



Dissertação de Mestrado

**LIMIAR TONAL DE AUDIBILIDADE DE
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM USO DE
DIFERENTES PROTOCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO**

Maria Elena Fortes Machado Corrêa

CPGDCH

Santa Maria, RS, Brasil

2005

**LIMIAR TONAL DE AUDIBILIDADE DE
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM USO DE
DIFERENTES PROTOCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO**

Maria Elena Fortes Machado Corrêa

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Distúrbios da
Comunicação Humana da Universidade Federal
de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a
obtenção do grau de
Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana

CPGDCH

Santa Maria, RS, Brasil

2005

ORIENTADOR

Pedro Luiz Cóser
Doutor em Ciências dos
Distúrbios da Comunicação Humana
pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Professor Médico do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM.

CO-ORIENTADOR

Cláudio Augusto Marroni
Doutor em Medicina/Gastroenterologia
pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul - UFRGS
Professor Adjunto de Gastroenterologia da Fundação
Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático da ISCMPA / FFFCMPA

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Curso Pós-Graduação em Distúrbios
da Comunicação Humana**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**LIMIAR TONAL DE AUDIBILIDADE DE
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM USO DE
DIFERENTES PROTOCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO**

elaborada por

Maria Elena Fortes Machado Corrêa

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Pedro Luiz Cóser
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Carlos Abaeté de los Santos

Profa. Dr. Maristela Julio Costa

Santa Maria, 28 de janeiro de 2005



***(...) talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor,
mas lutamos para que o melhor fosse feito (...)
não somos o que deveríamos ser. Mas graças
a Deus, não somos o que éramos
(Martim Luther King).***

A **Deus**, que, na sua infinita sabedoria,
conduziu-me pelos caminhos do bem e
da ciência, permitindo-me trilhar com
passos firmes o percurso da
fonoaudiologia e da **vida...**

Ao meu marido **Rubem**,
pela paciência em todos
os momentos, por acreditar
e me apoiar incondicionalmente...

Ao meu filho **Thomaz**,
por existir, por me compreender,
por me motivar renovando, todos
os dias, minha alegria de viver...

À minha mãe **Teresa**, pelo incentivo e
por sempre demonstrar esperança
na concretização dos meus objetivos...

Ao meu irmão **Mano**, que, na sua infinita bondade, permitiu-me trilhar com passos firmes o percurso da **vida**....

A minha irmã **Piquica**, pelo incentivo na realização deste estudo e pela sua coragem, que culminou em uma segunda chance de vida para mim...

Às minhas irmãs **Rita e Kátia**, sempre presentes em minha vida, pelo incentivo, amor e amizade em todos os momentos...

À madrinha **Tetê**, pelas suas preces e por cuidar de mim e de minha família sempre e nos momentos mais difíceis...

dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai RODOALDO PEREIRA MACHADO (*in memorian*), cuja determinação e transparência herdei e à minha irmã MARIA CÂNDIDA FORTES MACHADO (*in memorian*), que, com a convivência, ensinou-me a amar e respeitar as diferenças.

Ao Prof. Dr. PEDRO LUIS CÓSER, pelo apoio, dedicação, orientações constantes nesta pesquisa, ensinamentos transmitidos e pela confiança em mim depositada, minha gratidão e admiração.

À Profa. Dr. CARLA APARECIDA CIELO, pelo apoio e empenho para o meu crescimento profissional, pela amizade e atenção dedicadas neste período difícil de minha formação, pelas orientações dedicadas nesta pesquisa, pelo incentivo à busca constante de novos conhecimentos, todo meu carinho e admiração.

Ao Prof. Dr. CLÁUDIO AUGUSTO MARRONI, por incentivar e viabilizar a realização deste estudo, pela disponibilidade, pelas preciosas orientações dedicadas nesta pesquisa, meu respeito e gratidão.

Aos Profs. Dr. FLEMING SALVADOR PEDROSO e Dr. ÂNGELA GARCIA ROSSI, pela colaboração e atenção durante a realização deste estudo, minha eterna gratidão.

Ao médico otorrinolaringologista Dr. ALEXANDRE ZAFFARI, pela colaboração durante a realização deste estudo, minha gratidão.

Ao “meu anjo da guarda” Prof Dr. CARLOS EDUARDO POLI DE FIGUEIREDO, minha eterna gratidão.

À CIÇA, por cuidar e zelar pela nossa família e por sempre estar torcendo e apoiando mais uma etapa da minha vida.

À GELIR, pela receptividade, apoio, empenho e carinho, às ex-alunas e Fg^a CAMILA BECKER, Fg^a PAULA RODRIGUES, Fg^a TULIANE MATTOS, Fg^a CERES RODRIGUES e Fg^a FERNANDA HEINENK, pela colaboração na coleta de dados e pela atenção dispensada neste estudo.

A todos os pacientes participantes deste estudo, e seus familiares pela disponibilidade e interesse em colaborar com a pesquisa científica.

A todas as pessoas que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE REDUÇÕES	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	Erro! Indicador não definido.
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1 AUDIÇÃO E LIMIAR TONAL DE AUDIBILIDADE (LTA).....	7
2.2 ALTERAÇÕES NO LTA	14
2.2.1 Ototoxicidade	14
2.2.2 Reações secundárias advindas de outros procedimentos terapêuticos.....	33
2.3 TRANSPLANTE HEPÁTICO E DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS.....	42
3 MATERIAL E METODOLOGIA.....	64
4 RESULTADOS	72
5 DISCUSSÃO	88
5.1 COMENTÁRIOS CONCLUSIVOS	99
6 CONCLUSÕES	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
ANEXOS.....	113
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	114
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	117
ANEXO C - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO	119
ANEXO D - EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS DE AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA	123

LISTA DE REDUÇÕES

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ATL	Audiometria Tonal Liminar
AV	Audiometria Vocal
Csa	Ciclosporina e Sigla que denomina o Grupo que usa Ciclosporina
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CPGDCH	Curso de Pós Graduação em Distúrbio da Comunicação Humana
dB	Decibel
dB NA	Decibel nível de audição
dB SPL	Decibel nível de pressão sonora
FFFCMPA	Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
FK	Sigla que denomina o Grupo que usa FK506
FK506	Tacrolimus
Hz	Hertz
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
ISCMPA	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
LTA	Limiar Tonal de Audibilidade / Limiares Tonais de Audibilidade
Max.	Máximo
MA	Média aritmética
MIA	Medidas de Imitanciometria Acústica
Min.	Mínimo
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
p-value	Valor do nível descritivo amostral
TOF	Transplante Ortotópico de Fígado
TxH	Transplante Hepático / Transplantado Hepático
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UNIFESP	Universidade Federal do Estado de São Paulo
VA	Via Aérea
VO	Via Óssea
VHB+	Vírus da hepatite B positivo
VHC+	Vírus da hepatite C positivo
VHD+	Vírus da hepatite D positivo

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição quanto a faixa etária	66
TABELA 2 – Distribuição quanto ao gênero	66
TABELA 3 – Distribuição quanto a causa da doença hepática	67
TABELA 4 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita antes e depois do transplante hepático, em cada frequência testada	73
TABELA 5 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha esquerda, em todos os indivíduos deste estudo antes e depois do transplante hepático, em cada frequência testada.	74
TABELA 6 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, dos indivíduos do Grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência.....	75
TABELA 7 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha esquerda, dos indivíduos do Grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência.	76
TABELA 8 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, dos indivíduos do Grupo FK, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência.....	77
TABELA 9 – Análise estatística, dos LTA obtidos na orelha esquerda, dos indivíduos do Grupo FK, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência.	78
TABELA 10 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, entre os indivíduos do Grupo Csa e FK, antes e depois do transplante hepático, e em cada frequência.	79
TABELA 11 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha esquerda, entre os indivíduos do Grupo Csa e FK, antes e depois do transplante hepático, e em cada frequência.	80
TABELA 12 – Análise estatística do LTA obtidos entre a OD e OE na mesma frequência, antes e depois do transplante hepático.	81
TABELA 13 – Análise estatística dos LTA obtidos nos indivíduos do Grupo Csa, entre a OD e OE na mesma frequência, antes e depois do transplante hepático.....	82

