDS e alterações do equilíbrio (CHANDRASEKHAR *et al.*, 1992; GRIMALDI *et al.*, 1993). Pesquisadores descreveram o caso de um paciente do sexo masculino que apresentou queixa de vertigem e desequilíbrio. Os achados da avaliação otoneurológica foram marcha atáxica e arreflexia à excitabilidade calórica. O acometimento central pelo HIV foi verificado por autópsia. Encontraram-se partículas do vírus nas células gigantes mononucleadas e multinucleadas na substância cinzenta cortical e subcortical, substância branca cerebral e cerebelar e ao longo do tronco cerebral. (HART *et al.*, 1989).

Dois casos de perda auditiva neurossensorial súbita foram associados à neuropatia inflamatória pelo HIV como componente de meningite asséptica. Um dos pacientes estava assintomático e o outro com infecção crônica pelo HIV. Em ambos as causas de infecção por agentes oportunistas e neoplasias foram excluídas. Contudo, ambos eram usuários de drogas injetáveis e o que apresentava infecção crônica, apresentou sinais de paralisia facial periférica em resolução com corticoterapia. (TIMON; WALSH, 1989)

2.6.3 Ototoxicidade

O prejuízo auditivo e vestibular, na infecção pelo HIV, também pode ser devido a ototoxicidade medicamentosa, incluindo os aminoglicosídeos, os diuréticos de alça, os quimioterápicos e a azitromicina (PALOMINO; PACHÓN, 2003; RYBAK; WHITWORTH, 2005; TSENG *et al.*, 1997).

Os aminoglicosídeos são antibióticos potentes para o tratamento das infecções bacterianas, principalmente naquelas em que não há respostas com antibióticos convencionais, como a penicilina. Porém, a toxicidade coclear e vestibular são alguns dos efeitos tóxicos de sua administração (PALOMINO; PACHÓN, 2003). Os principais antibióticos aminoglicosídeos são: estreptomicina, kanamicina, tobramicina, neomicina, gentamicina, amicacina e netilmicina (PALOMINO; PACHÓN, 2003). Todos podem desencadear a ototoxicidade, sendo a estreptomicina, neomicina e gentamicina os mais ototóxicos (CHAMBERS; SANDE, 1997).

Outras drogas ototóxicas são os diuréticos de alça e os quimioterápicos, principalmente a cisplatina e a ciclofosfamida. (CALABRESI; CHABNER, 1997). O mecanismo de lesão coclear e vestibular nesses casos ainda é discutido, sendo a indução da cascata de apoptose celular, a teoria mais reconhecida (RYBAK; WHITWORTH, 2005). Tal cascata é de responsabilidade mitocondrial, ou seja, depende de enzimas mitocondriais para ser desencadeada e, dessa forma, é controlada por essa organela citoplasmática. Essas drogas ototóxicas prejudicariam o controle interno das mitocôndrias, induzindo a morte programada de células (RYBAK; WHITWORTH, 2005). A fisiopatogênese ainda é objeto de estudo, sendo a morte celular e atrofia da estria vascular por carência de energia (ATP) as causas

mais aceitas atualmente (CHINNERY *et al.*, 2000; LEHTONEN *et al.*, 2003; NADOL; MERCHANT, 2001; NATHAN, 1998).

A destruição das células ciliadas da cóclea pela ação medicamentosa causa mais comumente perda auditiva neurosensorial bilateral permanente e em altas frequências, podendo evoluir para perda progressiva envolvendo as frequências baixas (RYBAK; WHITWORTH, 2005). Com relação à função vestibular, a ototoxicidade das drogas resulta em perda bilateral dessa função. Nesses casos os pacientes não se queixam de vertigem, uma vez que os efeitos são simétricos e graduais. As queixas mais comumente relatadas são instabilidade e osciloscopia. A avaliação vestibular nesses casos revela hipofunção bilateral dos labirintos (DESMOUND, 2004).

Ainda, há discussões sobre a atuação concomitantemente de ototoxicidade associada ao envelhecimento normal e aos distúrbios metabólicos que podem ocorrer no paciente infectado pelo HIV (CHENG *et al.*, 2005; SEIDMAN *et al.*, 1996). Estudos têm demonstrado que mutações e/ou depleções do DNA mitocondrial podem se desenvolver e/ou manifestar com idade mais avançada, provocando apoptose precoce das células cocleares (CHENG *et al.*, 2005; NADOL; MERCHANT, 2001; SEIDMAN *et al.*, 1996). As alterações do DNA mitocondrial podem também aumentar a predisposição à ação ototóxica de drogas sabidamente nocivas à orelha interna, pois prejudicam o funcionamento da célula, dificultando sua capacidade de resposta aos agravos (CHENG *et al.*, 2005, SEIDMAN *et al.*, 1996).

O uso prolongado de azitromicina, droga utilizada para tratamento de infecções causadas pelo Complexo *Mycobacterium avium*, toxoplasmose e outras, por pacientes infectados pelo HIV tem sido associado a manifestações otoneurológicas, embora o mecanismo fisiopatológico ainda não tenha sido esclarecido. Estudo descritivo demonstrou que a dose média de 600 miligramas/dia (mg/d) de azitromicina por 9,4 semanas em média causou ototoxicidade em 17% (n=8) de 46 pacientes infectados pelo HIV. A perda auditiva foi relatada por 88% desses oito pacientes, o zumbido por 37% e a vertigem por 25%. A avaliação audiométrica revelou perdas auditivas neurosensoriais de grau leve a moderado em 4 desses pacientes. Os sintomas deixaram de ser relatados após a retirada da medicação (TSENG *et al.*, 1997).

2.7 História natural da infecção pelo HIV

A característica principal da infecção por HIV é a depleção seletiva dos linfócitos CD4 positivos auxiliares/*helper* (CD4+) que são células fundamentais para a manutenção da função imunológica normal. Essa depleção torna o paciente susceptível a infecções oportunistas e neoplasias as quais lesam diversos órgãos e sistemas, assim como a ação direta do próprio vírus nessas estruturas (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

A história natural da infecção por HIV pode ser dividida em fases, sendo: fase aguda ou primária, período de latência clínica, infecção sintomática precoce pelo HIV e AIDS (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

A fase aguda ou fase sintomática primária da infecção por HIV é caracterizada por doença aguda semelhante à mononucleose que ocorre duas a quatro semanas após a exposição. Os sintomas típicos são febre, cefaléia, mal-estar, letargia, mialgias, linfadenopatia e faringite. Outros sintomas possíveis são ulcerações mucocutâneas, diarreia, náuseas e vômitos e hepatoesplenomegalia. Síndromes neurológicas podem ocorrer, incluindo meningoencefalites, neuropatia periférica e paralisia facial. Essa fase pode durar de poucos dias a mais de 10 semanas. Nesta fase, ocorre a soroconversão, na qual há a depleção dos linfócitos CD4+ e aumento dos linfócitos CD8+ de forma que a proporção entre eles é invertida, ficando a contagem de linfócitos CD8+ maior do que a de CD4+ (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

Durante o período de latência clínica, que segue à infecção primária, a maioria dos pacientes não apresenta sintomas ou sinais ao exame clínico, persistindo, em alguns, apenas a adenopatia generalizada (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

Os sintomas mais comumente verificados infecção na sintomática precoce pelo HIV são associados com infecções constitucionais relativamente virulentas como pneumonias bacterianas, tuberculose pulmonar, herpes zoster, candidíase oral, leucoplasia pilosa oral, entre outras (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

A imunossupressão profunda ou fase AIDS, é caracterizada por aumento do número e da gravidade das infecções como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, encefalite por toxoplasmose cerebral, encefalite por HIV, esofagite por *Candida*,

infecção disseminada por *Mycobacterium avium*, meningite criptocócica, sarcoma de Kaposi, linfoma, infecção disseminada citomegalovírus, entre outras (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

Os CDC categorizam o estágio clínico dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com a sintomatologia (fases acima descritas) acrescida da contagem de linfócitos CD4+ (Quadro 3). Assim, pacientes que apresentam sintomas das fases de infecção aguda e período de latência clínica, são categorizados como pertencentes à categoria “A”, os que apresentam os sintomas da fase sintomática precoce pertencem à categoria “B” e os pacientes com infecção avançada (AIDS) são inseridos na categoria “C”.

As subcategorias, como A₁, A₂ e A₃ são dependentes da contagem de CD4+. Exemplificando, o estágio clínico de um paciente que apresenta tuberculose pulmonar e contagem de linfócitos CD4+ de 350 células/milímetro cúbico (cel/mm³) é considerado como B₂ (*Centers for Disease Control - CDC, 1993; MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994*).

Quadro 3 – Estadiamento clínico da Infecção pelo HIV

CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4+/mm ³	CATEGORIAS – CDC		
	A	B	C
> 499	A ₁	B ₁	C ₁
200 - 499	A ₂	B ₂	C ₂
<200	A ₃	B ₃	C ₃

Fonte: *Centers for Disease Control (CDC) – 1993*.

Em média, a seqüência completa das fases da infecção sem tratamento é de aproximadamente 10 anos, sendo que a sobrevida média no estágio de imunossupressão grave é de nove meses (MARQUES; MANSUR, 1998).

2.8 Terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART)

A terapia anti-retroviral altamente ativa, em inglês denominada *highly active antiretroviral therapy* (HAART), é definida como uma combinação de drogas anti-retrovirais que pode reduzir a carga do HIV no plasma sanguíneo a níveis

indetectáveis e restaurar a função imune evidenciada pelo aumento da contagem de linfócitos CD4+, o que diminui a morbi-mortalidade associadas ao HIV (KALKUT, 2005).

Atualmente, são três classes de anti-retrovirais mais comumente utilizadas para o controle da infecção por HIV: 1) os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), 2) os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e 3) os inibidores da protease (IP). Os esquemas de terapia geralmente incluem dois ITRN somado a um ITRNN ou um IP (BRASIL, 2004; KALKUT, 2005). Esquemas duplos são prescritos apenas em situações especiais (BRASIL, 2004; KALKUT, 2005).

Os ITRN foram as primeiras drogas a serem desenvolvidas para tratamento da infecção por HIV. A Zidovudina (AZT) foi a primeira droga a ser aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1987. A partir dessa data, outros medicamentos foram introduzidos, sendo esses: Didanosina (ddI), Lamivudina (3TC), Zalcitabina (ddC), Estavudina (d4T), Tenofovir (TDF) e Abacavir (ABC). Essas drogas apresentam alta afinidade pela enzima transcriptase reversa do HIV após a fosforilação intracelular e sua ação é terminar, precocemente, a cadeia de replicação de DNA viral (BRASIL, 2004; KALKUT, 2005).

Os ITRNN não necessitam de fosforilação intracelular e provocam inibição da função da transcriptase reversa do HIV por meio de ligações em locais distintos dos locais de ligação dos ITRN. Nesta classe, estão incluídos Efavirez (EFV), Nevirapina (NVP) e Delarvirdina (DLV) (BRASIL, 2004; KALKUT, 2005).

A classe dos IP é composta por Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Amprenavir (APV), Lopinavir/r (LPV/r) e Atazanavir (ATV). Essas drogas bloqueiam a clivagem necessária das proteínas virais nos últimos passos do ciclo de replicação viral, causando a produção de partículas virais defeituosas e imaturas, portanto, não-efetivas (BRASIL, 2004; KALKUT, 2005).

2.8.1 Efeitos colaterais das drogas anti-retrovirais

Com relação aos efeitos colaterais dos anti-retrovirais, observa-se tanto a presença de reações adversas comuns que geralmente têm duração limitada e são tratadas sintomaticamente, quanto toxicidades verdadeiras, que aparecem a longo prazo e requerem substituição do medicamento ou outras intervenções (NADLER,

2000). Os principais efeitos colaterais dos anti-retrovirais são esquematizados no quadro 4.

Quadro 4 - Possíveis efeitos adversos comuns e tóxicos dos medicamentos anti-retrovirais disponíveis no Brasil.

MEDICAMENTOS ANTI-RETROVIRAIS	EFEITOS ADVERSOS COMUNS	EFEITOS TÓXICOS
ABC – Abacavir	Náuseas, cefaléia, fraqueza, insônia, dor abdominal, náuseas, vômitos diarréia, - mialgia, artralgia e exantema	
ddl -Didanosina	Cefaléia, diarréia, insônia, náuseas, vômitos, exantema, prurido, dor abdominal, estomatite, mialgia, “boca seca” e tontura.	Pancreatite, neuropatia sensório-motora periférica e alopecia.
d4T – Estavudina	Artralgia, febre e exantema.	neuropatia periférica sensorial dolorosa, anemia e elevação das transaminases hepáticas.
3TC – Lamivudina	-	acidose láctica e esteatose hepática
TDF – Tenofovir	-	Insuficiência renal, acidose láctica e esteatose hepática
ddC - Zalcitabina	Úlceras orais e esofagianas, vômitos, náuseas, dor abdominal, diarréia, anorexia, prurido, exantema, cefaléia, fadiga e febre.	Neuropatia sensório-motora, pancreatite,
AZT- Zidovudina	Cefaléia, insônia e mialgia.	Neutropenia, leucopenia e anemia.
DLV – Delavirdina	Exantema	Elevação dos níveis de transaminases hepáticas
EFV – Efavirenz	“Cabeça oca”, tontura, síndrome de desinteresse, cefaléia, exantema.	
NVP - Nevirapina	Exantema	Níveis enzimáticos hepáticos elevados
APV – Amprenavir	Cefaléia, náuseas, diarréia e exantema	-
ATV – Atazanavir	Intolerância gastrointestinal	Hiperbilirrubinemia, distúrbios de condução cardíaca, aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos e aumento das transaminases hepáticas.
IDN - Indinavir	Intolerância gastrointestinal, insônia, “Garganta seca” e “pele seca”.	Nefrolitíase e hiperbilirrubinemia indireta.
LPV/r – Lopinavir/r	Diarréia, náusea, vômito, parestesias periorais e de extremidades.	Aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos, aumento das transaminases, dislipidemia e lipodistrofia, hiperglicemia e diabetes.
NFV – Nelfinavir	Diarréia	Aumento de sangramentos em hemofílicos, aumento das transaminases, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia e diabetes.
RTV – Ritonavir	Náuseas, vômitos, diarréia, anorexia, Dor abdominal, fraqueza, parestesias, alteração do paladar e cefaléia.	Elevação de transaminases hepáticas e elevação de creatinina.
SQV – Saquinavir	Diarréia, náuseas e desconforto abdominal.	Elevação dos níveis de triglicerídeos, elevação dos níveis de enzimas hepáticas e elevação da creatinina.

Fonte: BRASIL, 2004; SILVA, 2002.

2.8.1.1 Efeitos colaterais dos inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN)

De forma geral, pode-se dizer que os ITRN são mais associados a intolerância gastrointestinal, cefaléias e *rasch* no início do tratamento, sendo efeitos tóxicos a mielosupressão, neuropatia periférica, pancreatite, a síndrome de acidose láctica. A provável causa dos efeitos adversos dos ITRN é a inibição da enzima polimerase gama (γ) do DNA mitocondrial. A ação dessas drogas reduz a disponibilidade das enzimas mitocondriais para síntese de ATP o que gera quadros de falta de energia para funcionamento celular (BRINKMAN; KAKUDA, 2000).