TABELA 14 – Análise estatística dos LTA obtidos nos indivíduos do Grupo FK, entre a OD e OE na mesma frequência, antes e depois do transplante hepático.....	83
TABELA 15 – Percentual de pacientes com piora no LTA após TxH de acordo com a Audiologia Ocupacional	84
TABELA 16 – Percentual de pacientes com piora no LTA, após o TxH, de acordo com Yonezaki & Hidaka (2005)	85
TABELA 17 – Percentual de pacientes com piora no LTA, após o TxH no Grupo Csa, de acordo com Yonezaki & Hidaka (2005) ..	86
TABELA 18 – Percentual de pacientes com piora no LTA, após o TxH no Grupo FK, de acordo com	87

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Curso de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana
Universidade Federal de Santa Maria

LIMIAR TONAL DE AUDIBILIDADE DE TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM USO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO

Autora: Maria Elena Fortes Machado Corrêa
Orientador: Dr. Pedro Luiz Cóser
Co-orientador: Dr. Cláudio Augusto Marroni
Santa Maria, janeiro de 2005

São muitos os problemas, já documentados na literatura científica, que podem decorrer da imunossupressão, tais como: infecções, complicações neurológicas, hipertensão arterial sistêmica, disfunção renal, diabetes, doença óssea, obesidade, entre outros. Em relação à audição, há relatos na literatura científica internacional, que associam a alteração no limiar tonal de audibilidade aos imunossupressores. No uso da Csa há interação com a eritromicina e relato de um caso de perda auditiva associada com o FK506. O FK506 é um macrolídeo assim como a eritromicina cujos relatos a respeito de perda auditiva sensorioneural, são descritos na literatura há cerca de três décadas. A observação clínica de alterações grosseiras da audição, em pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado (TOF), despertou o interesse por estudar a acuidade auditiva dos transplantados hepáticos (TxH), uma vez que, na literatura nacional, inexistem trabalhos relacionados à audição com esta população. O Objetivo desta pesquisa foi verificar os possíveis efeitos associados à audição em TxH e comparar possíveis alterações no limiar tonal de audibilidade (LTA) decorrentes do uso de ciclosporina (Csa) e do uso do tacrolimus (FK506). Os indivíduos foram avaliados por meio da audiometria tonal liminar para pesquisa dos limiares tonais de audibilidade (LTA) em 84 orelhas de 42 pacientes, antes e depois do TOF. Os pacientes foram divididos em dois grupos, ciclosporina (Csa n=18) e tacrolimus (FK n=24). A análise estatística foi realizada por meio da aplicação de Testes Não Paramétricos, e da utilização de critérios da audiologia ocupacional. Os resultados apontaram alteração no LTA estatisticamente significativa, em especial, nas frequências altas, no TOF. Supõe-se que a Csa e o FK506 possam ter efeitos nocivos sobre a orelha interna desses pacientes. Outros resultados mostraram significativa alteração no LTA, entre a OD e OE, em frequências altas, mais no Grupo FK. As análises realizadas, sob a ótica ocupacional, confirmaram os dados estatísticos, que apontaram uma tendência de alteração do LTA no Grupo FK. Concluiu-se que: os pacientes transplantados hepáticos apresentam piora no LTA após o TOF; os que usam tacrolimus apresentam perdas mais acentuadas do que os da ciclosporina; a piora do LTA é mais acentuada nas frequências altas; os que usam tacrolimus têm perda no LTA nas frequências altas e baixas. Os efeitos de piora no LTA podem ser multifatoriais, pois esses pacientes apresentam muitas co-morbidades e, portanto, inúmeros tratamentos medicamentosos, expondo-se aos efeitos adversos ou reações colaterais das drogas utilizadas. Salienta-se, entretanto, que nesse estudo, os pacientes são testemunhos de si próprios, no pré e no pós TOF. Sugere-se mais pesquisas que possam separar as variáveis, no intuito de caracterizar essa população, para que se possa instituir aconselhamento fonoaudiológico.

ABSTRACT

Dissertação de Mestrado
Curso de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana
Universidade Federal de Santa Maria

PURE-TONE THRESHOLD OF AUDIBILITY OF LIVER TRANSPLANT PATIENTS USING DIFFERENT IMMUNOSUPPRESSION PROTOCOLS

Autora: Maria Elena Fortes Machado Corrêa
Orientador: Dr. Pedro Luiz Cóser
Co-orientador: Dr. Cláudio Augusto Marroni
Santa Maria, janeiro de 2005

Many are the problems already documented in scientific literature that can derive from immunosuppression, such as: infections, neurologic complications, systemic arterial hypertension, renal dysfunction, diabetes, bone disease, obesity, among others. Regarding hearing, there are reports in international scientific literature that associate change in the pure tone threshold of audibility to immunosuppressants. In the use of Csa, there is interaction with erythromycin and a case report of hearing loss associated with FK506. FK506 is a macrolide just like erythromycin, of which reports about sensorineural hearing loss have been described in literature for about three decades. Clinical observation of gross hearing alterations in patients subjected to orthotopic liver transplant has led to the interest in studying the auditory acuity of liver transplant patients (TxH), since in domestic literature there are no studies related with hearing in that population. The aim of this research was to verify the potential effects associated with hearing in liver transplant patients and compare the potential changes in the pure tone threshold stemming from the use of cyclosporin (Csa) and tacrolimus (FK506). The subjects were assessed by liminal pure tone audiometry for pure tone thresholds of audibility in 84 ears of 42 patients, before and after orthotopic liver transplant. The patients were divided in two groups, cyclosporin (Csa n=18) and tacrolimus (FK n=24). The statistic analysis was carried out through application of non-parametric tests and use of occupational audiology criteria. The results pointed out to a statistically significant change in pure-tone threshold, particularly in high frequencies, in orthotopic liver transplant. Csa and FK506 were assumed to have noxious effects on the inner ear of these patients. Other results showed a greater significant change in the pure-tone threshold, between the right and left ears, in high frequencies, in group FK. The analyses undertaken, from an occupational perspective, confirmed the statistic data that pointed out to a trend of change in the pure-tone threshold in group FK. It was concluded that: liver transplant patients showed a worse pure-tone threshold after orthotopic liver transplant; the ones using tacrolimus showed more accentuated losses than those using cyclosporin; the worsening in the pure-tone threshold of audibility is more accentuated in high frequencies; the ones using tacrolimus had a loss in the pure-tone threshold in both high and low frequencies. The effects of a worsened pure-tone threshold may be multifactorial, since these patients show more co-morbidities and, thus, are subjected to several drug treatments, being exposed to the adverse effects and side effects of the drugs used. It's underscored, however, that in this study the patients served as witnesses to themselves before and after the orthotopic liver transplant. Further studies are suggested so that the variables can be sorted with the purpose of characterizing this population in order to institute a phonoaudiological counseling.

1 INTRODUÇÃO

A audição é um fator essencial para que o ser humano estabeleça uma adequada comunicação, por meio dela, estabelece-se um contato permanente com o mundo social. A diminuição dessa sensibilidade dificulta a compreensão da fala, comprometendo, assim, a socialização, pois a comunicação tem como base a integridade auditiva. A qualidade da atividade diária do indivíduo fica prejudicada, pois não é possível acompanhar a conversação, assim, é bastante comum o indivíduo ser excluído, ou mesmo se isolar do contato com as outras pessoas, resultando em distúrbios no desenvolvimento social e emocional.