2.8.1.2 Efeitos colaterais dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)

Os ITRNN correlacionam-se com manifestações do sistema nervoso central, como pesadelos, dificuldade de concentração, tonturas e alterações cutâneas no início do tratamento e com hepatotoxicidade a longo prazo (BRINKMAN; KAKUDA, 2000; NADLER, 2000).

2.8.1.3 Efeitos colaterais dos inibidores da protease (IP)

Os IP geralmente causam alterações cutâneas, intolerância gastrointestinal a curto prazo. O uso crônico dessas drogas, juntamente com os outros anti-retrovirais e à própria ação do HIV, tem sido associado com a síndrome de lipodistrofia, que inclui alterações metabólicas (dislipidemia, diabetes, distúrbios da tireóide, hipogonadismo e infertilidade) além de alterações físicas, que se caracterizam por modificações na distribuição da gordura corporal e atrofia muscular. Observa-se, nos casos de lipodistrofia, a perda subcutânea de gordura e tecido muscular nas extremidades, como pernas, braços e face e o acúmulo de gordura na partes centrais do corpo, em torno do pescoço e ombros ou desenvolvimento de massa gordurosa dorso-cervical, também denominada de “corcunda de búfalo” (BRINKMAN; KAKUDA, 2000).

Em suma, os anti-retrovirais compõem o arsenal terapêutico atualmente disponível para o controle da infecção por HIV, sendo altamente capazes de

restabelecer a imunidade pela redução da carga viral, aumentando a sobrevivência dos pacientes infectados. Os medicamentos podem apresentar alguns efeitos adversos a curto prazo que geralmente são bem tolerados.

Contudo, os efeitos tóxicos, decorrentes do uso crônico têm sido associados com alterações corporais importantes como manifestações neurológica, cardíaca, endócrina, gastrointestinal, renal, hematológica, psiquiátrica, dermatológica e otoneurológica que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes e podem influenciar negativamente na adesão ao tratamento. Assim, é relevante o estudo dessas alterações e a busca pelo melhor esquema de terapia, composto por aqueles medicamentos capazes de atuarem na inibição da replicação do vírus e, ao mesmo tempo, serem menos tóxicos aos pacientes em uso de HAART (BRASIL, 2004; BRINKMAN; KAKUDA, 2000; KALKUT, 2005; SIMDON, 2001).

2.8.2 HAART e sistema cocleovestibular

A HAART modificou positiva e significativamente o prognóstico da infecção por HIV. Contudo, seu uso crônico tem sido associado com diversos efeitos colaterais, incluindo a ototoxicidade (MARRA *et al.*, 1997; SIMDON *et al.*, 2001).

Em estudo descritivo, a perda auditiva sensorineural foi encontrada em 29% de 99 pacientes em uso de HAART. Os autores consideraram como perda auditiva a presença de limiars auditivos maiores que 25 dB na frequência de 4 KHz em uma ou ambas orelhas. Tal achado correlacionou-se significativamente com uso de medicação anti-retroviral nos indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos (MARRA *et al.*, 1997).

Segundo relatos de caso, a ototoxicidade dos inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleotídeos/sídeos (ITRN) pode aumentar em pacientes que apresentaram idade superior a 45 anos, história pregressa de perda auditiva induzida por ruído, queixa de zumbido e de piora da audição com a terapia anti-retroviral (SIMDON *et al.*, 2001).

A associação entre o uso de didanosina e perda auditiva foi relatada em estudo de caso. O paciente queixava-se de hipoacusia quando estava em uso do medicamento. Avaliação audiométrica revelou perda auditiva neurossensorial bilateral com limiars auditivos de 40 a 60 dB. Após a interrupção do uso de

medicamento a audição do paciente melhorou progressivamente e retornou aos limiares de normalidade (VOGESER *et al.*, 1998)

Outro estudo retrospectivo de 968 pacientes em uso de HAART revelou que manifestações otológicas estavam presentes em 20% (n=193) dessa população. Os autores associaram essas manifestações às infecções oportunistas, medicamentos ototóxicos e ação direta do HIV. (PRASAD, *et al.*, 2006).

Tontura pode ser um efeito colateral dos anti-retrovirais. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais demonstrou que a queixa de tontura foi relatada por 0,8% dos 120 pacientes entrevistados com mais de um ano de uso de HAART (LIGNANI JÚNIOR, 2000). Há relato de caso no qual a queixa de vertigem foi associada ao uso do medicamento Abacavir. Tal sintoma deixou de ser relatado quando o paciente cessou o uso do medicamento. De acordo com os pesquisadores, o mecanismo pelo qual o Abacavir se associou com a vertigem ainda é desconhecido (FANTRY; STAECKER, 2002). Outro estudo revelou que 5,1% dos pacientes relatam tontura durante o primeiro mês de uso. Porém, nos prontuários médicos a prevalência dessa queixa foi de 4,2%, provavelmente por subestimação dos sintomas relatados pelos pacientes (PÁDUA, 2004).

Os ITRN, parte central da terapia anti-retroviral, inibem a replicação do HIV por interferirem na função da enzima DNA polimerase da transcriptase reversa viral (BRINKMAN; KAKUDA, 2000; SILVA, 2002).

Após serem captados pelas células do hospedeiro, os ITRN são transformados em forma de trifosfato, que possuem alta afinidade pela transcriptase reversa do HIV e competem com os substratos naturais da enzima (fosfatos de desoxinucleosídeo). Assim, os trifosfatos de ITRN são incorporados na cadeia de DNA em crescimento, provocando término prematuro da cadeia. (BRINKMAN; KAKUDA, 2000; SILVA, 2002).

Há evidências sugerindo que os ITRN causam disfunção mitocondrial importante (BRINKMAN; KAKUDA, 2000; SILVA, 2002). Os substratos de ITRN também afetam outras enzimas do hospedeiro, como a DNA polimerase γ . Essa é a única enzima responsável pela replicação do DNA mitocondrial (BRINKMAN; KAKUDA, 2000; SILVA, 2002). A inibição dessa enzima pode levar a depleção ou mutação do DNA das mitocôndrias provocando alterações na fosforilação oxidativa das células. Os danos teciduais causados pelo uso de ITRN, dessa forma, resultam (1) da carência de energia, pela redução da produção de ATP, (2) pela liberação de

radicais de oxigênio reativos que normalmente são neutralizados pela mitocôndria e (3) pelo distúrbio eletrolítico entre a mitocôndria e a membrana celular (BRINKMAN; KAKUDA, 2000; SILVA, 2002).

As alterações mitocondriais e conseqüentes danos teciduais causados pelo uso de ITRN têm justificado a maioria das reações adversas dessa medicação, incluindo a ototoxicidade (CAMPANINI *et al.*, 2005; MARRA *et al.*, 1997; SINDOM *et al.*, 2001).

Diversos estudos têm demonstrado que alterações mitocondriais, sejam herdadas geneticamente ou adquiridas, geram perda auditiva neurossensorial (CHENG *et al.*, 2005; CHINNERY *et al.*, 2000; LEHTONEN *et al.*, 2003; NADOL; MERCHANT, 2001; NATHAN, 1998; SEIDMAN *et al.*, 1996). Essa associação é justificada pela grande dependência de ATP que as CCE e CCI, da cóclea, apresentam, além da pouca resistência dessas células à toxicidade (HUNGRIA, 2000; OLIVEIRA, 1994; ZEMLIN, 2000).

Para adequado funcionamento coclear é necessária manutenção de grande concentração de potássio na endolinfa o que gera potencial de repouso de +80 mV (micro volts) em relação à perilinf. Isso é realizado por meio de transporte ativo contra-gradiente, isto é, transporte iônico que demanda de grande quantidade de energia na forma de ATP (OLIVEIRA, 1994; SILVA *et al.*, 2000). Por isso, essas células são ricas em mitocôndrias, única organela citoplasmática responsável pelo fornecimento desse tipo de energia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

A adequada despolarização das CCE e CCI, então, ocorre quando, ao tocarem a membrana tectória, seus cílios defletem, abrindo os portões dos íons de potássio. Esses íons ao entrarem nas células deflagram os potenciais elétricos responsáveis por desencadear os outros processos envolvidos na sensação auditiva. Na ausência de ATP por alterações mitocondriais, o potencial de repouso da endolinfa não é mantido, não há entrada de potássio nas células ciliadas, e assim não há geração de potenciais elétricos para sensação auditiva. Ainda, as substâncias tóxicas não neutralizadas pelas mitocôndrias podem lesar as células cocleares de forma irreversível.

Há, por outro lado, dados que se contrapõem à associação de ototoxicidade e terapia anti-retroviral. Estudo descritivo realizado com 33 pacientes infectados pelo HIV iniciantes no tratamento com HAART demonstrou que, em 8 meses de uso de HARRT, não houve piora da audição desses pacientes. Os autores sugeriram que,

se as drogas da HAART causam ototoxicidade, este é evento raro (SCHOUTEN *et al.*, 2006).

Assim, persiste a dúvida se os medicamentos anti-retrovirais são realmente ototoxicos ou não, demandando-se estudos controlados para esse esclarecimento.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as manifestações ototoxicas associadas ao uso de terapia anti-retroviral na infecção por HIV.

3.2 Objetivos específicos

- 1) avaliar características epidemiológicas de pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirais;
- 2) avaliar o perfil imunológico em pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirais;
- 3) descrever as prevalências de queixas otoneurológicas em pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirais;
- 4) descrever as doenças otoneurológicas em pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirais;
- 5) avaliar qual das manifestações otoneurológicas (audiológicas ou vestibulares) são mais freqüentes em pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirais;
- 6) avaliar o risco entre uso da medicação anti-retroviral e ototoxicidade

4 METODOLOGIA

As bases de dados utilizadas para revisão da literatura foram MEDLINE (*Medical Literature, Analysis and Retrieval System on line*), LILACS (Literatura Latino Americana de Ciências da Saúde), site do Ministério da Saúde do Brasil e acervo da Biblioteca do Campus da Saúde da UFMG. Os artigos selecionados nos banco de dados eletrônicos foram aqueles cujas datas se limitavam entre 1987 e 2006. As palavras-chave utilizadas foram: *hearing loss, tinnitus, dizziness, antiretroviral drugs, opportunist infections e HIV infections*.

4.1 Desenho e local do estudo

Neste estudo, comparou-se a freqüência de manifestações otoneurológicas em indivíduos infectados pelo HIV com e sem tratamento com HAART. O estudo foi desenvolvido com pacientes atendidos no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP/UFMG-PBH), durante o período de julho de 2005 a julho de 2006.

Este centro é uma co-gestão do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG e da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte.

4.2 População estudada

A população foi composta por pacientes infectados pelo HIV, de ambos os sexos, em estado clínico ou tratamentos satisfatórios, em uso ou não de medicação anti-retroviral atendidos entre julho de 2005 e julho de 2006 no CRT-DIP.

4.2.1 Amostragem

Para o cálculo do tamanho da amostra considerou-se a prevalência de alterações otoneurológicas em pacientes tratados com anti-retrovirais de 20% (PRASAD, *et al.*, 2006) e a prevalência em pacientes não tratados com essa medicação de 6,6% (MIZIARA; VALENTINI, 1999).

Os trabalhos selecionados para dar subsídio para o cálculo do tamanho amostral foram aqueles considerados de melhor qualidade do ponto de vista de metodologia dentre os já publicados sobre o assunto (CAMPANINI *et al.*, CASTRO *et al.*, 2000; 2005; CECARELLI *et al.*, 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 2000; DAVIS *et al.*, 1995; GRIMALDI *et al.*, 1993; MARRA *et al.*, 1997; MIZIARA; VALENTINI, 1999; PRASAD, *et al.*, 2006; SIMDON *et al.*, 2001; VOGESER *et al.*, 1998).

Nesse contexto, escolheu-se o que apresentava a menor prevalência de manifestações otoneurológicas em pacientes em uso de anti-retroviral e o de maior em pacientes infectados pelo HIV que não estavam em uso de anti-retroviral.

Desse modo, a menor diferença de ocorrência do evento esperado (manifestações otoneurológicas) foi usada para o cálculo. Utilizando-se o programa EPI-INFO, versão 6.01 e considerando-se um nível de confiança de 95% e um poder de 80%, o tamanho calculado foi de 114 pacientes para cada grupo.

Considerando-se que manifestação otoneurológica mostrou-se como queixa freqüente em indivíduos infectados pelo HIV, tendo-se como base as publicações sobre esse assunto, a alocação dos participantes por carta tornou-se possível. Considerou-se o total de cartas enviadas como o tamanho da amostra de cada grupo. A população alvo seria os que respondessem, pois supôs-se que queixa otoneurológica é incômodo, de modo que a carta convite seria suficiente para que o paciente se manifestasse, caso estivesse com essa queixa. Desse modo, a resposta do paciente referindo queixa otoneurológica e comparecendo ao serviço para ser avaliado foi o evento de interesse.

4.2.2 Seleção e captação dos pacientes

Os pacientes foram selecionados a partir de revisão de seus prontuários de atendimento. Os números dos prontuários e os nomes dos pacientes foram, aleatoriamente, coletados na secretaria do CRT-DIP em dia e horários agendados. A revisão dos prontuários foi realizada tanto na própria secretaria do CRT-DIP quanto no Serviço de Arquivamento Médico e Estatística do Hospital das Clínicas da UFMG (SAME).

Os pacientes selecionados foram contatados por envio de carta-convite (ANEXO A).

4.2.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta pesquisa os pacientes:

- 1) infectados pelo HIV conforme registro do diagnóstico médico;
- 2) assistidos pelo CRT-DIP;
- 3) maiores de 18 anos de ambos os sexos;
- 4) não-tratados com anti-retrovirais ou que estavam em uso regular de anti-retrovirais e que concordaram em participar do estudo.

4.2.4 Critérios de exclusão

Pacientes que abandonaram tratamento, sendo considerado como ausência ao serviço por mais de 8 meses, que tinham endereço incompleto pela revisão do prontuário ou cuja carta enviada tenha sido devolvida, não foram considerados.

Os critérios de exclusão em relação aos dados clínicos do paciente foram:

- 1) Contagem de CD4+ ausente;
- 2) Pacientes clinicamente instáveis e/ou internados.

4.3 Conferência do endereço e do envio das cartas-convite

A seleção dos pacientes foi feita a partir de endereços completos no prontuário. Em todos os prontuários que faltavam os códigos de endereçamento postal (CEP), foi realizada conferência com relação à associação entre “rua” e CEP para evitar o retorno de cartas por endereço incorreto.

4.4 Comitês de Ética em Pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido

O projeto deste estudo e seu termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) parecer 065/05 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte (CEP-SMSA/PBH) parecer 015/2005, conforme ANEXOS B e C.

Todos os indivíduos receberam informações sobre a importância, a metodologia, e propósitos do estudo além de informações sobre seus direitos

enquanto participantes. Essas informações foram fornecidas tanto pela leitura da carta de informação (ANEXO D), do termo de consentimento livre e esclarecido quanto pelo esclarecimento de dúvidas durante todo o questionamento e avaliação do paciente.

Ressalta-se que, aqueles indivíduos com acuidade visual comprometida ou os analfabetos receberam a leitura oral da carta de informação e do termo de consentimento. Assim, todos os sujeitos incluídos neste estudo concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento (ANEXO D) antes de responderem ao questionário do estudo e de serem submetidos a quaisquer tipos de testes.