Ocorrendo déficit em algum dos mecanismos responsáveis pela audição, a comunicação torna-se difícil e até mesmo constrangedora, tanto para o deficiente auditivo quanto para o seu interlocutor, gerando angústia e ansiedade. Quando se trata de transplantados renais, hepáticos, cardíacos ou outros, o impacto causado pela dificuldade auditiva é ainda maior, pois ela vem freqüentemente acompanhada de outros comprometimentos orgânicos.

De acordo com YUEH; SHAPIRO; MACLEAN & SHEKELLE, (2003), a perda auditiva é a terceira condição crônica mais prevalente em adultos mais velhos, e tem efeitos importantes na saúde física e mental desses indivíduos, em geral, pacientes com perda auditiva, não são avaliados nem tratados, apesar de métodos de tratamentos simples e efetivos já estarem disponíveis para diversos tipos de perda auditiva.

A ototoxicidade é o termo usado para designar a perda auditiva provocada por drogas medicamentosas que alteram a orelha interna. É consenso entre a maioria dos autores estudados as seguintes

características da ototoxicidade: perda auditiva sensorineural, bilateral, de início nas frequências agudas, de configuração audiológica descendente e progressiva, envolvendo déficits auditivos de grau e severidade variável dependendo do tempo de uso da droga, sua dosagem, predisposição individual e interações medicamentosas.

Não se conhece a incidência de ototoxicidade induzida por medicamentos. Estudos epidemiológicos, em alguns países, têm sugerido uma incidência de até 3 casos para 1.000 pacientes tratados com algum tipo de medicamento (FENIMAN, 2004).

A ação de agentes terapêuticos ou substâncias químicas na orelha pode ser muito benéfica ou muito prejudicial. As drogas tornam-se ototóxicas quando afetam de maneira prejudicial a orelha interna. Elas podem afetar o sistema coclear, o vestibular, ou ambos, causando problemas em duas importantes funções do organismo: a audição e o equilíbrio. As drogas, por via oral ou parenteral chegam à circulação e se distribuem em todos os líquidos do corpo. Na cóclea, no líquido endolinfático, via estria vascular, podendo contaminá-lo. Além disso, a droga pode contaminar o espaço perilinfático, por meio do líquido cefalorraquidiano via aqueduto coclear e bainha dos nervos, atravessando a membrana de Reissner e contaminando a endolinfa. Na endolinfa, a droga atinge primeiramente as células ciliadas externas do órgão de Corti, lesando em seguida as células ciliadas internas e os neurônios. A lesão celular se dá a partir da combinação da droga com os receptores de Cálcio, ocasionando o rompimento da membrana celular e propiciando a penetração da droga no interior da célula (SEBÁSTIAN, 1986; OLIVEIRA, 1999; FENIMAN, 2004).

Os profissionais da área da saúde precisam estar familiarizados com a toxidade do órgão auditivo e dos problemas vestibulares a fim de

reconhecer que a perda auditiva ou o problema vestibular possa ter consequência direta no uso de medicamentos tóxicos para essas estruturas e eliminar as drogas, quando possível, do tratamento (MATZ, 1990; NITA, 2000).

Sabe-se que, após o transplante, todos os pacientes devem receber indefinidamente medicamentos que suprimam a resposta imune. O sucesso do transplante depende diretamente do bloqueio da resposta imune do receptor em relação ao doador e isso só é possível devido à disponibilidade de imunossupressores eficazes. São muitos os problemas, já documentados na literatura científica, decorrentes da imunossupressão, tanto a curto como em longo prazo, como as infecções, complicações neurológicas, hipertensão arterial sistêmica, disfunção renal, diabetes melito, doença óssea, obesidade, hiperplasia gengival, hirsutismo, estrias, anemias, problemas gastrointestinais (SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA, 1996; DIAS, 1998; FERREIRA, KIELING, VIEIRA, MELLO, CERSKI, ZANOTELLI, CANTISANI & SILVEIRA, 1998; BITTENCOURT, FARIAS & MIES, 2001; MANZARBEITIA, 2002).

As drogas ministradas após os transplantes fazem parte de um protocolo que, em geral, inclui prednisona, azatioprina e ciclosporina, mas que poderá ser modificado de acordo com as necessidades clínicas de cada receptor (CANTISANI, MARRONI, BRANDÃO & ZANOTELLI, 1993).

Os esquemas de imunossupressão empregados no transplante hepático são compostos geralmente por três drogas: ciclosporina neoral ou tacrolimus, que são inibidores de calcineurina, corticosteróide e azatioprina (BITTENCOURT, FARIAS & MIES, 2001).

Os pacientes, mesmo com bom funcionamento do órgão transplantado por longo período, podem ser afetados por co-morbidades

significativas, como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, obesidade, hiperlipidemia e osteoporose, as quais parecem estar relacionadas a utilização de inibidores de calcineurina (PIRISI & TONIUTTO, 2001).

O tacrolimus (FK506) é um macrolídeo, assim como a eritromicina, cujos relatos de perda auditiva sensorioneural, em geral, reversível, são descritos na literatura há três décadas (MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES, 1973; ECKMAN, JOHNSON & RIES, 1973; KARMODY & WEINSTEIN, 1977; LORNOY & STEYAERT, 1979; AGUSTÍ, FERRÁN, GEA & PICADO, 1991; SACRISTÁN, SOTO & COS, 1993; VASQUEZ, MADDUX, SÁNCHEZ & POLLAK, 1993; MORAL, NAVASA, RIMOLA, GARCÍA-VALDECASAS, GRANDE, VISA & RODÉS, 1994). Os primeiros casos de ototoxicidade foram relatados por MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES (1973), que verificaram perda auditiva, zumbido e vertigem associados ao uso intravenoso ou oral, em altas doses, em pacientes idosos com insuficiência renal ou hepática, ou naqueles que já haviam se submetido a tratamentos para pneumonia.

A claritromicina, antibiótico da classe dos macrolídeos, tem efeitos adversos como a perda auditiva, reversível com a retirada da medicação e interações medicamentosas, elevando os níveis séricos de vários medicamentos, entre eles o do tacrolimus (RIBEIRO, 2003; FARMÁCIA MÉDICA, 2004).

A ototoxicidade provocada pela azitromicina, outro macrolídeo, foi descrita no tratamento de infecções pelo *mycobacterium avium* em pacientes com AIDS (RESS & GROSS, 2000). Esse antibiótico é bem tolerado, sendo baixa a sua incidência de reações adversas, de natureza leve e moderada, com 0,7% dos pacientes descontinuando o tratamento por isso. Foi relatada a disfunção auditiva reversível, incluindo perda da

audição, surdez e/ou zumbido, com o seu uso, e interações medicamentosas. Quando do uso concomitante com ciclosporina e quando associada ao viracept (agente antiviral), faz-se necessária uma monitoração freqüente dos níveis sanguíneos da droga para identificar a ocorrência de efeitos colaterais conhecidos deste macrolídeo como alteração nas enzimas hepáticas e perda auditiva e, quando necessário, intervir reajustando a sua posologia (FARMÁCIA MÉDICA, 2000; FARMASA, 2004).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo empregado em infecções por cocos gram-positivos multirresistentes. A dose deve ser ajustada conforme a função renal. Entre suas reações adversas está a ototoxicidade. Podendo ser potencializada com o uso concomitante de outros fármacos (BARROS, BITTENCOURT, CARAMORI & MACHADO, 2003).

Muitas das infecções graves ocorrem nos primeiros dias pós-transplante, e a vancomicina, por ser um antibiótico bactericida, é utilizada rotineiramente como antibiótico profilático no TOF, pois constitui-se em antibiótico eficaz no tratamento do estafilococos *aureus*, germe comumente encontrado nessas infecções precoces (PIRISI & TONIUTTO, 2001).