4.5 Coleta dos dados

A coleta dos dados deste estudo foi realizada seguindo as etapas apresentadas no fluxograma abaixo:

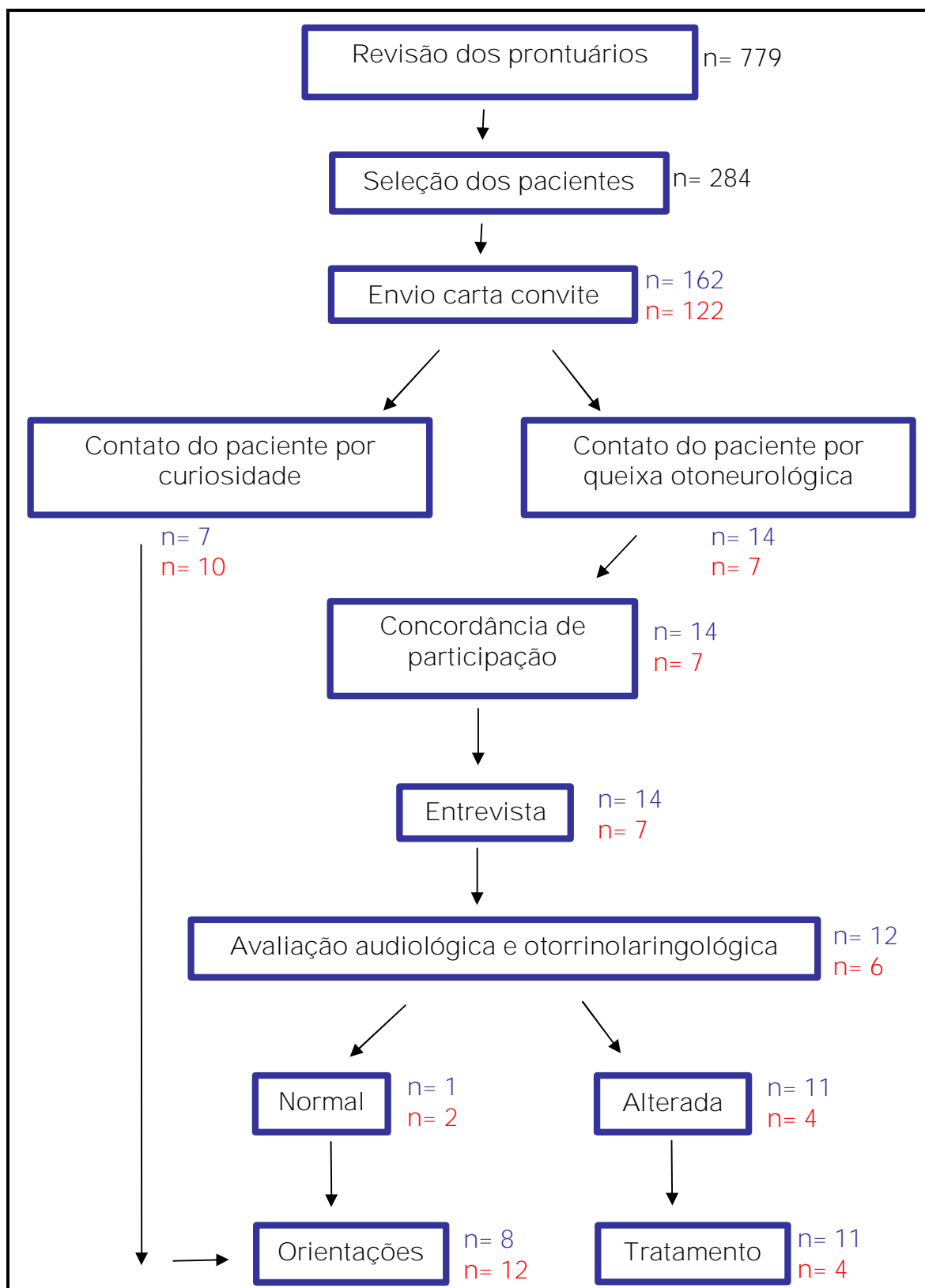


Figura 10 - Fluxograma do estudo

Azul = pacientes em uso de HAART

Vermelho = pacientes sem uso de HAART

4.5.1 Revisão dos prontuários

Os dados coletados na revisão dos prontuários foram:

- ü número de registro no SAME;
- ü idade e sexo;
- ü data de confirmação sorológica da infecção por HIV;
- ü data de início da terapia anti-retroviral;

Considerando-se a consulta mais recente do paciente, foram registrados:

- ü carga viral;
- ü contagem de linfócitos CD4,
- ü esquema de terapia anti-retroviral em uso;
- ü drogas utilizadas para outros tratamentos;
- ü presença ou não de queixas otoneurológicas (perda auditiva, zumbido ou tontura e/ou vertigem).

Ainda, foi verificada a confirmação, pelo registro médico, da regularidade do uso da medicação anti-retroviral e a presença de sintoma associado ao HIV. Na ausência desse registro e na presença de perfil imunológico satisfatório, o paciente foi incluído.

4.5.2 Entrevista

Todos os pacientes que responderam à convocação para o estudo com queixa otoneurológica e concordaram em participar foram submetidos à entrevista padronizada para o presente estudo (ANEXO E).

Na entrevista, procurou-se verificar a presença de queixas otológicas, vestibulares e os efeitos colaterais aos medicamentos da terapia anti-retroviral (SILVA, 2002; BRASIL, 2004).

Além disso, a história de saúde pregressa do paciente foi avaliada para controlar outros fatores de risco que poderiam atuar como fatores de confusão para distúrbios otoneurológicos como:

- 1) hereditariedade;
- 2) infecção por agentes oportunistas (citomegalovirose, criptococose, tuberculose, toxoplasmose, pneumonia, sífilis otológica, meningite e encefalite);
- 3) perda auditiva induzida por ruído ocupacional (PAIR);
- 4) ototoxicidade medicamentosa por aminoglicosídeos (estreptomicina, kanamicina, tobramicina, neomicina, gentamicina, amicacina e netilmicina), além de azitromicina, diuréticos de alça e quimioterápicos;
- 5) alterações otoneurológicas precedentes à infecção por HIV (história de otite, otosclerose, timpanoesclerose, neurinoma do acústico, perda auditiva hereditária, infecções maternas e pelo vírus da parotidite e trauma sonoro) e
- 6) presença de *diabetes* e distúrbios da tireóide, alterações cardiovasculares - cardiopatias, hipertensão arterial e placas de ateroma, infecções de vias aéreas superiores, doença auto-imune, distúrbios psiquiátricos, patologia central, entre outras.

4.5.3 Avaliação do paciente

Todos os pacientes que apresentavam queixas na entrevista e compareceram ao Hospital nos dias agendados para realização dos exames foram submetidos às avaliações audiológica (audiometria tonal e vocal e imitanciometria), otorrinolaringológica e exames complementares (quando necessário) para diagnóstico e tratamento adequados.

4.5.3.1 Avaliação Otorrinolaringológica e exames complementares

O exame otorrinolaringológico foi realizado por profissional com experiência na área de infectologia e constou de avaliação do ouvido, nariz, garganta e de queixas relacionadas ao equilíbrio.

Propedêutica complementar e exames de imagem foram solicitados para melhor esclarecimento do diagnóstico, quando necessário.

4.5.3.2 Audiometria e imitanciometria

As avaliações audiométricas (audiometria tonal e vocal) foram realizadas com audiômetro AMPLAID, modelo 260. Foram testadas as frequências de 250, 500, 1K, 2K, 3K, 4K, 6K e 8KHz por via aérea e 500, 1K, 2K, 3K, 4KHz por via óssea, quando os limiares aéreos ultrapassavam 25 dBNA.

A logaudiometria foi realizada pela determinação do limiar de reconhecimento de fala (LRF) e do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF).

A imitanciometria foi realizada com o imitanciômetro manual da marca Interacoustics modelo Az7, sendo realizada a pesquisa da curva timpanométrica e verificada a presença e o limiar do reflexo estapediano contralateral nas frequências de 500, 1K, 2K e 4KHz, bilateralmente.

4.5.3.3 Avaliação otoneurológica

O protocolo de avaliação otoneurológica considerado neste estudo foi o protocolo adotado pelo Laboratório de Otoneurologia do Hospital São Geraldo (anexo ao Hospital das Clínicas da UFMG). Tal protocolo inclui a avaliação do equilíbrio estático e dinâmico, abaixo definidas.

4.5.3.3.1 Avaliação do equilíbrio estático e dinâmico

Provas de Romberg, Romberg-Barré, Unterberger e prova da marcha, de olhos abertos e fechados.

4.6 Definição das variáveis

4.6.1 Variável de exposição

a) uso de anti-retrovirais.

4.6.2 Variável de desfecho

a) sintomas otoneurológicos, com posterior avaliação quanto à ocorrência de doença otoneurológica.

4.6.2.2 Definição de efeitos colaterais

Como efeitos colaterais, consideraram-se quaisquer efeitos que derivaram da ação farmacológica primária das drogas anti-retrovirais ou de outros medicamentos em uso. Dessa forma, foram considerados os efeitos colaterais mencionados nas “Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV – 2004” (BRASIL, 2004) e por SILVA (2002).

4.6.2.3 Possíveis fatores de confusão

- a) perdas auditivas e vestibulopatias prévias à infecção por HIV;
- b) tempo de infecção por HIV;
- c) uso de drogas ototóxicas;
- d) presença de outras doenças causadoras de distúrbios auditivos e otoneurológicos;
- e) alocação por carta.

4.6.2.4 Avaliação otorrinolaringológica

O diagnóstico otorrinolaringológico foi determinado pela avaliação clínica do paciente, história progressa e exames realizados.

4.6.2.5 Avaliação audiológica

Considerou-se na avaliação audiológica:

- 1) Audição normal: limiares auditivos até 25dB nas freqüências de 250, 500, 1K, 2K, 3K, 4K, 6K e 8KHz;
- 2) Perda auditiva condutiva: presença de *gap* aéreo-ósseo maior que 15 dB;
- 3) Perda neurossensorial: limiares auditivos ósseos e aéreos maiores que 25dBNA;

A imitanciometria foi considerada normal quando as curvas timpanométricas apresentavam formatação A (curva normal) e os reflexos estapedianos estavam presentes às freqüências de 500, 1K, 2K e 4K Hz.

4.6.2.6 Avaliação otoneurológica

Os parâmetros de interesse no teste vestibular foram ocorrência de desvios às provas de equilíbrio estático e dinâmico e exame neurológico e ocorrência, direção, habituação e efeito inibidor da fixação ocular dos nistagmos de posição e posicionamento;

4.7 Registro dos dados e análise estatística

O registro dos dados foi realizado em formulário padronizado para todos os pacientes.

Os dados foram registrados no Programa Epi-info, versão 6.01, sendo utilizados os testes estatísticos de *t* de *Student* para as variáveis contínuas o teste de Qui-quadrado para as variáveis categóricas. O nível de significância considerado foi de 5% e poder de estudo de 80%.

A partir da análise estatística selecionou-se quais os pacientes apresentaram doenças otoneurológicas relacionadas à terapia anti-retroviral e não a outras terapias, doenças pregressas, infecções oportunistas ou tempo de infecção pelo HIV.

Considerou-se que o erro gerado pela participação de pacientes sem doenças otoneurológicas ou não participação de pacientes com doenças otoneurológicas, mas que não responderam à carta, estaria diluído entre os dois grupos de estudo, já que a carta convite foi idêntica.

5 RESULTADOS

5.1 Revisão dos prontuários

Entre julho de 2005 e julho de 2006, foram solicitados ao SAME 2086 prontuários. Destes, 779 (37,3%) foram revisados, sendo selecionados 284 pacientes para participarem do estudo, a partir dos critérios de inclusão. As causas de exclusão de 495 (63,6%) prontuários estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por freqüência das causas de exclusão de 495 prontuários do estudo. Belo Horizonte, CTR-DIP, 2005-2006.

CAUSAS DE EXCLUSÃO DE PRONTUÁRIOS	FREQ (N)	PERCENT (%)
ABANDONO DE TRATAMENTO	172	34,8
TRATAMENTO IRREGULAR	80	16,1
ENDEREÇO INCOMPLETO	68	13,8
FALTA DE DADOS CLÍNICOS	58	11,7
ENDEREÇO INCORRETO (CARTA DEVOLVIDA)	48	9,8
SOROLOGIA NEGATIVA PARA HIV	31	6,2
MUDANÇA DE SERVIÇO	22	4,4
ÓBITO	11	2,2
PACIENTE NÃO PERTENCENTE AO DIP	2	0,4
MENOR DE 18 ANOS	2	0,4
PACIENTE INTERNADO	1	0,2
TOTAL	495	100

Dos 284 pacientes infectados pelo HIV selecionados para participar, 162 (57,0%) usavam anti-retrovirais (grupo de estudo) e 122 (43,0%) não estavam em uso dessa medicação (grupo controle). Carta convite, descrita no ANEXO A, foi enviada a todos os participantes.

Considerou-se como “abandono de tratamento” a ausência do paciente ao serviço por mais de 8 meses.

5.2 Dados epidemiológicos

A distribuição comparativa entre o número de indivíduos e sexo de ambos os grupos estudados está descrita no gráfico 1.

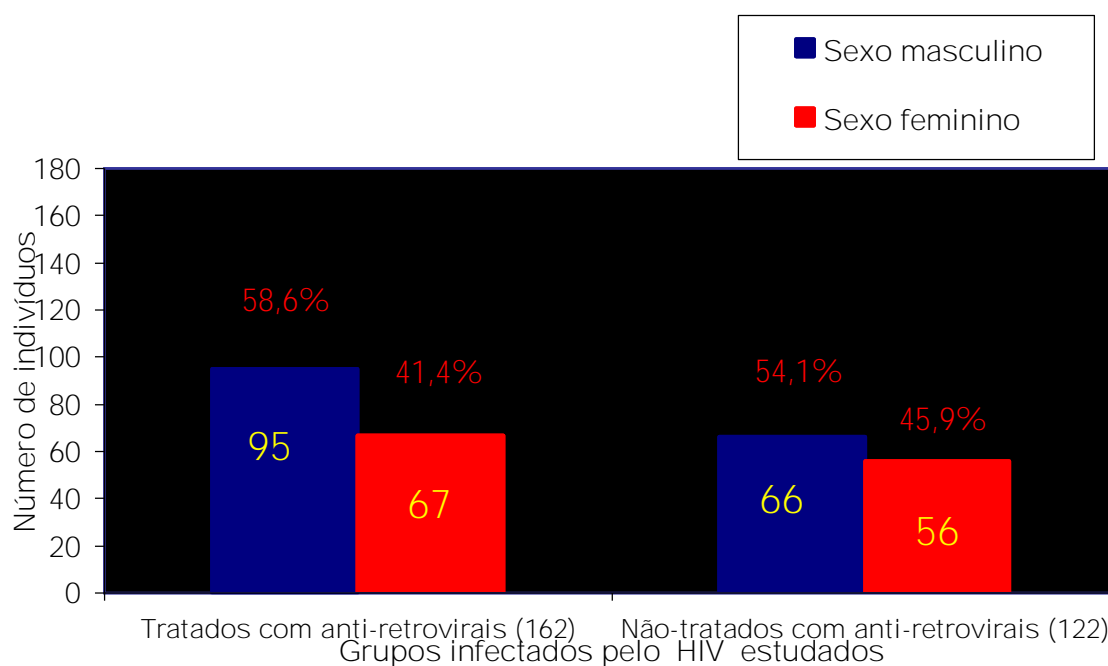


Gráfico 1 – Distribuição comparativa de 284 pacientes infectados pelo HIV, tratados e não tratados com anti-retrovirais em relação ao sexo. Belo Horizonte, CTR-DIP, 2005-2006.