As interações medicamentosas podem ser variadas quanto aos medicamentos considerados e pacientes envolvidos. Os diabéticos, os nefropatas, hepatopatas, indivíduos com problemas de tireóide e os que usam bebidas alcoólicas são mais susceptíveis aos efeitos adversos por interação medicamentosa (MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2004).

Neste estudo, abordaremos os pacientes transplantados hepáticos que fazem uso de ciclosporina ou tacrolimus, pois, freqüentemente, são encaminhados ao ambulatório de otorrinolaringologia para avaliação de

queixas relacionadas à audição. Com base nisso, percebeu-se a necessidade de estudos sobre a acuidade auditiva de transplantados hepáticos, uma vez que, na literatura nacional, inexistem trabalhos relacionados à audição com esta população.

O tacrolimus, imunossupressor macrolídeo, tem sido usado com frequência no transplante hepático como droga preferencial de imunossupressão e como droga de resgate em rejeições agudas de repetição ou que evite progressão para a rejeição crônica (CHAPCHAP e CARONE, 1997). O uso frequente de tacrolimus no TxH poderia justificar o aparecimento de queixas relacionadas com a audição no transplantado hepático.

Considerando essa hipótese, os objetivos deste estudo são:

- verificar possíveis efeitos associados à audição em transplantados hepáticos e comparar possíveis alterações no limiar tonal de audibilidade decorrentes do uso da ciclosporina e do uso do tacrolimus.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo, será apresentada uma síntese dos trabalhos compulsados na literatura especializada nacional e internacional relacionada ao tema deste trabalho. Considerando que o tema em questão envolve os fenômenos bioquímicos que ocorrem na orelha interna, como o equilíbrio iônico dos líquidos labirínticos, neste trabalho, também, buscou-se resgatar diferentes estudos onde os autores relacionavam alteração no LTA a esses fenômenos.

Com o intuito de se obter um texto com maior coesão, optou-se por dividir este capítulo em três partes, a saber: Audição e limiar tonal de audibilidade (LTA); Alterações do LTA; e Transplante hepático e drogas imunossupressoras.

2.1 AUDIÇÃO E LIMIAR TONAL DE AUDIBILIDADE (LTA)

SEBÁSTIAN (1986) refere que até que o som se torne sensação consciente, ocorre uma série de fenômenos, o som impressiona a orelha humana e envia aos centros nervosos a sensação sonora, dividindo este processo em duas partes: a que corresponde à transmissão mecânica do impulso sonoro e a que trata da parte perceptiva propriamente dita, que explica os fenômenos bioquímico-elétricos que ocorrem na orelha interna.

De acordo com SEBÁSTIAN (1986), GINSBERG & WHITE (1989) e SANTOS (1994) a vibração mecânica, na orelha interna, transforma-se em energia elétrica e estimulação nervosa, que produzirá a sensação sonora. A força mecânica é transmitida e ampliada pelos ossículos da

orelha média para a orelha interna, e transformada em pressão hidráulica no interior da cóclea, que estimula as células ciliadas do órgão de Corti, que é o órgão sensorial da audição, com o seu sistema de três canais enrolados, em forma espiral de caracol, denominados rampa vestibular, média e timpânica. As rampas média e vestibular estão separadas pela membrana de Reissner (ou vestibular), e as rampas média e timpânica pela membrana basilar. As partes distais das rampas vestibular e timpânica comunicam-se através do helicotrema, pela perilinfa, rica em sódio, enquanto a rampa média a endolinfa, rica em potássio, necessário para manter a integridade das células ciliadas.

LACERDA (1976) relata que a endolinfa, secretada pela estria vascular, é eletricamente positiva em relação à perilinfa. Essa é semelhante ao líquido cefalorraquidiano de onde se origina. Para SEBÁSTIAN (1986) esses líquidos são peculiares, pois a pressão que produz a onda sonora os atravessa normalmente; quando suas propriedades são alteradas existirá dificuldade na propagação da onda.

Segundo GUYTON & HALL (2002) na superfície da membrana basilar, no interior da rampa média, existe o órgão de Corti, estrutura com milhares de células sensitivas, denominadas células ciliadas, que geram impulsos eletroquímicos ou nervosos em resposta às vibrações da membrana basilar. As células ciliadas externas, cerca de 16.000, e as células ciliadas internas, cerca de 4.000, apresentam várias outras diferenças anatômicas e funcionais.

Conforme OLIVEIRA (2003) as células ciliadas externas funcionam como um amplificador coclear, apuram a seletividade freqüencial e suas curvas de freqüência são semelhantes às do nervo auditivo, ou seja, têm seletividade em freqüência aguda, constatações feitas através de registros intracelulares das fibras aferentes. As células ciliadas externas

apresentam canais catiônicos, na porção apical dos estereocílios, que são abertos por ocasião da vibração da membrana basilar, quando os cílios são inclinados ao contactar a membrana tectorial. Deste modo, haveria entrada de potássio nos canais catiônicos, despolarizando a célula com conseqüente formação de potenciais elétricos receptores. O potencial de repouso endococlear é a diferença de potencial existente entre a endolinfa e a perilinfa de valor +80mV, com positividade na parte interna do canal coclear e negatividade na rampa vestibular. Esse potencial é gerado pela difusão de potássio da estria vascular para o canal coclear. A endolinfa banha os extremos superiores das células ciliadas, onde o potencial de membrana é negativo de -40mV a -70mV em relação à perilinfa. Forma-se uma diferença de potencial de -110mV a -150mV em relação à endolinfa, na superfície superior junto aos cílios. Este elevado potencial elétrico torna a sensibilidade das células ciliadas muito grande, capaz de despolarizar sua membrana com pequenos deslocamentos ciliares. As células ciliadas externas possuem canais de potássio que seriam abertos pela inclinação dos cílios durante a estimulação acústica, ocorrendo entrada de potássio e despolarização celular pelos canais catiônicos. O fechamento dos canais estaria relacionado aos íons pelos canais de cálcio. Após a formação dos potenciais nas células ciliadas externas, elas contraem-se em fase com a frequência do som que provocou o estímulo (contrações rápidas). Como o acoplamento da membrana tectorial com a membrana basilar é mantido pelas próprias células ciliadas externas, ocorre uma amplificação da vibração numa zona limitada da membrana basilar com máxima efetividade. As células ciliadas internas são estimuladas com a inclinação dos cílios e abertura dos canais de potássio. A entrada desses íons provoca despolarização celular como com as células ciliadas externas. Na região sináptica, ocorre liberação dos neurotransmissores e o sistema de inervação aferente leva a mensagem sonora, codificada, pelas células ciliadas internas na forma de impulsos elétricos (potenciais de ação) às áreas auditivas centrais.

Em consonância com GINSBERG & WHITE (1989), RUSSO & SANTOS (1993), MUNHOZ, SILVA, CAOVIALLA, GANANÇA & FRAZZA (2000) os impulsos elétricos, via fibras nervosas, fazem sinapse no gânglio espiral de Corti, de onde partem fibras em direção aos núcleos bulbares, com estimulação nos núcleos olivares superiores, ipsi e contralateral. Daí, a via auditiva dirige-se ao colículo inferior e, por fim, atinge o córtex auditivo, localizado principalmente no giro superior do lóbulo temporal.

WILBER (2001) refere que o limiar tonal de audibilidade (LTA) é a menor quantidade de energia acústica audível, e é determinado por meio da audiometria tonal liminar (ATL), cujo procedimento padrão só foi estabelecido em 1978, pela ANSI. A audiometria tonal liminar (ATL), sendo a base da avaliação audiológica, é um procedimento pelo qual se mede quantitativamente a audição. É o teste recomendado para determinar o limiar tonal de audibilidade (LTA), por meio dele, é possível avaliar a audição periférica dos indivíduos.