Em relação à idade, observou-se que a média de idade do grupo não-tratado com anti-retrovirais foi de 34,7 anos (DP=34,7) e mediana de 34 anos, enquanto que no grupo tratado com anti-retrovirais, a média de idade foi de 41,8 anos (DP=9,3) e mediana de 41 anos ($P = 0,00$).

A tabela 2 resume a comparação entre as variáveis faixa etária e sexo dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 2 - Distribuição comparativa por frequência de 162 pacientes infectados pelo HIV tratados e 122 não tratados com anti-retrovirais em relação ao sexo e idade. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

VARIÁVEIS CLÍNICAS	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV			
	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=162 (%)	NÃO TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=122 (%)	P	OR (IC 95%)
IDADE				
18-28	8 (4,9)	31 (25,4)	-	1,00
29-38	44 (27,2)	52 (42,6)	0,01	3,28 (1,28-8,67)
39-48	80 (49,4)	31 (25,4)	0,00	10,00 (3,86-26,72)
49-58	20 (12,4)	8 (6,6)	0,00	9,69 (2,76-35,86)
59-68	8 (4,9)	0	0,00	-
69-79	2 (1,2)	0	0,05	-
SEXO				
MASCULINO	95 (58,6)	66 (54,1)	-	1,00
FEMININO	67 (41,4)	56 (45,9)	0,41	1,20 (0,73-1,99)

P=probabilidade de significância;
 OR=razão de chances;
 IC=intervalo de confiança.

A distribuição dos grupos por faixa etária está descrita no gráfico 2.

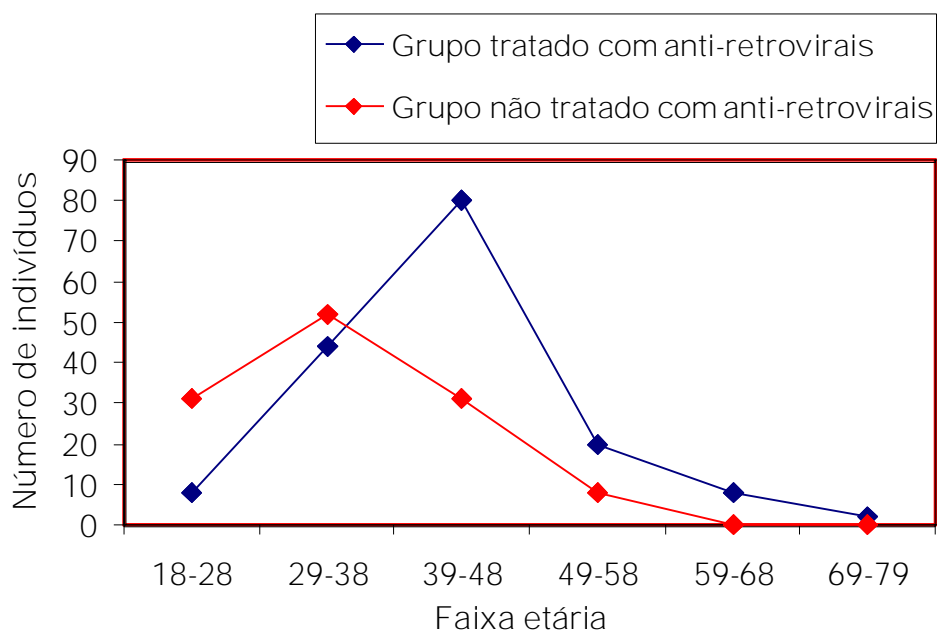


Gráfico 2 - Distribuição comparativa de 284 indivíduos, divididos nos grupos infectados pelo HIV tratados e não tratados com anti-retrovirais, de acordo com a faixa etária. Belo Horizonte, CTR-DIP 2005 - 2006.

5.3 Tempo de confirmação sorológica

O registro da data de confirmação sorológica da infecção pelo HIV não estava presente no prontuário de 40 pacientes tratados com anti-retrovirais e de nove pacientes que não eram tratados, de modo que o registro da data de confirmação sorológica de 49 pacientes não foi realizado. Logo, os dados relacionados ao tempo de confirmação sorológica referem-se a 122 pacientes tratados com anti-retrovirais e a 113 pacientes não-tratados com anti-retrovirais.

A diferença entre o tempo de confirmação sorológica entre os grupos estudados é apresentada na tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição comparativa de 235 pacientes infectados pelo HIV, divididos nos grupos tratados e não-tratados com anti-retrovirais, de acordo com o tempo de confirmação sorológica. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

TEMPO DE CONFIRMAÇÃO SOROLÓGICA (MESES)	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV		P
	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS (122)	NÃO TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS (113)	
MÉDIA	80,3	39,3	0,00
DESVIO-PADRÃO	33,9	31,2	

P= probabilidade de significância

5.4 Perfil imunológico

5.4.1 Contagem de CD4+

A contagem de CD4+ dos pacientes infectados pelo HIV tratados e não tratados com anti-retrovirais está disposta na tabela 4. Nenhum paciente incluído no estudo apresentou contagem abaixo de 200 cel/mm³.

Tabela 4 - Distribuição da contagem de linfócitos CD4+ entre os 284 pacientes infectados pelo HIV tratados e não tratados com anti-retrovirais incluídos no estudo. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.

CONTAGEM DE CD4+/mm ³	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV		P	OR (IC 95%)
	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS (%) N=162	NÃO TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS (%) N=122		
200-499	91 (56,2)	73 (59,8)	0,60	0.86 (0,52 – 1,43)
>500	71 (43,8)	49 (40,2)		

P=probabilidade de significância;

OR=razão de chances;

IC=intervalo de confiança.

5.4.2 Carga viral

Na tabela 5, a carga viral dos pacientes de ambos os grupos estudados é apresentada. O registro da carga viral de 12 pacientes do grupo controle e de 5 pacientes do grupo de estudo não foi encontrado nos prontuários médicos.

Tabela 5 - Distribuição comparativa da carga viral de 267 pacientes infectados pelo HIV com e sem tratamento com anti-retrovirais em relação à carga viral. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

PACIENTES INFECTADOS PELO HIV					
CARGA VIRAL (CÓPIAS DE RNA VIRAL/ML DE PLASMA)	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=157(%)	NÃO TRATADOS COM ANTI- RETROVIRAIS N=110(%)	P	OR	IC (95%)
ABAIXO DE 50	111(70,7)	16 (14,6)	-	1,00	-
ABAIXO DE 10.000	38 (24,2)	46 (41,8)	0,00	0,12	0,06-0,25
ACIMA DE 10.000	8 (5,1)	48 (43,6)	0,00	0,02	0,01-0,06

P=probabilidade de significância;

OR=razão de chances;

IC=intervalo de confiança.

5.5 Queixas otoneurológicas

A avaliação da frequência de queixas otoneurológicas foi feita nos prontuários excluídos, incluídos e na entrevista com os participantes com e sem uso de anti-retrovirais.

5.5.1 Prontuários médicos

Inicialmente, compararam-se os prontuários médicos incluídos e excluídos do estudo em relação à presença ou ausência de queixas otoneurológicas, a saber: tontura, zumbido, hipoacusia ou otalgia.

No geral, sete (2,4%) registros de queixa otoneurológica foram feitos no grupo de prontuários incluídos e três (0,6%) no grupo de prontuários excluídos

($P=0,03$, $OR=4,14$; $IC=1,48-13,21$). A comparação dos grupos em relação ao tipo de queixa otoneurológica está disposta na tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição comparativa de 284 prontuários médicos incluídos e 495 excluídos no estudo em relação ao registro de queixa otoneurológica. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

PRONTUÁRIO MÉDICO				
QUEIXA OTONEUROLÓGICA	INCLUÍDOS N=284 (%)	EXCLUÍDOS N=495	P	OR (IC)
TONTURA	4(1,5)	1(0,2)	0,06	7,06 (0,74 – 166,57)
HIPOACUSIA	1 (0,3)	1(0,2)	0,59	1,75 (0,0 – 63,99)
ZUMBIDO	1 (0,3)	0	0,36	-
OTALGIA	1 (0,3)	1 (0,2)	0,59	1,75 (0,0 – 63,99)

P = probabilidade de significância

OR = razão de chances;

IC = intervalo de confiança

Das sete queixas nos prontuários incluídos no estudo, seis foram registradas nos prontuários de pacientes em uso de anti-retroviral e uma nos prontuários de pacientes sem uso dessa medicação ($P=0,12$). A distribuição comparativa por queixa está descrita na tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição comparativa de 162 pacientes infectados pelo HIV em tratamento anti-retroviral e 122 sem tratamento em relação ao tipo de queixa otoneurológica registrada nos prontuários médicos. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

PACIENTES INFECTADOS PELO HIV				
TIPOS DE QUEIXAS OTONEUROLÓGICAS	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=162(%)	NÃO TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=122(%)	TOTAL	P
NENHUMA	156 (96,4)	121 (99,2)	277	-
TONTURA	3 (1,8)	1 (0,8)	4	0,41
HIPOACUSIA	1 (0,6)	0	1	0,56
ZUMBIDO	1 (0,6)	0	1	0,56
OTALGIA	1 (0,6)	0	1	0,56

P = probabilidade de significância

5.6 Entrevista

Observou-se que, dos 162 pacientes em uso de anti-retrovirais, 14 (8,6%) relataram queixas otoneurológicas em resposta ao envio das cartas enquanto que, dos 122 pacientes que não usavam anti-retrovirais, sete (5,8%) apresentaram essas queixas ($P=0,48$).

Os tipos de queixas otoneurológicas foram especificados na entrevista clínica e estão dispostos na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição comparativa de 14 pacientes infectados pelo HIV tratados com anti-retroviral e 7 não tratados que foram avaliados por entrevista quanto à queixa otoneurológica. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006. N=284

QUEIXA OTONEUROLÓGICA	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV		P
	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=162(%)	NÃO TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS N=122(%)	
HIPOACUSIA E ZUMBIDO	7 (4,3)	1 (0,8)	0,07
HIPOACUSIA	4 (2,5)	3 (2,5)	0,63
ZUMBIDO	1 (0,6)	3 (2,5)	0,22
TONTURA	2 (1,2)	0	0,31
TOTAL	14 (8,6)	7 (5,8)	0,48

P = possibilidade de significância

Os esquemas terapêuticos distribuídos por frequência que foram utilizados para o tratamento dos pacientes estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Frequência e prevalência dos esquemas terapêuticos utilizados pelos 162 pacientes do grupo de estudo. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

NÚMERO	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS	FREQ (N)	PERCENT (%)
1	AZT+3TC+EFV	65	40,1
2	AZT+3TC+NVP	12	7,4
3	AZT+3TC+NFV	11	6,8
4	AZT+3TC+LPV/r	9	5,6
5	ddl+3TC+APV+RTV	7	4,3
6	AZT+3TC+ATV	5	3,1
7	AZT+ddl+LPV/r	3	1,9
8	3TC+d4T+NVP	3	1,9
9	3TC+d4T+EFV	3	1,9
10	AZT+3TC+ATV+TDF	3	1,9
11	AZT+3TC+LPV/r	2	1,2
12	AZT+3TC+RTV	2	1,2
13	AZT+ddl+NVP	2	1,2
14	AZT+ddl+NFV	2	1,2
15	ddl+3TC+LPV/r	2	1,2
16	3TC+d4T+LPV/r	2	1,2
17	3TC+TDF+ATV	2	1,2
18	3TC+TDF+EFV	2	1,2
19	AZT+ddl	2	1,2
20	AZT+3TC+IDV+RTV	2	1,2
21	3TC+d4T+ LPV/r	2	1,2
22	3TC+TDF+RTV+LPV/r	2	1,2
23	d4T+3TC+ATV+RTV	1	0,6
24	AZT+3TC+IDN	1	0,6
25	3TC+d4T+NFV	1	0,6
26	d4T+ddl+NFV	1	0,6
27	EFV+IDN+ddl	1	0,6
28	ddl+NFV	1	0,6
29	AZT+ddl+EFV	1	0,6
30	D4T+ddl+EFV	1	0,6
31	AZT+3TC+TDF+EFV	1	0,6
32	3TC+d4T+NFV+ATV	1	0,6
33	ddl+EFV+APV	1	0,6
34	3TC+ATV+RTV+TDF	1	0,6
35	AZT+EFV	1	0,6
36	EFV+LPV/r	1	0,6
37	d4T+ddl+NVP	1	0,6
38	AZT+ddl+LPV	1	0,6
39	AZT+ddl+ATV	1	0,6
	TOTAL	162	100

Interessou analisar a relação entre os esquemas terapêuticos encontrados e prevalência de sintomas otoneurológicos. Assim, descreveram-se os números de pacientes em uso de cada esquema com o percentual de queixas otoneurológicas encontradas à entrevista. Essa relação está disposta na tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição por freqüência dos seis esquemas terapêuticos que se associaram às queixas otoneurológicas. N=86. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

ESQUEMAS DE HAART ASSOCIADOS A QUEIXAS OTONEUROLOGICAS	FREQÜÊNCIA DE USO (N)	QUEIXAS N (%)
AZT+3TC+EFV	65	8 (12,3)
AZT+3TC+NVP	12	1 (8,3)
d4T+3TC+EFV	3	2 (66,6)
ddl+3TC+LPV/r	2	1 (50,0)
d4T+3TC+LPV/r	2	1 (50,0)
ddl+AZT+NFV	2	1 (50,0)
TOTAL	86	14 (16,2)

5.7 Avaliação dos pacientes com queixas otoneurológicas

5.7.1 Comparação entre busca por prontuário e por carta-convite

As queixas otoneurológicas em resposta à carta-convite foram 3,16 vezes mais freqüentes (n=21) do que as queixas registradas nos prontuários médicos (n=7) para os mesmos 284 pacientes (P=0,01, OR=3,16; IC=1,25-8,32).

5.7.2 Perdas

Dos 14 pacientes com queixas do grupo de estudo, 12 (85,7%) foram submetidos à avaliação audiológica e otorrinolaringológica. Dos sete pacientes com queixas do grupo controle, seis (85,7%) foram submetidos à avaliação audiológica e otorrinolaringológica. Assim, a perda em relação à finalização do diagnóstico foi de dois (14,3%) pacientes do grupo de estudo e um (14,3%) paciente do grupo controle.

Assim, três pacientes não compareceram ao Hospital São Geraldo para serem avaliados por razões desconhecidas.

5.7.3 Doenças otológicas

A tabela 11 apresenta a comparação entre os diagnósticos otológicos dos pacientes de ambos os grupos, sem correlacioná-los com a confirmação sorológica da infecção pelo HIV. Importa mencionar que um paciente do grupo de estudo e dois pacientes do grupo controle relataram queixas otoneurológicas, mas não apresentaram quaisquer alterações que as justificassem ao exame clínico. Assim, os diagnósticos otológicos apresentados na tabela 11 referem-se a 11 pacientes em uso de anti-retrovirais e a quatro pacientes sem uso dessa medicação.

Tabela 11 - Distribuição comparativa dos 11 pacientes infectados pelo HIV tratados com anti-retroviral e 4 pacientes sem tratamento em relação ao diagnóstico otológico. N= 284. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006.

DIAGNÓSTICO OTOLÓGICO	PACIENTES INFECTADOS PELO HIV		P
	TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS	NÃO TRATADOS COM ANTI-RETROVIRAIS	
	N=162	N=122	
PAIR*	3 (1,8)	2 (1,6)	0,62
ROLHA DE CERUME	2 (1,3)	2 (1,6)	0,58
PANS** IDIOPÁTICA	3 (1,8)	0 (0)	0,18
OTOSCLEROSE	2 (1,3)	0 (0)	0,32
OTITE CRÔNICA	1 (0,6)	0 (0)	0,56
TOTAL	11 (6,7)	4 (3,2)	-

*PAIR= perda auditiva induzida por ruído

**PANS= Perda auditiva neurossensorial

P= probabilidade de significância

O critério utilizado para o diagnóstico de PAIR foi a perda auditiva neurossensorial bilateral com entalhe nas freqüências de 4 a 6 KHz e história progressa, de no mínimo, 10 anos de exposição à ruído ocupacional. (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1994).

Os critérios utilizados para o diagnóstico de otosclerose foram: 1) hipoacusia, 2) zumbido, 3) presença ou não de casos hereditários de otosclerose, 4) início na terceira década de vida, 5) perda auditiva condutiva e/ou neurossensorial uni ou bilateral com IPRF dentro da normalidade ou compatíveis com grau da perda, quando neurossensorial, 6) ausência ou redução acentuada do reflexo estapediano, 7) focos de otosclerose na avaliação radiológica (tomografia computadorizada de ouvido); 8) ausência de líquido inflamatório na orelha média e 9) outros exames otorrinolaringológicos normais (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1994).

A otite média crônica caracterizou-se pela presença de perfuração central do tímpano ou alterações cicatriciais da membrana do tímpano e, até mesmo, timpanoesclerose. Frequentemente, encontra-se perda auditiva condutiva com IPRF dentro da normalidade, ausência de reflexos estapedianos e reduzida mobilidade timpânica na timpanometria (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1994).

Perda auditiva neurossensorial idiopática foi definida quando todas as possíveis causas desse tipo de perda auditiva foram excluídas, não sendo possível associar qualquer causa conhecida à lesão coclear (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1994).

5.7.4 Início da doença otológica após a confirmação sorológica da infecção pelo HIV

Considerando apenas as doenças otológicas que se manifestaram após a confirmação sorológica da infecção pelo HIV, isto é, excluindo-se lesões prévias como PAIR e otite crônica, observou-se maior prevalência de alterações otológicas nos pacientes que faziam uso de medicação anti-retroviral ($P=0,05$). Tais alterações foram otosclerose ($n=2$) e perda auditiva neurossensorial idiopática ($n=3$).

Os dados dos pacientes com relação a tempo de uso de terapia anti-retroviral, esquema utilizado, exame otoneurológico alterado, e tempo de confirmação sorológica da infecção por HIV estão apresentados no ANEXO F.

O quadro 5 apresenta a descrição entre esquema terapêutico, tipo e grau de perda auditiva e diagnóstico otoneurológico dos cinco casos de perda auditiva nos pacientes em uso de HAART. Todos os casos de perda auditiva foram bilaterais simétricos, contudo, no caso dois, o paciente apresentou assimetria de perda. Nos casos 3, 4 e 5 observou-se grau leve às frequências médias, mas em todos esses,

observou-se declínio dos limiares nas freqüências agudas, variando o grau de moderado a profundo.

Quadro 5 - Descrição de esquema terapêutico, tipo e grau de perda auditiva e diagnóstico otoneurológico dos cinco casos iniciados após confirmação sorológica da infecção por HIV. Belo Horizonte, CRT-DIP 2005-2006

CASOS	ESQUEMAS TERAPEUTICOS	PERDA AUDITIVA		DIAGNÓSTICO OTONEUROLÓGICO
		TIPO	GRAU	
1	ddl+AZT+NFV	Conduutivo	Moderado	Otosclerose estapediana
2	d4T+3TC+LPV/r	Neurosensorial	Profundo OD Moderado OE	Otosclerose coclear
3	AZT+3TC+EFV	Neurosensorial	Leve	PANS idiopática
4	ddl+3TC+LPV/r	Neurosensorial	Leve	PANS idiopática
5	AZT+3TC+NVP	Neurosensorial	Leve	PANS idiopática

OD= orelha direita

OE= orelha esquerda

PANS=perda auditiva neurosensorial

5.7.5 Esquemas terapêuticos e doenças otológicas

Investigando a relação entre esquemas terapêuticos e doenças otoneurológicas (ANEXO F), observou-se que a otosclerose associou-se com os esquemas d4T+3TC+LPV/r e ddl+AZT+NFV. Perda auditiva neurosensorial idiopática foi observada com os esquemas ddl+3TC+LPV/r, AZT+3TC+EFV e AZT+3TC+NVP.

5.8 Outros efeitos colaterais da HAART

De todos os pacientes em uso de medicação entrevistados (n=14), dois pacientes (14,2%) relataram sentirem “cabeça oca” em uso de efavirez e um (7,1%)

relatou diarreia associada ao uso de didanosina e lipodistrofia e dislipidemia associadas ao uso de nelfinavir.

5.9 HAART e perda auditiva neurosensorial

Sete drogas compuseram os quatro esquemas associados com perda auditiva neurosensorial encontrados neste estudo, sendo essa correlação mostrada na tabela 12:

Tabela 12 – Correlação entre os anti-retrovirais utilizados por 162 pacientes infectados pelo HIV tratados com HAART e cinco casos de perda auditiva neurosensorial observados no estudo. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2005-2006.

Anti-retrovirais	Usuários N (%)	Perda auditiva neurosensorial	P	OR (IC)
3TC	142 (87,6)	4	0,58	-
AZT	126 (77,7)	2	0,21	0,27 (0,03 – 2,85)
EFV	77 (47,5)	1	0,34	0,36 (0,01 – 4,00)
ddl	27 (16,6)	1	0,52	1,69 (-)
LPV/r	24 (14,8)	2	0,10	6,18 (0,58 – 65,85)
NVP	18 (11,1)	1	0,37	2,76 (-)
d4T	16 (9,8)	1	0,34	3,18 (-)

P= probabilidade de significância

OR= razão de chances

IC= intervalo de confiança

6 DISCUSSÃO

6.1 Amostra populacional

Considerando-se que o cálculo amostral foi de 114 pacientes para cada grupo e tendo-se desenvolvido o estudo com 122 pacientes no grupo controle e 162 no grupo de estudo, supõe-se que o tamanho amostral foi suficiente para avaliar a diferença entre os grupos.

A seleção aleatória dos pacientes, de ambos os grupos, foi realizada pela mesma pesquisadora, com formulário próprio, para evitar-se o viés entre pesquisadores. Assim, todos os participantes foram submetidos à mesma probabilidade de inclusão/exclusão no estudo.

Comparando-se tamanho desta amostra com outros estudos em que há sugestão de ototoxicidade dos anti-retrovirais, observou-se que a casuística do presente estudo foi bastante expressiva. Os estudos de Marra *et al.*, (1997) e de Castro *et al.*, (2000) foram pesquisas descritivas, nas quais o controle do uso dos medicamentos anti-retrovirais não foi realizado. A amostragem utilizada nesses estudos foi de 99 e 30 pacientes respectivamente. Nos relatos de casos, a ototoxicidade dos medicamentos anti-retrovirais foi relatada como provável etiologia das manifestações otoneurológicas encontradas (FANTRY; STAECKER, 2002; VOGESER *et al.*, 1998; SIMDON *et al.*, 2001). No presente estudo, pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirais foram igualmente selecionados, contactados e questionados quanto à presença de queixa otoneurológica, história pregressa de doenças otoneurológicas, medicações em uso e efeitos colaterais dos anti-retrovirais.

6.2 Características epidemiológicas

De acordo com gráfico 1 e tabela 2, os grupos foram semelhantes em relação ao sexo, com predomínio do sexo masculino, em ambos os grupos. A maior prevalência da doença em homens, encontrada neste estudo, reproduz o que acontece na população infectada pelo HIV, em que, classicamente, se observa maior prevalência do sexo masculino, apesar do aumento do número de mulheres infectadas ao longo dos anos (BRASIL, 2005; ROUQUAYROL *et al.*, 2003).

Em relação à idade, os grupos foram diferentes na comparação estatística, conforme tabela 2 e gráfico 2. No grupo em uso de anti-retrovirais predominou a faixa etária de 39 a 48 anos, enquanto no grupo que não estava em uso de anti-retrovirais predominou a faixa etária de 29 a 38 anos. Quando se comparou idade, considerando-se a idade média geral, os indivíduos do grupo em uso de medicação mostraram-se mais velhos (Tabela 2) ($P=0,00$).

A diferença estatisticamente significativa para idade entre os grupos poderia ser justificada pelo fato de que os pacientes em tratamento com anti-retrovirais foram provavelmente infectados a mais tempo do que os pacientes que não eram tratados com essas drogas, uma vez que estes estariam em uma fase que antecede o uso de HAART. Isso pode ser comprovado pela diferença estatística encontrada entre os grupos com relação ao tempo de confirmação sorológica ($P=0,00$). Verificou-se que os pacientes do grupo de estudo apresentaram maior tempo de confirmação sorológica da infecção pelo HIV do que os pacientes do grupo controle (Tabela 3). O que também se justificaria pela evolução natural da doença (MARQUES; MANSUR, 1998; SAAG, 1994).

6.3 Perfil imunológico

6.3.1 Contagem de CD4+ e carga viral

Conforme a tabela 4, os grupos foram semelhantes com relação à contagem de CD4+ ($P=0,60$). Quando se analisou a carga viral dos grupos, observou-se que o risco do paciente em uso de anti-retroviral de ter carga viral menor que 10.000 cópias/ml foi 12% maior ($P=0,00$; $OR=0,12$, $IC=0,06 - 0,25$) quando comparado ao grupo que não estava em uso de anti-retroviral (Tabela 5).

Assim, é possível especular que os pacientes do grupo em uso de anti-retrovirais não estariam sob o efeito do HIV para causar queixas e doenças otoneurológicas encontradas no estudo, já que a maioria estava com carga viral muito baixa. Mas esses pacientes poderiam estar sob a ação ototóxica das drogas anti-retrovirais para justificar as queixas otoneurológicas. Para o grupo que não estava sendo tratado, esse raciocínio faz crer que a causa das queixas e doenças otoneurológicas presentes no grupo não tratado estariam associados à ação do vírus, uma vez que esses pacientes estavam com carga viral bem mais elevada.

Ressalta-se que o ideal era um grupo controle com pacientes com carga viral abaixo de 50 cópias/ml. Isso porque as doenças vistas nesse grupo poderiam hipoteticamente ter sido causadas pelo HIV. Logo, a presença maior carga viral no grupo controle pode ter sido um fator de confusão, elevando o percentual de queixas e doenças para cima nesse grupo.

6.4 Manifestações otoneurológicas na infecção por HIV

Avaliando-se inicialmente o registro do número total de queixas no prontuário, observou-se que a frequência de queixas registradas os prontuários selecionados foi maior ($P=0,03$; $OR=4,14$; $IC=1,48-13,21$) que a frequência nos prontuários de pacientes excluídos do estudo (Tabela 6). Também foi observado maior número de queixas de tontura nos prontuários dos pacientes incluídos ($P=0,06$). Acredita-se que o fato dos pacientes incluídos estarem em tratamento e acompanhamento adequados permitiu que o registro de suas queixas fosse realizado com mais frequência do que nos prontuários de pacientes excluídos. As principais causas de exclusão desses pacientes foram abandono e irregularidade de tratamento (Tabela 1), o que confirma essa menor frequência de queixas nos prontuários, pois não permitiram o registro da situação real do paciente.

Ressalta-se que a análise dos dados excluídos foi importante para garantir a seleção de uma amostra sem viés no que diz respeito à presença de queixa otoneurológica.

Na resposta ao envio de cartas, o comportamento dos dois grupos com relação ao contato por queixas e comparecimento para entrevista e avaliação, foi semelhante (Tabela 8). Por outro lado, ao comparar-se o tipo de manifestações apresentadas, a saber: rolha de cerume e PAIR no grupo não tratado e PANS idiopática e otosclerose no grupo tratado, é possível questionar se as doenças relacionadas a alterações da cóclea estiveram mais presentes no grupo tratado com HAART (Tabela 11).

Avaliando-se as publicações em relação às manifestações otoneurológicas desde 1987, observa-se uma mudança do perfil de doenças. Antes do advento da terapia anti-retroviral, os achados otoneurológicos relacionavam-se às infecções oportunistas e neoplasias que ocorrem com a progressão da infecção pelo HIV (BOHADANA *et al.*, 1998; CECARELLI *et al.*, 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 1992;

DAVIS *et al.*, 1995; FERREIRA *et al.*, 1995; GONÇALVES, 1995; GRIMALDI *et al.*, 1993; HART 1989; KLEIN, 1995; KOHAN *et al.*, 1988; MEYNHARD, 1997; MOAZZES; ALVI, 1998; PARK, 1992; RAREY, 1990; SANDE; VOLBERDING, 1995; TIMON; WALSH, 1989). A monoterapia utilizada de 1987 a 1997 para o controle da infecção pelo HIV ainda não permitia o controle efetivo da doença.

Com o advento da HAART em 1997 (KALKUT, 2005), o controle clínico da infecção por HIV tornou-se possível. Ao mesmo tempo, começaram a surgir publicações associadas às manifestações otoneurológicas, que poderiam estar associadas à ototoxicidade como provável etiologia dessas manifestações (CAMPANINI *et al.*, 2005; CASTRO *et al.*, 2000; MARRA *et al.*, 1997; SIMDON *et al.*, 2001; VOGESER *et al.*, 1998). Contudo, tratava-se de estudos não controlados ou relatos de caso.

6.4.1 Análise crítica

A grande variação na prevalência de manifestações otoneurológicas nos estudos já publicados necessita ser comentada. No presente estudo, verificou-se prevalência total de queixas otoneurológicas de 8,6% entre os pacientes que fazem uso de medicamentos anti-retrovirais e 5,7% entre aqueles que não fazem o uso dessa medicação (Tabela 8). Excluindo-se as queixas associadas à PAIR, observou-se prevalência total de queixas otoneurológicas de 6,17% no grupo de estudo e 4,09% no grupo controle (Tabela 8).