Para YANTIS (1989), o limiar tonal de audibilidade é definido como o “menor estímulo sonoro no qual as respostas ocorrem em pelo menos 50% das tentativas no método ascendente” conforme *American National Standard Institute* (ANSI). No método ascendente a pesquisa do LTA é feita partindo-se da inaudibilidade para a audibilidade. Após a obtenção da primeira resposta, o estímulo é diminuído em 10dB e aumentado de 5 em 5dB até o paciente apresentar novamente uma resposta.

Segundo REDONDO & LOPES FILHO (2005) diversos exames podem avaliar a audição. A audiometria tonal liminar (ATL), é o exame mais usado para a avaliação da função auditiva. A audiometria vocal (AV) envolvendo o limiar de reconhecimento de fala (LRF), e o índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) são realizados no mesmo

tempo da ATL e seus resultados interpretados juntos, buscando coerência entre os achados. Esses testes são realizados em audiômetro de tons puros, que é um instrumento eletrônico calibrado (Figura 1 – Anexo A), e que possui alguns elementos básicos, como: gerador de frequências (125Hz a 8.000Hz – audiômetro convencional); gerador de ruídos (sons mascarantes, para assimetrias auditivas); dois atenuadores (um permite modificar a intensidade do tom puro e o outro a intensidade do ruído mascarante); um par de fones, (Figura 2 – Anexo A), (transforma a corrente elétrica em tom puro – mede a audição por via aérea); vibrador ósseo, (Figura 3 – Anexo A), (transforma a corrente elétrica em energia vibratória – mede a audição por via óssea); circuitos acessórios (possibilitam a realização da audiometria vocal - LRF e IPRF).

De acordo com FAUSTI, FREY, RAPPAPORT & ERICKSON (1979) os audiômetros convencionais testam o tom puro de frequências de 125 até 8.000Hz, e pesquisam aproximadamente $\frac{3}{4}$ do comprimento total da membrana basilar em humanos. As frequências mais altas encontram-se no $\frac{1}{4}$ restante da membrana basilar.

WILBER (2001) e REDONDO & LOPES FILHO (2005) enfatizam que o limiar tonal de audibilidade obtido por via aérea (VA) e por via óssea (VO), em cada frequência, será anotado em um gráfico clínico adotado universalmente e denominado audiograma. As especificações básicas seguem as recomendações da *American Speech Hearing Association* (ASHA) de 1974 e 1988. Na abscissa, têm-se as frequências sonoras pesquisadas, de 250Hz a 8.000Hz, e na ordenada está a escala de intensidade sonora em decibels, de -10dB a 120dB.

PORTMANN & PORTMANN, 1993 afirmam que para determinação do campo auditivo normal existem dois tipos de gráficos: o gráfico de base ou gráfico de Wegel, cujo zero é o “zero decibel absoluto”, onde os

valores obtidos são chamados dB SPL (*Sound Pressure Level*), nível de pressão sonora. O gráfico clínico é baseado no “zero decibel relativo” e os valores obtidos são chamados de dB HTL (*Hearing Threshold Level*), nível de limiar de audição (dB NA). Ao utilizar-se o gráfico de base, o resultado obtido deve ser sempre comparado com o gráfico de base padrão (dB SPL), o que não permite a avaliação de uma perda auditiva facilmente, ao contrário do gráfico clínico, onde o eixo das abscissas é graduado em oitavas e o eixo das ordenadas é graduado em decibels em relação ao limiar normal, isto é, em perda auditiva. O eixo zero decibel do gráfico clínico representa a curva dos limiares mínimos do indivíduo normal e não o zero decibel, em dB SPL, do gráfico de base. No gráfico clínico para cada frequência, a intensidade “zero” corresponde ao limiar normal e significa 0dB de perda auditiva. Desta forma, o “zero relativo” são os diferentes zeros para cada frequência. O limiar de audibilidade mínima nesse gráfico é uma reta intitulada zero decibel, isto é “zero decibel de perda auditiva”. O limiar de audibilidade máxima é, aproximadamente, uma parábola voltada para cima (Figura 1).

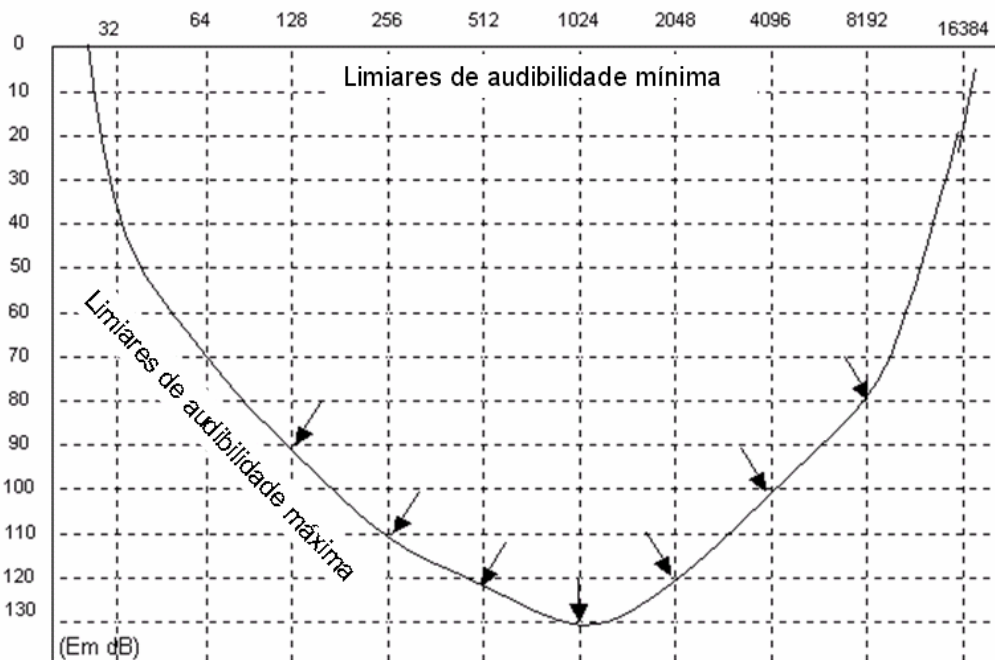


Figura 1 – O limiar de audibilidade mínima do indivíduo normal é representado pelo zero decibel de intensidade para cada freqüência (setas indicam pontos de máxima audibilidade)

Fonte: Adaptado de PORTMANN e PORTMANN (1993, p. 16)

Segundo LOBO & COSTA (1997) os critérios de normalidade da audição são motivos de controvérsias em todo o mundo, porém, as normas oficiais de diversos países têm, em comum, o limite de normalidade em 25dB para adultos.

Para BESS & HUMES (1998) quando as medidas de via aérea (VA) são combinadas com medidas de via óssea (VO), é possível diferenciarem-se problemas de orelha externa e média (perda auditiva condutiva) de problemas de orelha interna (perda auditiva sensorineural).

2.2 ALTERAÇÕES NO LTA

2.2.1 Ototoxicidade

Conforme GOMEZ & PEDALINI (2005) a fisiologia coclear é suscetível não apenas a agressões estruturais, mas também a alterações bioquímicas que podem ter conseqüências profundas sobre a audição. A função coclear depende da manutenção da homeostase interna dos componentes sólidos e líquidos. As alterações na composição da endolinfa e perilinfa resultante, por exemplo, da ingestão de alguma substância química, pode provocar uma disfunção importante na orelha interna.

Segundo NITA (2000) ototoxicidade é definida como dano aos sistemas coclear e/ou vestibular resultante de exposição a substâncias químicas. Médicos e, em especial, otorrinolaringologistas devem conhecer este assunto de maneira que possam identificar uma perda auditiva ou sintoma vestibular como sendo conseqüência direta do uso de uma droga ototóxica. Tal informação é importante devido a alguns fatores, como possível eliminação ou atenuação de efeitos tóxicos auditivos e/ou vestibulares em pacientes submetidos à terapêutica com drogas ototóxicas, através da substituição de drogas ou mesmo da diminuição das doses utilizadas; cuidado redobrado em tratamentos futuros, principalmente de pacientes que já foram submetidos a tratamento com drogas ototóxicas; implicações médico-legais; o simples fato de poder identificar uma causa para os sintomas de um paciente.