Conforme a tabela 8, a queixa de hipoacusia e zumbido foi relatada por 4,3% dos pacientes em uso de anti-retrovirais e por 0,8% dos pacientes sem uso dessas drogas. Quando se comparou a hipoacusia como queixa isolada, não associada ao zumbido, a prevalência foi idêntica entre os grupos (2,5%). Zumbido foi relatado por 0,6% dos pacientes em uso de HAART e por 2,5% dos pacientes não submetidos a essa terapia. A queixa de tontura só esteve presente no grupo tratado com anti-retrovirais e em baixa frequência (1,2%). Sabe-se que a associação de zumbido e hipoacusia são indicativos de lesão coclear e, nesse estudo, predominaram no grupo em uso de HAART (LOPES FILHO, 1996). Por outro lado, os casos de hipoacusia observados no grupo não tratado com HAART estiveram associados à rolha de cerume. Logo, é possível supor que os casos de perda auditiva observados no grupo em uso de HAART foram devido à lesão coclear.

Em relação à frequência de manifestações otoneurológicas, quatro estudos publicados apresentam frequência bem mais elevada do que foi, aqui, observado (CASTRO *et al.*, 2000; CECCARELLI *et al.* 1997; CHANDRASEKHAR *et al.*, 2000; MARRA *et al.*, 1997).

Castro *et al.* (2000) avaliaram por entrevista clínica 30 pacientes infectados pelo HIV em diferentes estágios da doença, sendo que 21 usavam anti-retrovirais. Os esquemas não foram registrados pelos autores. Hipoacusia foi queixa observada em 40% dos pacientes avaliados, não sendo avaliadas outras queixas otoneurológicas. Considerando os 21 que usavam anti-retrovirais, 11 (52%) apresentaram hipoacusia.

Ceccarelli *et al.* (1997) avaliaram 20 pacientes infectados pelo HIV sendo que 11 usavam anti-retrovirais em monoterapia. Queixas otológicas estiveram presentes em 55% da amostra avaliada.

Marra *et al.* (1997) verificaram prevalência de 32% de hipoacusia, 30% de vertigem e 46% de zumbido ao entrevistarem 99 pacientes infectados pelo HIV tratados com monoterapia anti-retroviral.

Chandrasekhar *et al.* (2000) avaliaram 50 pacientes em diferentes fases da doença e verificaram prevalência de 29% de hipoacusia, 26% de zumbido e 32% de tontura. Não analisaram correlação de HAART e tais sintomas, assim como o perfil do paciente que fez parte do estudo.

Nessas quatro publicações acima descritas não foi esclarecido como se deu a seleção da amostra. Se os pacientes foram selecionados aleatoriamente ou se foram pacientes que procuraram atendimento especializado por já apresentarem queixas, o que pode ser considerado um viés de seleção desses estudos. Além disso, variáveis como uso de HAART, perfil imunológico dos pacientes e estágio da infecção pelo HIV não foram controladas nesses estudos.

Há, por outro lado, publicações que corroboram os achados encontrados no presente estudo (MIZIARA; VALENTINI, 1999; LIGNANI JUNIOR *et al.*, 2000).

Miziara; Valentini (1999) avaliaram as alterações otoneurológicas em estudo descritivo de 106 pacientes brasileiros infectados pelo HIV e revelaram prevalência de 6,6% de alterações otológicas. Os autores não relatam se os pacientes estavam ou não em uso de anti-retrovirais. Se considerarmos, no presente estudo, as doenças otoneurológicas observadas (Tabela. 11) e excluindo-se os exames

normais, encontraremos prevalência de 6,8% de alterações otológicas no grupo tratado com HAART e 3,2% no grupo não tratado ou de 10% para toda a amostra.

Lignani Júnior (2000) avaliou 120 pacientes infectados pelo HIV em uso de HAART do CTR-DIP com objetivo de verificar os efeitos colaterais relacionados ao tratamento e encontrou queixa de tontura em 0,8% dos pacientes entrevistados. A prevalência de queixa de tontura encontrada no presente estudo foi de 1,2% (Tabela 8). A semelhança da forma de coleta de dados, os tamanhos das amostras (162 e 120 respectivamente) e por se tratar da mesma população estudada (pacientes do CRT-DIP) permitiram que se encontrassem prevalências semelhantes com relação à tontura e uso de HAART em dois estudos científicos. Logo, tontura pode ser considerada como queixa pouco freqüente como efeito colateral de HAART.

Outro autor, Pádua, estudou em 2004, as reações adversas aos anti-retrovirais no primeiro mês de tratamento na mesma população estudada nesta pesquisa. Ao comparar os registros das queixas nos prontuários e queixas na entrevista, observou diferença estatisticamente significativa entre eles, sugerindo que há subestimação de queixas dos pacientes, confirmando o que aqui foi demonstrado. Neste estudo, as queixas otoneurológicas foram mais freqüentes na resposta à carta convite, do que nos prontuários médicos ($P=0,01$, $OR=3,16$; $IC=1,25-8,32$) sugerindo que houve perda de informação pelo prontuário, já que foram os mesmos pacientes avaliados. Esse fato também demonstrou que estimar a prevalência de queixas por entrevista foi um método melhor do que pelo prontuário, confirmando o que já é sabido quanto a métodos de coleta de dados.

6.5 Doenças otoneurológicas

Com respeito ao diagnóstico otoneurológico, observou-se que as perdas auditivas em pacientes que não faziam uso de anti-retrovirais (Tabela 11) foram desencadeadas por fatores comuns aos quais a população em geral está exposta, como rolha de cerume e ruído ocupacional (CAMPOS; COSTA, 2002; LOPES FILHO, 1996). Já no grupo em uso de terapia anti-retroviral, observou-se ocorrência de cinco perdas auditivas não relacionadas a rolha de cerume ou exposição ao ruído ocupacional. Nesse grupo, as perdas auditivas surgiram após o início da terapia anti-retroviral (Tabela 11). Tal fato sugere a influência do uso dos anti-retrovirais no surgimento e/ou desencadeamento da perda auditiva.

A otosclerose merece destaque, pois se observaram dois casos apenas no grupo em tratamento com HAART. A frequência dessa doença em pacientes em uso de anti-retrovirais foi de 1,3%. Estudos populacionais apresentam a prevalência de otosclerose na população como sendo de 0,1% a 1% (SCHUKNECHT; KIRCHNER 1974). Permanece a dúvida sobre haver correlação de otosclerose e uso de HAART.

A maior prevalência de otosclerose está em torno da 3ª e 5ª décadas de vida (SCHUKNECHT; KIRCHNER 1974), coincidindo com a idade média dos pacientes com otosclerose avaliados neste estudo (Tabela 2 e Gráfico 2). Entretanto, a ocorrência de otosclerose só ocorreu no grupo em uso de HAART. Logo, se os casos de otosclerose tivessem sido observados ao acaso, a ocorrência dessa doença deveria ter sido a mesma nos dois grupos estudados, uma vez que foram igualmente selecionados e contactados.

Sabe-se que os medicamentos anti-retrovirais interferem na função mitocondrial, que, por sua vez, pode estar alterada na fisiopatologia da otosclerose. Logo, a correlação entre otosclerose e uso de HAART é possível.

6.5.1 Otosclerose

A otosclerose é uma doença inflamatória, caracterizada por remodelamento ósseo anormal, no qual o tecido ósseo substituído não respeita o contorno normal dos ossículos ou do labirinto (CHOLE; MCKENNA, 2001).

Esse processo ocorre ao longo de vários anos e causa, inicialmente, fixação do estribo (perda condutiva) e evolui para acometimento coclear, causando perda auditiva neurossensorial (SALVINELLI *et al.*, 2002).

A doença é mais freqüente em mulheres do que em homens, sendo a proporção por sexo de 2:1 (SALVINELLI *et al.*, 2002).

Diversas teorias explicam o surgimento e progressão da otosclerose. Dentre estas, está a teoria de que a liberação de agentes inflamatórios podem ativar a ação de osteoclastos e osteoblastos (CHOLE; MCKENNA, 2001; LOLOV, 2004).

A toxicidade mitocondrial causada pelos ITRN poderia justificar a maior prevalência de otosclerose em paciente que estavam em uso de terapia anti-retroviral. As lesões mitocondriais poderiam gerar uma alteração do metabolismo celular ou mesmo morte de células por diminuição ou ausência de energia. Por conseqüência, substâncias inflamatórias poderiam ser liberadas por tais células, o

que poderia atuar como agente facilitador para o aparecimento da otosclerose nos indivíduos predispostos e em uso de terapia anti-retroviral.

Pode-se especular se o uso de anti-retrovirais causou ou contribuiu para o desencadeamento ou surgimento de otosclerose nos pacientes avaliados neste estudo (Tabela 11). Conforme tabela 5, os pacientes em uso dessas drogas apresentavam carga viral não detectável. Contudo, não é possível ratificar essa afirmação, uma vez que o desenho deste estudo foi do tipo transversal e não prospectivo, no qual se poderia acompanhar os pacientes e confirmar, com mais segurança, a ação do HIV e da HAART desde o início da infecção por HIV.

6.5.2 Perda auditiva neurosensorial (PANS)

A toxicidade mitocondrial dos ITRN poderia explicar a ocorrência de perda auditiva neurosensorial não associada à otosclerose ou à exposição ocupacional ao ruído encontrada em 1,8% dos pacientes tratados com HAART no presente estudo (Tabela 11). Essa prevalência confirma os achados de Campanini et al. (2005), em estudo retrospectivo, no qual os efeitos da monoterapia e da HAART foram avaliados em 470 pacientes. Foi constatada prevalência de 1% de perda auditiva neurosensorial em 220 pacientes em uso de HAART. Os autores sugeriram que a HAART seria a causa da perda auditiva, uma vez que tal alteração, não foi encontrada no grupo em uso de monoterapia anti-retroviral (n=250).

A diminuição na produção de energia celular e a conseqüente carência dessa energia para o funcionamento celular, poderiam provocar a morte das células ciliadas do ouvido interno, acarretando perdas auditivas neurosensoriais irreversíveis (CALABRESI; CHABNER, 1997; CHAMBERS; SANDE, 1997; CHENG, 2005; CHINNERY *et al.*, 2000; LEHTONEN *et al.*, 2003; NADOL; MERCHANT, 2001; PALOMINO; PACHÓN, 2003; RYBAK; WHITWORTH, 2005; SEIDMAN *et al.*, 2006; TSENG *et al.*, 1997). Tem sido demonstrado que maior idade e lesões otológicas prévias ao uso de terapia anti-retroviral podem predispor os pacientes em uso dessa medicação à maior ototoxicidade relacionada às drogas anti-retrovirais (MARRA *et al.*, 1997; SIMDON *et al.*, 2001).

Discutindo-se possíveis fatores de confusão na afirmação de que HAART pode predispor para perda auditiva neurosensorial, vale comentários acerca de

presbiacusia, que é a perda auditiva neurossensorial bilateral associada ao envelhecimento, como um possível diagnóstico diferencial.

As médias de idade de ambos os grupos estudados no presente estudo (Gráfico 2 e Tabela 2) estiveram fora da faixa de perda auditiva relacionada à idade (34,7 anos para grupo controle e 41,8 anos para grupo de estudo) o que exclui a possibilidade da perda auditiva encontrada ser devido à presbiacusia. Os pacientes com presença de lesões otoneurológicas prévias como PAIR e otite crônica foram excluídos da análise de perdas auditivas associadas com HAART.

Ao avaliar-se PAIR como possível fator de confusão, observou-se que a gravidade de PAIR, idade e tempo de exposição ao ruído não foi diferente entre os grupos.

6.5.3 Grau de perda auditiva

Como a perda auditiva neurossensorial idiopática só foi encontrada nos pacientes em uso de HAART, a comparação quanto ao grau de perda com grupo controle não foi possível. Contudo, constatou-se perda leve nas freqüências médias e piora dos limiares audiométricos nas freqüências agudas (Quadro 5). Esses resultados confirmam relatos da literatura, que sugerem que as freqüências agudas são mais acometidas do que as freqüências baixas e médias com uso de HAART (CASTRO *et al.*, 2000, MARRA *et al.*, 1997).

Estudo recente demonstrou que não houve piora da audição em 33 pacientes audiologicamente acompanhados por 8 meses (SCHOUTEN *et al.*, 2006). Contudo, além da amostra reduzida, acredita-se que o tempo de acompanhamento desses pacientes foi pequeno para ser detectada a ototoxicidade da HAART.

Quanto à PAIR, os poucos casos (n=5) encontrados e a forma transversal de coleta de dados não permitiram a realização de análise confiável a respeito da correlação entre piora do grau de PAIR e uso de HAART. Os poucos pacientes com PAIR não foram acompanhados desde o início da infecção, o que não permite afirmar se o próprio vírus, se a HAART ou o próprio ruído ocupacional estariam associados ou não para gerar esse tipo de perda.

Sugere-se que estudos prospectivos sejam realizados para esclarecimento dessa questão e para investigação mais apurada das manifestações vestibulares

associadas à HAART, que, conforme os resultados deste estudo, e confirmado por Lignani Júnior (2000) foram menos freqüentes do que as alterações auditivas.

6.6 Esquemas terapêuticos

Na associação entre esquemas e queixas, observou-se que de 39 esquemas prescritos na população em estudo (Tabela 9), os mais usados foram zidovudina + lamivudina + efavirenz, zidovudina + lamivudina + nevirapina, zidovudina + lamivudina + nelfinavir, zidovudina + lamivudina + lopinavir + ritonavir e didanosina + lamivudina + amprenavir+ ritonavir. Destes, aqueles que se associaram com queixas otoneurológicas foram (Tabela 10) zidovudina + lamivudina + efavirenz e zidovudina + lamivudina + nevirapina. Dentre os que se associaram com queixas otoneurológicas, os mais freqüentes foram: zidovudina + lamivudina + efavirenz e estavudina + lamivudina + efavirenz. Portanto, sugere-se que atenção maior deva ser dada à presença de queixa otoneurológica na administração dos esquemas acima citados.

Conjecturas podem ser feitas em relação a real causa da perda auditiva observada no grupo tratado com HAART: maior tempo de infecção pelo HIV, uso de outras drogas ototóxicas ou terapia anti-retroviral. A replicação viral estava controlada, visto que a maioria dos pacientes em uso de HAART tinham carga viral menor que 50 cópias por ml (Tabela 5). O uso de drogas ototóxicas não faria parte de possíveis fatores associados, visto que todos os pacientes negaram usar tais medicamentos.

Desse modo, os resultados desse estudo indicaram que os esquemas terapêuticos didanosina + lamivudina + lopinavir/r, estavudina + lamivudina + lopinavir/r, zidovudina+ lamivudina + efavirez, didanosina + zidovudina + nelfinavir e zidovudina+ lamivudina + nevirapina estariam associados à possibilidade de perda auditiva na população estudada (ANEXO F).

Ressalta-se que lamivudina foi o anti-retroviral que, de forma intrigante, esteve presente nos cinco esquemas, dentre 39, relacionados aos casos de perda auditiva neurossensorial encontrados neste estudo. Como tal fato não se repetiu com outra droga, esse achado gera questionamentos quanto a associação dessa droga, em específico, e presença de lesão coclear.

6.7 Outros efeitos adversos da HAART

O relato de outros efeitos adversos à HAART (BRASIL, 2004; NADLER, 2000; SILVA, 2002) neste estudo foi bastante raro. Dois pacientes (1,2%) relataram sentirem “cabeça oca” em uso de efavirez e um (0,6%) relatou diarreia em uso de didanosina, lipodistrofia e dislipidemia em uso de nelfinavir. Esses dados sugerem que a maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentou boa tolerância à HAART. Esses dados confirmam os achados de Lignani Júnior (2000) ao estudar os efeitos adversos da HAART nos primeiros 12 meses e a aderência ao tratamento. O autor constatou aderência ao tratamento em 74% da amostra estudada, sendo a tontura uma das queixas menos comuns.