Para JERGER & JERGER (1989) a ototoxicidade refere-se à ocorrência de uma reação tóxica não desejada nos sistemas auditivo e vestibular. As substâncias tóxicas alcançam a orelha interna por meio da corrente sangüínea e acumulam-se nos fluidos da orelha interna.

Segundo OLIVEIRA (1999) e NITA (2000) os fatores que podem influenciar uma perda auditiva por agentes ototóxicos incluem o potencial de toxicidade do agente, dosagem absoluta, duração e método de exposição, uso prévio ou simultâneo de outras drogas ototóxicas e suscetibilidade individual.

De acordo com OLIVEIRA (1999) as ototoxicoses são afecções iatrogênicas provocadas por drogas medicamentosas que alteram a orelha interna. Essas drogas podem afetar o sistema coclear, ou sistema vestibular, ou ambos, alterando duas funções importantes do organismo: a audição e o equilíbrio. Ocorre ototoxicose quando há perda auditiva sensorineural de mais de 25dB em uma ou mais frequências de 250 a 8.000Hz.

Conforme MELLO & WAISMANN (2004) a ototoxicidade é conhecida desde o século XIX, quando foi publicado que certas drogas, como o quinino e o ácido salicílico, poderiam produzir mudança temporária no limiar auditivo, bem como tonteados e zumbidos. Porém, ela só foi reconhecida como um verdadeiro problema médico nos anos 40 (século XX), quando se verificou lesão permanente do órgão vestibular e coclear em vários pacientes tratados com estreptomicina, medicamento utilizado na terapêutica da tuberculose.

MITRE (2003) define a ototoxicidade como a lesão da orelha interna por agentes químicos, que podem atingi-la por via hematogênica, linfática, líquórica ou diretamente através de perfuração da membrana timpânica que possa existir. A manifestação auditiva mais comum é a perda auditiva sensorineural de início nas frequências agudas, progredindo para as médias e graves.

De acordo com TORAL MARTINÓN, MORA MAGAÑA, GOLDGRUB LISTOPAD, COLLADO CORONA & CANO (1999) as alterações provocadas por ototóxicos manifestam-se clinicamente por zumbidos e perda auditiva sensorial em diferentes graus. Os autores salientam que as frequências graves na audiometria tonal liminar de pacientes que continuam fazendo uso da droga, também, podem ser afetadas.

Segundo FAUSTI, FREY, RAPPAPORT & ERICKSON (1979) o sistema auditivo humano tem se mostrado vulnerável tanto para efeitos imediatos como retardatários de certas drogas. Enquanto alguns destes agentes exibem uma toxicidade temporária, outros mostram um efeito permanente. Muitas drogas que produzem toxicidade temporária são capazes de fazer uma lesão permanente se as doses forem elevadas e o período de administração for longo, e/ou as combinações de certas drogas forem envolvidas.

Para SCHWEITZER & OLSON (1984) a perda auditiva sensorineural reversível é associada a agentes, como a aspirina e furosemida, e a perda auditiva sensorineural permanente a antibióticos aminoglicosídeos, como sulfato de neomicina (usado como um anti-séptico intestinal em cirurgias), sulfato de kanamicina, sulfato de amicacina, sulfato de gentamicina e tobramicina, com alcalóides, e com agentes antiinflamatório cisplatina e mecloretamina, hidrócloride. Segundo FISENKO (2003) os antibióticos aminoglicosídeos diminuem o potencial do nervo auditivo. Estas drogas suprimem a atividade biolétrica da medula, do córtex cerebral, e do sistema condutor olivo coclear.

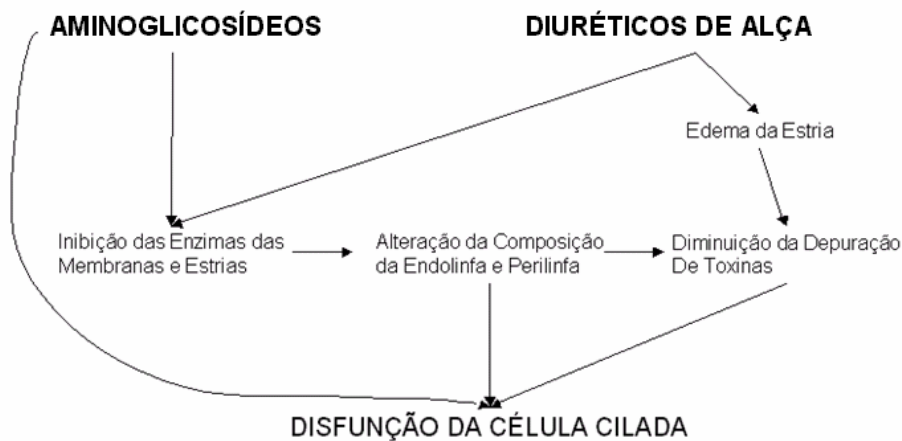


Figura 2 – Esquema teórico da ototoxicidade coclear
 Fonte: KATZ (1989, p. 58)

Conforme MATZ (1990) os antibióticos aminoglicosídeos são pobremente absorvidos no trato digestivo, não sendo metabolizados e, portanto, excretados exclusivamente pela filtração glomerular, podendo concentrar-se na perilinfa, especialmente em pacientes com prejuízo na função renal.

Segundo o referido por SCHWEITZER & OLSON (1984) a eritromicina é um antibiótico macrolídeo, descoberta em 1952. MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES em 1973 relataram os dois primeiros casos de perda auditiva sensorineural reversível. As complicações da terapia com eritromicina relacionadas à orelha interna eram menos conhecidos. O uso otorrinolaringológico desse antibiótico tem incluído terapia oral por sinusite supurativa aguda, o tratamento de amidalite em pessoas alérgicas à penicilina, e o tratamento de otite média aguda quando combinado com sulfa.

De acordo com PACHECO (2004) a ação da eritromicina é claramente dose dependente e, portanto, altas dosagens e pequena capacidade para eliminá-la apresentam uma maior probabilidade

ototóxica. Os autores sugerem que a prevenção da ototoxicidade induzida pela eritromicina deve obedecer a alguns parâmetros:

1. A dose diária não deve exceder 1,5g se a concentração de creatinina for maior que 180mols/l;

2. Pacientes idosos e com insuficiência renal ou hepática devem realizar audiometria pré e pós-tratamento;

3. Tomar precaução ao administrar eritromicina em pacientes que já estão recebendo drogas ototóxicas como furosemida, cisplatina ou aminoglicosídeos.

Conforme dados encontrados em FARMASA (2004), a vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, antibacteriano, indicado na endocardite bacteriana (profilaxia e tratamento); infecção articular; infecção grave; infecção óssea; septicemia bacteriana. Deve ser administrado cautelosamente em pacientes com audição diminuída; idosos; pacientes com insuficiência renal; pacientes que estejam recebendo hemodiálise ou diálise peritoneal. Entre os efeitos adversos, estão: alterações no sangue; calafrios; crescimento de microorganismos resistentes; erupção na pele; febre; náusea; ototoxicidade; queda da pressão arterial; reação alérgica; síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave); vasculite (inflamação nos vasos sanguíneos); vermelhidão na pele; vertigem; toxicidade renal; tontura; vômito; zumbido. Interações medicamentosas podem ocorrer com droga nefrotóxica ou droga neurotóxica, como colistina, estreptomicina, neomicina, canamicina, tobramicina, gentamicina, amicacina, anfotericina B, bacitracina, cisplatina, paromomicina, polimixina B; ciclosporina; ácido etacrínico; furosemida; bumetanida; capreomicina; estreptozocina aumentando os riscos de reações tóxicas nos ouvidos e nos rins.

Segundo dados obtidos em MEDICAMENTOS GENÉRICOS (2003) e MANUAL DE ANTIBIÓTICOS (2004) a vancomicina é o antibiótico de escolha para debelar infecções estafilocócicas graves em alérgicos a penicilinas e cefalosporinas, e infecções causadas por estafilococos resistentes. Em outras doenças de evoluções bastante graves, recomenda-se a associação de vancomicina com rifampicina e aminoglicosídeos objetivando efeito sinérgico. Em granulocitopênicos febris, recomenda-se vancomicina associada a cefalosporinas antipseudomonas e aminoglicosídeos. Os efeitos adversos mais importantes são nefrotoxicidade e ototoxicidade, que podem levar à insuficiência renal e à surdez permanente.

PACHECO (2004) cita GERACI e cols que descreveram, em 1958, os primeiros casos de ototoxicidade por vancomicina. A ototoxicidade ocorre quando medicado for administrada via parenteral, já que seu uso via oral não leva à sua absorção significativa. Recentemente vem sendo estudada, através da cromatografia e radioimunoensaio, a farmacocinética para determinar a curva da concentração dos seus níveis séricos e, assim, realizar um monitoramento como prevenção da ototoxicidade, principalmente em pacientes do grupo de risco (idosos e prematuros). Foram documentadas perda auditiva em humanos, em níveis superiores a 30-40 mg/l, com presença de zumbidos relacionados com o pico sérico da droga a 40-50 mg/l; o nível sérico terapêutico usual é de 6-10mg/l.

Com base em MEDICAMENTOS GENÉRICOS (2003) as contra-indicações ao uso de vancomicina são: hipersensibilidade à droga, gravidez, insuficiência renal, portadores de surdez ou com perda de audição. Os efeitos adversos são: tromboflebite, insuficiência renal, danos hepáticos, erupção maculosa, urticária, superinfecção, choque anafilático, ototoxicidade, nefrotoxicidade, eosinofilia. Deve-se considerar as

interações medicamentosas que podem ocorrer com o uso concomitante de aminoglicosídeos, salicilatos, anfotericina B, cefalosporina, ciclosporina, cisplatina, furosemida parenteral e polimixinas, que aumentam a nefrotoxicidade e/ou toxicidade. Os anti-histamínicos, fenotiazínicos, meclozina ou tioxantênicos podem mascarar sintomas de ototoxicidade. As precauções referentes à administração da vancomicina estão relacionadas à sua toxicidade. Ela deve ser limitada a pacientes alérgicos a outras drogas menos tóxicas.

GINSBERG & WHITE (1989) citam algumas drogas ototóxicas que têm a propensão de causar lesão coclear ou vestibular. A neomicina e a kanamicina são essencialmente tóxicas para cóclea, enquanto a gentamicina e a viomicina parecem ser mais tóxicas para o vestibulo. Os autores advertem que essa classe de drogas só deve ser utilizada quando não houver outra droga não tóxica ou menos tóxica disponível e ainda recomendam que quando se administra qualquer droga ototóxica, deve-se fazer um controle audiométrico.

OLIVEIRA (1999) relata que existem alguns grupos de drogas ototóxicas que não são antibióticos; é o caso de desinfetantes, como clorexidina, benzetonio, benzalcônio, iodo, iodine, iodoforo e álcoois, como etanol e propilenoglicol. Essas drogas são usadas, muitas vezes, como desinfetantes em cirurgias de orelha média para assepsia e podem provocar ototoxicidade por ação local. O grupo dos betabloqueadores, como practolol e propranolol, tem referências de alterações cocleares com perda auditiva. Diuréticos, como o ácido etacrínico, a furosemida, a bumetanida, a piretamida e a indapamida, são cocleotóxicos, mas as alterações auditivas são reversíveis. Essas drogas não são vestibulotóxicas; entretanto podem potencializar a ação dos aminoglicosídeos. Drogas antiinflamatórias, como salicilatos, aspirina, podem provocar alterações auditivas reversíveis. Os antineoplásicos

como a cisplatina, mostarda nitrogenada e vincristina podem causar cocleotoxicidade reversível ou irreversível. Os contraceptivos orais podem provocar em alguns casos perdas auditivas unilaterais ou bilaterais progressivas e irreversíveis.

De acordo com RESS & GROSS (2000), a perda auditiva sensorineural em altas frequências, como resultado de dano ototóxico, tem sido evidenciada com antibióticos aminoglicosídeos e agentes quimioterápicos como a cisplatina. Diversas mutações de DNA mitocondrial têm sido descritas como resultantes da propensão para a ototoxicidade coclear pelos aminoglicosídeos. Os autores acreditam que o mecanismo desta perda auditiva sensorineural esteja relacionado aos desequilíbrios iônicos dentro da cóclea devido à capacidade de fosforilação oxidativa diminuída, resultando em dano celular da estria vascular e das células ciliadas externas. Ao desassociar ainda mais a fosforilação oxidativa por inibir a síntese protéica por meio da ligação ribossômica, os aminoglicosídeos talvez acelerem o dano coclear. A azitromicina também exerce seu efeito bactericida via ligação de subunidades ribossômicas. Sendo assim, os autores vêem a possibilidade da ototoxicidade coclear irreversível por azitromicina possa ter causa similar, pois esta é rapidamente distribuída nos tecidos com concentração intracelular muito mais elevada do que a dos níveis séricos ou plasmáticos, o que contribuiu para o aumento da sua toxicidade potencial.

Para CAZALS (2000) a ototoxicidade da aspirina tem sido associada com altas doses utilizadas no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. As três alterações auditivas descritas em indivíduos após a ingestão de altas doses de salicilatos foram: zumbido, perda absoluta da sensibilidade acústica e alterações da percepção de sons. Em geral se desenvolvem nos primeiros dias de tratamento e são reversíveis com a retirada da medicação. Zumbido pode ser o primeiro

sintoma, e é geralmente descrito como contínuo, de alta frequência e de intensidade média. A perda auditiva é moderada, simetricamente bilateral e afeta todas as frequências, com uma predominância em frequências altas. Ocorre deterioração da compreensão da fala e hipersensibilidade ao barulho. Os autores acreditam que essas alterações são dose-dependente, desenvolvem-se progressivamente e são reversíveis, porém, salientam que as disfunções bioquímicas da cóclea são ainda pouco conhecidas e acreditam que outras alterações bioquímicas, em pacientes submetidos a tratamentos com substâncias químicas, ocorreriam nas células ciliadas externas e nas fibras do nervo aferente.

Em consonância com OLIVEIRA (1999) e FENIMAN (2004) a toxicidade coclear é manifestada por perda de audição e a toxicidade vestibular retratada como náuseas, zumbidos, desequilíbrios e vertigens. Todas essas alterações podem ser permanentes, ou poderá haver recuperação uma vez retirado o agente nocivo. Podem ser súbitas ou progressivas e deve-se considerar que a predisposição individual. Na utilização de uma droga ototóxica, é importante considerar interações com: ruído; tratamento prolongado e altas doses; nível de concentração sanguínea da droga; presença de otites médias, perda de audição e zumbidos anteriores; combinações de drogas, especialmente com diuréticos; uso de droga ototóxica em fase anterior; efeito da droga sobre os rins; predisposição familiar.

JERGER & JERGER (1989) relatam que a incidência de perda auditiva por drogas ototóxicas é igual para ambos os sexos. Na ATL, o paciente poderá apresentar perda auditiva sensorineural unilateral ou bilateral, sendo que a queda da audição dá-se primeiramente nas altas frequências.