6.8 Limitações no estudo

Possível fonte de erro no estudo foi a alocação de pacientes por carta simples, já que o retorno das cartas foi a única forma de confirmação da chegada da carta ao seu destino. A perda da amostra calculada maior que 10% é também fonte de erro em estudos comparativos (PAGANO; GAUVREAU, 2004). Observou-se, nesse estudo, que o retorno de carta foi semelhante entre os grupos (16,3% grupo controle e 17,2% grupo de estudo). Logo, o erro da alocação por cartas foi igualmente distribuído entre os grupos.

Em relação a perda da amostra ter sido maior que 10%, ressalta-se que a amostra utilizada (162 grupo de estudo e 122 grupo controle) foi maior do que o calculada (114 para cada grupo). Considerando que a frequência de ocorrência do evento de interesse (manifestação otoneurológica) permaneceu a mesma, a alocação de pacientes em maior número do que a necessária para avaliar a diferença entre os grupos garantiu a confiabilidade no estudo.

Outro fator associado à forma de alocação de pacientes utilizada, neste estudo, é a suposta condição sócio-econômica deficiente da maior parte da população do CRT-DIP, que poderia dificultar ou mesmo impossibilitar o contato do paciente. Contudo, esse erro foi diluído igualmente entre os grupos, uma vez que a carta foi a mesma para todos os pacientes do estudo.

A verificação das perdas auditivas e vestibulopatias prévias à infecção por HIV e uso de drogas ototóxicas, neste estudo, foi realizada por meio de questionário.

Assim, pode-se considerar que poderia haver erro associado à falha da memória do paciente com relação a essas variáveis. Assim, determinar se o início da afecção esteve ou não relacionado ao uso de medicação anti-retroviral poderia ser fator de confusão do estudo, da mesma forma que uso prévio de medicamentos ototóxicos.

Outro fator que poderia levar ao erro de diagnóstico neste estudo foi a presença de outras doenças associadas ao HIV causadoras de distúrbios auditivos e otoneurológicos. Todos esses fatores foram controlados pelo questionário, anamnese cuidadosa, além de todos os pacientes serem avaliados por otorrinolaringologista com experiência clínica e em infectologia.

A análise multivariada da associação entre uso de anti-retrovirais e perda auditiva neurossensorial não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas (Tabela 12). Esse fato sugere que, provavelmente, as lesões cocleares podem ter sido causadas pela interação dos anti-retrovirais utilizados e da susceptibilidade individual de cada paciente aos esquemas, do que propriamente a uma droga em específico. Contudo, foi avaliado número pequeno de pacientes (N=4) com perda auditiva neurossensorial. Assim, sugere-se que estudos com maior número de pacientes avaliados sejam realizados para definição mais segura da possível relação entre anti-retroviral e acometimento coclear.

7 CONCLUSÃO

- 1) Os grupos estudados foram semelhantes quanto ao sexo, predominando pacientes do sexo masculino nos dois grupos. Verificou-se que os pacientes tratados com anti-retrovirais eram mais velhos e com maior tempo de confirmação sorológica de infecção pelo HIV.
- 2) Os grupos foram semelhantes quanto à contagem de linfócitos CD4+, porém os pacientes em uso de HAART apresentaram menor carga viral que os pacientes não tratados com essa medicação.
- 3) A presença de sinais/sintomas audiológicos foi semelhante nos grupos tratados e não tratados com anti-retrovirais, com respectiva prevalência de 8,6% e 5,8%. A queixa de hipoacusia destacou-se pela significância clínica no grupo tratado ($P=0,07$).
- 4) Embora a frequência de afecções otoneurológicas tenha sido semelhante entre os grupos, com frequência de 7,4% no grupo tratado com anti-retroviral e 4,8% no grupo não tratado, o tipo de alteração encontrada foi diferente: rolha de cerume no grupo não tratado e perda auditiva neurossensorial idiopática e otosclerose no grupo tratado. Perda auditiva induzida por ruído foi observada com frequência semelhante em ambos os grupos.
- 5) As manifestações audiológicas foram mais frequentes do que as vestibulares.
- 6) O risco de ototoxicidade associada ao tratamento com anti-retrovirais parece ser real, porém menor do que tem sido relatado em estudos descritivos.

8 PROPOSIÇÕES

Sugere-se que outros estudos sejam realizados para melhor esclarecimento de questões levantadas no presente estudo, a saber:

- 1) Estudo prospectivo sobre a progressão da otosclerose em pacientes infectados pelo HIV em uso de HAART, enfatizando-se principalmente a relação idade e grau e tipo de perda auditiva, para verificar-se o quanto o uso de anti-retrovirais acelera o processo de surgimento e progressão dessa doença;
- 2) Avaliação audiológica prospectiva de pacientes infectados pelo HIV antes e após serem submetidos à HAART para adequada determinação do grau de acometimento auditivo causado por essa medicação. Esse estudo se torna relevante uma vez que há grande variabilidade entre pacientes com relação ao grau de perda auditiva e capacidade do organismo em responder a agravos, além da quantidade e tempo de exposição à HAART.
- 3) Estudo prospectivo de pacientes antes e após uso de anti-retrovirais para avaliação de associação entre uso de HAART e PAIR. Estudos apontam para possível efeito agravante do uso de HAART no grau de PAIR.

9 SUMMARY

Otoneurologic manifestations in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients have been associated with highly active antiretroviral therapy (HAART), with frequency around 20%. This study, performed between July 2005 and July 2006, correlated otoneurologic alterations and HAART. It was evaluated 779 medical records of the HIV-infected patients followed in the Training and Reference Center in Infection and Parasitic Diseases Orestes Diniz (CRT-DIP/UFGM-PBH) to select the patients who were taking HAART and who were not taking this medication that would participate of this study. The inclusion criteria were: age above 18 years and to be in regular accompaniment and treatment. The exclusion criteria were: change of attendance service; lacks of data referring to the immunological profile and clinically unstable and/or interned patients. It was selected 162(57%) patients in use of HAART (study group) and 122(43%) that were not in use of HAART (control group). Considering the selected participants, it was sent letter-invitation asking then to communicate with the researchers in case of dizziness, tinnitus, hearing loss or ear pain. Regarding the results, the groups were similar in relation to the sex; the mean age was 41.8 years for the group in use of HAART and 34.7 years for the group not in use of (P=0.00). The mean time of serologic confirmation was 80,3 months for the group in use of HAART and 39.3 for the group not in use of (P=0.00); CD4+ lymphocytes count was similar between the groups (P=0.60; OR=0.86; CI=0.52–1.43), the viral load was smaller in the group in use of HAART (P=0.00; OR=0.12; CI=0.06-0.25). Regarding the answer of the patients to the otoneurologic complaints, of the 284 sent letters, it was registered 21(7.4%) affirmative answers, being 14(8.6%) from the group in use of HAART and seven (5.8%) from the group not in use of. Considering the 21 patients with complaints, hearing loss was the most important, with predominance in the group in use of HAART, with clinically significant difference between the groups (P=0.07). Concerning the definition of the otoneurologic diagnosis, 18 patients were submitted to clinical evaluation and specialized exams. Regarding the defined diagnoses, hearing loss induced by noise was observed in both groups similarly, earwax was more frequent in the group not in use of HAART; three cases of idiopathic sensorineural hearing loss and two cases of otosclerosis were observed in the group in use of HAART. It was verified that irreversible and otologic diseases related to hearing loss were more frequent in the group in use of HAART (P=0.05). Correlating the otoneurologics founds with the used HAART regimens, of 39, the associated with otoneurologic manifestations were: 1) didanosine + lamivudine+ lopinavir/r, 2) zidovudine+ lamivudine + efavirenz; 3) zidovudine + lamivudine + nevirapine; 4) stavudine + lamivudine + lopinavir/r and 5) didanosine + zidovudine + nelfinivir. The risk of ototoxicity associated with antiretroviral therapy seems to be real, but smaller than what has been reported in descriptive studies.

Key-words: Hearing loss, Dizziness, Tinnitus, HIV infections, Antiretroviral Therapy, Highly Active

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOHADANA SC; LIMA S; MAIA LMSV; GONÇALEZ F; SILVEIRA EGC; JÚNIOR OM; RAUIS MBG; SILVEIRA JAM. Surdez súbita como primeira manifestação da síndrome da imunodeficiência adquirida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 1998; 64(2):151-6.

BRANT T. Background, technique, interpretation, and usefulness of positional and positioning testing. In: JACOBSON GP, NEWMAN CW, KARTUSH JM: *Handbook of balance function testing*. San Diego: Singular Publishing Group, 1997. p.123-55.

BRASIL, Ministério da Saúde – Programa de Prevenção a Doenças Sexualmente transmissíveis e AIDS – Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS40967FB4ITEMIDB2E97513C1694C78954D37DA983FE73EPTBRIE.htm>> acessado em 18/11/2004.

BRASIL, Ministério da Saúde – Programa de Prevenção a Doenças Sexualmente transmissíveis e AIDS - Boletim Epidemiológico. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/pages/LUMISD3352823PTBRIE.html>> acessado em 28/12/2005.

BRINKMAN K, KAKUDA TM. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Current Opinion in Infectious Diseases* 2000; 13: 5-11.

CALABRESI P, CHABNER BA. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: GILMAN AG (ed). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 1997. p. 903-49.

CAMPANINI A; MARANI M; MASTROIANNI A; CANCELLIERI C; VICINI C. Human immunodeficiency virus infection: personal experience in changes in head and neck manifestations due to recent antiretroviral therapies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2005; 25:30-35.

CAMPOS CAH, COSTA HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia*. vol2. São Paulo: Roca, 2002.

CARVALLO R. M. M. *Fonoaudiologia: Informação para a formação – Procedimentos em Audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

CASTRO MN; BANGO YM; DE URETA TP; GARCIA-LOMAS VM; LOPES GF. Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. *Revista Clínica Española* 2000; 200(5):271-4.

CECCARELLI JC; MAIA RA, FLORIANO SL; LEMOS M; BONALDI, LV. Avaliação otoneurológica em pacientes HIV positivos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 1997; 63(4):312-6.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL: 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 41(RR-17):1, 1993. Disponível em <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>> acessado em 15/01/2005.

CHAMBERS HF, SANDE M. Fármacos antimicrobianos – Os aminoglicosídeos. *In: GILMAN AG (ed). As bases farmacológicas da terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 1997. p. 812-25.*

CHANDRASEKHAR SS, SIVERLS V, SEKHAR HK. Histopathologic and ultrastructural changes in the temporal bones of HIV-infected human adults. *The American Journal of Otology*. 1992 May; 13(3):207-14.

CHANDRASEKHAR SS; CONNELLY PE, BRAHMBHATT SS; SHAH CS; KLOSER PC; BAREDES S. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *The American Journal of Otology*. 2000; 21(1):1-9.

CHENG A, CUNNINGHAM LL, RUBEL E. Mechanisms of hair cell death and protection. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2005; 13:343-48.

CHINNERY PF, ELLIOTT C, GREEN GR, RESS A, *et al.* The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects. *Brain : A Journal of Neurology* 2000, 123: 82-92.

CHOLE RA, McKENNA M. Pathophysiology of otosclerosis. *Otology & Neurotology* 2001; 22:249-57.

DAVIS LE; RAREY KE; MCLAREN LC. Clinical viral infections and temporal bone histologic studies of patients with AIDS. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1995; 113:695-701.

DESMOND, AL. Vestibular function: evaluation and treatment. New York: Thieme, 2004.

FANTRY LE, STAECKER H. Vertigo and Abacavir. Aids Patient Care And Stds 2002; 16(1):5-7.

FERREIRA NGM, FERREIRA AG, VALETE CM, CORDEIRO AT, KÓ S AOA. Otite externa maligna: a importância do teste de ELISA. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 1995; 61(1):20-2.

FIFE TD, TUSA RJ, FURMAM JM, FROHMAN E, BALOH RW, HAIN T, GOEBEL J, DEMER J, EVIATAR L. Assesment: vestibular testing techniques in adults and children: report of the Therapeutics and Thecnology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 28:1431-41

GILMAN,S. Distúrbios da marcha. In: ROWLAND LP (Ed). Merrit – Tratado de Neurologia. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p.40-3.

GOMEZ MVSG, PEDALINI MEB. Testes audiológicos para a identificação de alterações cocleares e retrococleares. In: Ferreira LP (ed). Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1996. p.127-46.

GONÇALVES, DU. Incidência, marcadores de prognóstico e fatores de risco relacionados às manifestações otorrinolaringológicas em pacientes infectados pelo HIV. [Dissertação de Mestrado] Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1995.

GRIMALDI LM; LUZI L; MARTINHO GV; FURLAN R; NEMNI R; ANTONELLI A, *et al.* Bilateral eighth cranial nerve neuropathy in human immunodeficiency vírus infection. Journal of Neurology 1993; 240(6):363-6.

HAIN T. Background and technique of ocular motility testing. In: JACOBSON GP, NEWMAN CW, KARTUSH JM: Handbook of balance function testing. San Diego: Singular Publishing Group, 1997. p. 83-100.

HART CW; COKELY CG; SCHUPBACH J; DAL CANTO MC; COPPLESON LW. Neurotologic findings of a patient with acquired immune deficiency syndrome, Ear and Hearing. 1989; 10(1):68-76.

HONRUBIA V, HOFFMAN LF. Practical Anatomy and physiology of the vestibular System. *In: JACOBSON GP, NEWMAN CW, KARTUSH JM.* Handbook of balance function testing. San Diego: Singular Publishing Group, 1997 p. 9-52.

HUNGRIA, H. Anatomia do sistema auditivo e vestibular. *In: HUNGRIA, H.* Otorrinolaringologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 7-20.

HUNGRIA, H. Doença de Ménière e outras causas metabólicas de vertigem. *In: HUNGRIA, H.* Otorrinolaringologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.523-35.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. Transformação e armazenamento de energia. *In: JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J.* Biologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p. 67-76.

KALKUT G. Antiretroviral therapy: an update for the non-AIDS specialist. Current opinion in Oncology 2005, 17:479-84.

KLEIN, J. Otitis externa, otitis media, mastoiditis. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.* Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995.p.579-84.

KOHAN D; ROTHSTEIN SG; COHEN, NL. Otologic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology 1988; 97:636-39.

LaROUERE MJ, SEIDMAN MD, KARTUSH JM. Medical and surgical treatment of vertigo. *In: JACOBSON GP, NEWMAN CW, KARTUSH JM:* Handbook of balance function testing. San Diego: Singular Publishing Group, 1997.p.337-57.

LEHTONEN MS, MOILANEN JS, MAJAMAA K. Increased variation in mtDNA in patients with familiar sensorineural hearing impairment. Human Genetics 2003; 113:220-7.

LIGNANI JÚNIOR, L. Avaliação da Aderência aos anti-retrovirais em amostra de pacientes acompanhados no centro de treinamento e referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias. [Dissertação de mestrado] Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 2000.

LOLOV S. Otosclerosis is a conformational disease. *Medical Hypotheses* 2004; 62:121-23.

LOPES FILHO O. Deficiência auditiva. In: Ferreira LP (ed). *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1996. p.1-24.

MARQUES AR, MANSUR H. Manifestações Clínicas. In: FOCACCIA, R (ed). *Tratado de Infectologia 2ed.v1*. São Paulo: Atheneu, 1998. p.123-26.

MARRA CM; WECHKIN HÁ, LONGSTRETH WT JR; RESS TS; SYAPIN CL; GATES GA. Hearing loss and antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1. *Archives of Neurology* 1997 apr; 54(4):407-10.

McNAGHTEN AD; WAN P-CT; DWORKIN MS. Prevalence of hearing loss in a cohort of HIV-infect patients. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2001; 127:1516-18.

MEYNARD JL; el ARMANI M; MEHOVAS MC; FLIGNY I; GOZIAN J; ROSENBAUM W. Two cases of cytomegalovirus infection revealed by hearing loss in HIV-infect patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1997; 51(10):461-3.

MIZIARA IV, VALENTINI JM. Doença de causa otorrinolaringológica em pacientes com AIDS. *Jornal Brasileiro de Medicina* 1999; 76(1/2):24-34.

MOAZZEZ AH, ALVI A. Head and neck manifestations of AIDS in adults. *American Family Physician* 1998; 57(8): 1813-10.

MUNHOZ MSL; GANANÇA MM, CAOVIALLA HH, SILVA, MLG. Coletânea de Casos Clínicos Otoneurológicos. In: MUNHOZ MSL; GANANÇA MM, CAOVIALLA HH, SILVA, MLG. Casos clínicos otoneurológicos típicos e atípicos. v.5. São Paulo, Atheneu, 2001. p. 215-22.

MUNHOZ MSL; SILVA, MLG A Avaliação audiológica no exame otoneurológico In: GANANÇA MM, VIEIRA, RM, CAOVIALLA HH. Princípios de otoneurologia. São Paulo, Atheneu 2000, p.37-45.

NADLER J. Tratamento anti-retroviral: Indicações clínicas. In: FOCACCIA, R (ed). *Tratado de Infectologia 2ed.v1*. São Paulo: Atheneu, 1998. p.337-43.

NADOL Jr JB, MERCHANT SN. Histopathology and molecular genetics of hearing loss in human. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2001, 61:1-15.

NATHAN FG. Mitochondrial Mutations and Hearing Loss: Paradigm for Mitochondrial Genetics. *American Journal of Human Genetics* 1998, 62:15–19.

OLIVEIRA, JÁ Fisiologia clínica da audição - cóclea ativa. *In: LOPES FILHO O; Campos CAH. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo: Roca,1994. p.510-30.*

PÁDUA CAM. Reações adversas aos anti-retrovirais entre indivíduos infectados pelo HIV, Belo Horizonte, 2001-2003. [Dissertação de Mestrado] Universidade Federal de Minas gerais, Belo Horizonte, 2004.

PALOMINO J, PACHÓN – Aminoglucósidos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2003; 21(2):105-15.

PARK S, WUNDERLICH H, GOLDENBERG RA, MARSHALL M. Pneumocystis carinii infection in the middle ear. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 1992; 118(3):269-70.

PRASAD HKC, BHOJWANI KM, SHENOY V, PRASAD SC. HIV manifestations in otolaryngology. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery* 2006; 27:179-85.

RAREY KE. Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. *American Journal of Otolaryngology* 1990; 11(6):366-9.

REDONDO MC, LOPES FILHO OC 1996. Testes básicos de avaliação auditiva. *In: Ferreira LP (ed). Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1996. p.84-108.*

ROUQUAYROL, MZ, FAÇANHA MC, VERA FMF. Aspectos epidemiológicos nas doenças transmissíveis. *In: ROUQUAYROL, MZ, Filho NA. Epidemiologia & Saúde. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 213-58.*

ROWLAND, LP. Sinais e sintomas no diagnóstico neurológico. *In: ROWLAND LP (Ed). Tratado de Neurologia. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p.43-59.*

RYBAK, L. P; WHITWORTH, C. A. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today* 2005; 10(19):1313-21.

SAAG MS. Natural history of HIV-1 disease. *In: BRODER K. Textbook of AIDS medicine. Baltimore: Willians & Willians, 1994. p. 45-52.*

SALVINELLI F, CASALE M, TRIVELLI M, DI PECO V, GRECO F. Otosclerosis and stapedoplasty in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50(8): 1396-99.

SANDE MA; VOLBERDING PA. The Medical management of AIDS. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995.

SCHOUTEN JT, LOCKHART DW, REES TS, COLLIER AC, MARRA CM. A prospective study of hearing changes after beginning zidovudine or didanosine in HIV-1 treatment-naïve people. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:28.

SEIDMAN MD, BAI U, KHAN MJ, MURPHY MP, QUIRK WS, CASTORA F, HINOJOSA R. Association of mitochondrial DNA deletions and cochlear pathology: a molecular biologic tool. *The Laryngoscope* 1996; 106(6):777-83.

SILMAN S, SILVAMAN CA. Auditory Diagnosis. San Diego: Academic Press, Inc. 1991

SILVA MLG; MUNHOZ MSL; GANANÇA MM; CAOVILO HH; GANANÇA CF. Labirintopatias de origem metabólica. *In: SILVA MLG, MUNHOZ MSL, CAOVILO HH. Quadros clínicos otoneurológicos mais comuns. v3. São Paulo: Atheneu, 2000, p.37-45.*

SILVA, P. Drogas antivirais. *In: Silva, P. Farmacologia. 6ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2002. p.1128-40.*

SIMDON J; WALTERS D; BARTLETT S, CONNICK E. Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of 3 possible cases and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(11):1623-7.

SOUCEK S, MICHAELIS L. The ear in the acquired immunodeficiency syndrome II: Clinical and audiologic investigation. *American Journal of Otolaryngology* 1996; 17(1):35-9.

TIMON CI, WALSH MA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of HIV infection. *The Journal of Laryngology and Otology*. 1989; 103:1071-72.

TSENG AL; DOLOVICH L; SALIT IE. Azitromicin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:76-7.

VOGESER M, COLEBUNDERS R, DEPRAETERE K, VAN WANZEELE P, VAN GEHUCHTEN S. Deafness caused by didanosina. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1998; 17(3):214-5.

ZEMLIN WR. Audição. *In: ZEMLIN WR. Princípios de anatomia e fisiologia em Fonoaudiologia. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000. p.432-529.*

ZUNINGA J. Communication disorders and HIV disease. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* 1999; 5(4):16-23.

11 ANEXOS

ANEXO A

Carta convite

Belo Horizonte, de 2005

Prezado (a) Senhor (a),

Estamos realizando um estudo sobre as queixas de tontura, de barulho no ouvido (zumbido), dor de ouvido e de problemas para ouvir (perda da audição) nos pacientes já avaliados no ambulatório Orestes Diniz.

Assim, estamos convidando você para participar desse estudo. Se você quiser participar, favor contactar Andrêza pelo telefone 97018009.

Você será avaliado por um audiologista e, se necessário for, por um médico, sem qualquer custo. Em caso de alguma doença nessas áreas, será encaminhado para tratamento e acompanhamento.

As avaliações ou os exames que porventura você venha a realizar, não oferecem risco para você. Sua participação é voluntária e você poderá desistir de participar a qualquer momento sem a perda de nenhum de seus benefícios. Estamos à disposição para sanar qualquer dúvida relativa ao estudo.

Os dados dessa pesquisa serão analisados e os resultados serão divulgados em revista científica. A proposta é avaliar as queixas de 200 participantes. Garantimos, caso você tenha interesse em participar, que os seus dados serão confidenciais, de modo que as avaliações individuais ou o nome do participante nunca é tornado público.

Sendo assim, desde já, agradecemos pela sua colaboração e ficamos aguardando seu retorno.

Cordialmente,

Andrêza Batista Cheloni Vieira
Aluna do curso de Mestrado em Ciências da Saúde, UFMG

Denise Utsch Gonçalves
Orientadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Profa. do Depart. de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina,
UFMG

ANEXO B

ANEXO C

ANEXO D

MANIFESTAÇÕES OTONEUROLÓGICAS NA SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDACarta de Informação

Prezado (a) participante,

A perda auditiva, o zumbido, o desequilíbrio são denominadas queixas otoneurológicas as quais, segundo alguns pesquisadores, estão se tornando freqüentes entre os pacientes infectados por HIV e em uso da medicação. Porém, poucos estudos no Brasil têm demonstrado, com mais certeza, a freqüência, a causa e o tipo de alteração otoneurológica que ocorrem nos pacientes com essas queixas.

Por isso, realizaremos uma pesquisa que tem o objetivo de verificar se as alterações da audição e do equilíbrio ocorrem realmente na infecção por HIV para que as condutas de avaliação e tratamento dessas alterações sejam tomadas o mais rapidamente o possível, melhorando a qualidade de vida de quem é infectado.

Todos os participantes que concordarem e tiverem necessidade serão submetidos gratuitamente às avaliações otorrinolaringológica (ouvido, nariz e garganta), audiológica (audição) e vestibular (equilíbrio) no Hospital São Geraldo em dia e horário agendados.

Essas avaliações não oferecem nenhum risco a você nem ao seu tratamento, uma vez que são exames simples realizados comumente. Caso seja detectada alguma alteração nessas avaliações, você receberá tratamento e acompanhamento adequados.

Sua participação é voluntária e você poderá desistir de participar a qualquer momento da pesquisa sem a perda de nenhum de seus benefícios. Durante toda a realização da pesquisa, você tem o direito de sanar suas dúvidas sobre os procedimentos a que está sendo submetido.

Os dados dessa pesquisa serão analisados e os resultados serão divulgados em revista científica da área de Fonoaudiologia e em apresentações em congressos que tenham como tema a AIDS e seus aspectos clínicos, mas seu nome sempre estará guardado em sigilo, não aparecendo em nenhum local.

Sendo assim, sua colaboração é fundamental, e desde já, contamos com sua participação.

Atenciosamente,

Andrêza Batista Cheloni Vieira
Aluna do curso de Mestrado em Ciências da Saúde, UFMG

Denise Utsch Gonçalves
Orientadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Profa. do Depart. de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina,
UFMG

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu,

,concordo em participar da pesquisa “MANIFESTAÇÕES OTONEUROLÓGICAS NA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA”. Declaro que estou ciente de que os resultados desta pesquisa serão publicados em revista científica da área de Fonoaudiologia e em apresentações em Congressos que tenham como tema a AIDS e seus aspectos clínicos. Estou ciente que a privacidade dos meus dados será mantida em todas as circunstâncias, não aparecendo meu nome em nenhum local público e que poderei desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo de seus benefícios.

Belo Horizonte, _____, de _____, 2006.

Assinatura do(a) participante

Telefone para contato:

Andrêza Batista Cheloni Vieira : (31)9701-8009

ANEXO E
Questionário

Nome: _____ Idade: _____ sexo: F () M () Data ___/___/___

1) Quais medicamentos você está usando atualmente e tempo de uso para cada um deles ?

Medicamentos anti-retrovirais	Efeitos colaterais
ABC – Abacavir () Tempo de uso _____	Náuseas () Cefaléia () Fraqueza () Insônia () Dor abdominal () Náuseas () Vômitos () diarréia () mialgia () artralgia () exantema ()
ddl -Didanosina () Tempo de uso _____	Pancreatite () Neuropatia sensório-motora periférica () Despigmentação retiniana () Cefaléia () Diarréia () Insônia () Náuseas () Vômitos () Exantema () Prurido () Dor abdominal () Depressão () Estomatite () Mialgia () Boca seca () Tontura () Alopecia ()
d4T – Estavudina () Tempo de uso _____	Neuropatia periférica sensorial dolorosa () Anemia () Artralgia () Febre () Exantema () Elevação das transaminases ()
3TC – Lamivudina () Tempo de uso _____	acidose láctica () esteatose hepática ()
TDF – Tenofovir () Tempo de uso _____	insuficiência renal () acidose láctica () esteatose hepática ()
ddC - Zalcitabina () Tempo de uso _____	Neuropatia sensório-motora () Pancreatite () úlceras orais e esofagianas () vômitos () náuseas () dor abdominal () diarréia () anorexia () prurido () exantema () cefaléia () fadiga () febre ()
AZT- Zidovudina () Tempo de uso _____	Neutropenia () Leucopenia () Anemia () Cefaléia () Insônia () Mialgia ()
DLV – Delavirdina () Tempo de uso _____	Exantema () Elevação dos níveis de transaminases hepáticas ()
EFV – Efavirenz () Tempo de uso _____	“Cabeça oca” () tontura () síndrome de desinteresse () cefaléia () exantema ()
NVP - Nevirapina () Tempo de uso _____	Exantema () Níveis enzimáticos hepáticos elevados ()
APV – Amprenavir () Tempo de uso _____	Cefaléia () Náuseas () Diarréia () Exantema ()
ATV – Atazanavir () Tempo de uso _____	Intolerância gastrointestinal () Hiperbilirrubinemia, () distúrbio de condução cardíaca () . aumento de sangramentos espontâneos em hemofílicos () Aumento das transaminases () .
IDN - Indinavir, () Tempo de uso _____	Nefrolitíase () Irritação gastrointestinal () Insônia () “Garganta seca” () pele seca () hiperbilirrubinemia indireta ()
LPV/r – Lopinavir/r ()	diarréia, () náusea () vômito () Parestesias perioral () e de extremidades () . Possível aumento de sangramentos

Tempo de uso _____	espontâneos em hemofílicos. () Aumento das transaminases(), dislipidemia (), lipodistrofia (), hiperglicemia (), diabetes ().
NFV – Nelfinavir () Tempo de uso _____	Diarréia () intolerância gastrointestinal (). Possível aumento de sangramentos em hemofílicos (). Aumento das transaminases (), dislipidemia (), lipodistrofia (), hiperglicemia (), diabetes ().
RTV – Ritonavir () Tempo de uso _____	Náuseas () Vômitos () Diarréia () Anorexia () Dor abdominal () Fraqueza () Parestesias () Paladar alterado () Cefaléia () Elevação de transaminases hepáticas () Elevação de creatinina ()
SQV – Saquinavir () Tempo de uso _____	Diarréia () Náuseas () Desconforto abdominal () Dispepsia () Elevação dos níveis de triglicerídeos () Elevação dos níveis de enzimas hepáticas () Elevação da creatinina fosfocinase ()

Outros: _____ Tempo de uso _____

1.1) Usou os medicamentos corretamente, conforme orientação médica?
() sim () não

2) Já apresentou alguma das doenças abaixo:

Citomegalovirose ()

Criptococose ()

Tuberculose ()

Toxoplasmose ()

Pneumonia ()

Sífilis ()

Meningite ()

Outra: _____

Encefalite ()

Otosclerose sim () não()

Timpanoesclerose sim () não()

Neurinoma do acústico sim () não()

Infecções maternas sim () não()

Vírus da parotidite sim () não()

3) Você acha que tem perda da audição () sim () não
unilateral () bilateral ()

Se sim, quando começou _____

Associa com alguma doença ou início de tratamento em especial () sim () não

Se sim, qual _____

Trabalhou em ambiente ruidoso? () sim () não