MATZ, RYBAK, ROLAND, HANNLEY, FRIEDMAN, MANOLIDIS, STEWART, WEBER & OWENS (2004), na busca por verificar a incidência de dano coclear ou do sistema vestibular ocasionados por antibiótico tópico (gotas ototóxicas), por meio de uma revisão na literatura de 1966 em diante, foram encontrados 54 casos de ototoxicidade vestibular por gentamicina e em 24 destes pacientes também havia ototoxicidade coclear, em 11 casos dano coclear e em 02 casos de ototoxicidade vestibular com neomicina.

HOPMAN, FENIMAN & SCOTON (2002) realizaram um estudo da ototoxicidade com relação à sua ocorrência, ao perfil audiométrico e ao tipo de medicamento utilizado, por meio da análise de 1.000 prontuários, escolhidos aleatoriamente dentre pacientes do Centro de Distúrbios da Audição e da Visão (CEDALVI), do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo. O resultado mostrou que a ocorrência de perda auditiva causada pelo uso de medicamentos ototóxicos foi de 2,1%, ou seja, em 21 prontuários que continham o diagnóstico de ototoxicidade, todos (100%) mostravam perda auditiva do tipo sensorineural, sendo 40% de perda auditiva de grau severo a profundo, 26% de grau profundo, 9% de grau moderado a profundo, 7% moderado, moderado a severo e anacusia (ausência de resposta) com 5%. Em 5% dos pacientes, não foi possível obter a curva audiométrica. A porcentagem de 2,4% foi obtida para a perda auditiva de grau severo. Perdas auditivas bilaterais, descendentes e simétricas foram observadas em sua maioria. Os autores observaram, nesse estudo, a ocorrência de perda auditiva causada pelas drogas ototóxicas, de variados graus, bilateral, do tipo sensorineural, configurando uma lesão de caráter irreversível.

PORTMANN & PORTMANN (1993) afirmam que as lesões auditivas provocadas por ototóxicos são bilaterais e comprometem mais

especificamente o órgão de Corti no nível da primeira espira da cóclea. Ocasionalmente ocorre uma perda auditiva sensorineural bilateral que, no início, pode ser unilateral. A queda nos sons agudos ocorre mais rapidamente do que a queda nos sons graves.

TORAL MARTINÓN, MORA MAGAÑA, GOLDGRUB LISTOPAD, COLLADO CORONA & CANO (1999) referem que as frequências graves, na audiometria tonal liminar de pacientes que continuam fazendo uso de droga ototóxica, também, podem ser afetadas, de acordo com o referido por.

Segundo HUNGRIA (1991) e GOMEZ & PEDALINI (2005) as perdas auditivas sensorineurais podem ser divididas em dois grupos: sensorial e neural. Sensorial, quando ocorre diminuição auditiva nos órgãos sensoriais terminais ou células ciliadas, ou seja, quando acomete o sistema auditivo em nível do órgão de Corti. Denomina-se neural, quando há alteração no nervo auditivo (porção periférica) ou nos núcleos cocleares bulbares e nas vias cocleares centrais. Segundo GOMEZ & PEDALINI (2005) sabe-se que uma das funções das células ciliadas externas é amplificar a vibração da membrana basilar e permitir que as células ciliadas internas sejam ativadas, levando o estímulo ao nervo auditivo, assim, as perdas auditivas sensorineurais cocleares podem ser resultantes de lesão tanto nas células ciliadas externas, das células ciliadas internas, como em outras estruturas da cóclea.

Para BESS & HUMES (1998) a maioria das perdas auditivas sensorineurais é caracterizada por configurações audiométricas que são horizontais, em forma côncava, ou de leve a subitamente inclinada nas frequências altas. Esta é a configuração mais comum associada à perda auditiva sensorineural adquirida.

LACERDA (1976) e JERGER & JERGER (1989) acreditam que a perda auditiva sensorineural pode ser adquirida em qualquer época da vida do indivíduo. Fatores infecciosos, traumáticos, tóxicos, metabólicos e os processos degenerativos labirínticos são igualmente responsáveis pela forma sensorineural da surdez adquirida.

De acordo com LACERDA (1976) o acometimento do órgão de Corti começa pela primeira espira coclear, na zona basal, onde se encontram os seletores cocleares dos sons agudos. Os perfis audiométricos da perda auditiva sensorineural por intoxicação revelam, a princípio, uma perda localizada nas freqüências agudas, de 2.000 a 8.000Hz, estendendo-se, a seguir, ao campo tonal médio e atingindo, por último, os tons graves.

OLIVEIRA (1999) relata que o quadro clínico é o de uma labirintopatia periférica, e o paciente pode apresentar sinais e sintomas relacionados à lesão coclear, como hipoacusia, zumbidos de alta freqüência e plenitude auditiva. A perda auditiva pode ser rápida ou progressiva e seu grau depende da concentração de ototóxicos utilizada, da duração do tratamento e da associação destes com o uso de outras drogas ototóxicas. A alteração auditiva, geralmente, é bilateral, bem como a disfunção vestibular. Quando bilateralmente, é simétrica, podendo ocorrer alterações unilaterais.

RUSSO & SANTOS (1993) citam que a discriminação da fala (IPRF), na perda auditiva sensorial, que é a que ocorre nos casos de ototoxicidade, é proporcional ao grau da perda e também irá depender do envolvimento da faixa de freqüências da fala. A perda auditiva atinge tanto a via aérea quanto a via óssea, sendo do tipo sensorineural temporária ou permanente com perda maior para as freqüências altas; pode haver presença de zumbido; tontura; zoeira ou vertigem.

Geralmente, detecta-se a presença do reflexo estapediano, e há possibilidade de recrutamento objetivo de Metz. O aparecimento da perda auditiva pode ser rápido ou insidioso, pode ocorrer durante a exposição a um agente ototóxico, ou pode aparecer somente meses depois que a exposição tenha sido interrompida, podendo ser irreversível nos casos de aminoglicosídeos.

Em 1973, MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES relataram dois casos de perda auditiva atribuída à terapia intravenosa com eritromicina em doses similares. Todos os três pacientes tiveram repentina diminuição da audição, que melhorou após descontinuidade da droga ou redução da dose. Para os autores, isto pareceu ser razoável para acrescentar eritromicina na lista de agentes antibióticos com potencial para produção ototóxica.

ECKMAN, JOHNSON & RIESS (1973) também relataram uma manifestação ototóxica aparentemente desconhecida, associada com alta dose de eritromicina. Uma pesquisa feita em 1969 encontrou somente dois casos prévios de associação similar. Uma mulher de 32 anos, com diabetes juvenil, que tinha retinopatia, nefropatia e doença vascular periférica, foi hospitalizada com bactéria estafilococos *aureus* associada com uma bursite. Após alguns dias, houve problemas com acesso intravenoso. A terapia foi modificada para 1g de eritromicina por um mês a cada seis horas (4g por dia). Quatro dias mais tarde, repentinamente, a paciente reclamou de dificuldades na audição. Um audiograma confirmou a existência de diminuição da audição. Três dias mais tarde, a dose foi reduzida para 2g por dia. Em 24 horas, a paciente já relatava melhora na audição. Um audiograma feito alguns dias mais tarde não demonstrou perda auditiva. Suspeitou-se do potencial ototóxico de eritromicina devido ao rápido aparecimento da queixa.

KARMODY & WEINSTEIN (1977) em estudo relataram três casos de perda auditiva sensorioneural reversível após a administração intravenosa de eritromicina (antibiótico macrolídeo com ação bacteriostática). Os autores consideraram um efeito secundário até então somente relatado por MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES (1973). Nos três casos, os autores também encontraram perda auditiva reversível após descontinuação da droga.

FAUSTI, FREY, RAPPAPORT & ERICKSON (1979) relatam que o efeito do bumetanida na audição humana, em altas frequências (8-20KHz), até então estudos tinham sido feitos com cobaias, verificaram evidências histológicas de que a indução da droga na toxicidade coclear, caracteristicamente é refletida pela destruição das células ciliadas sensoriais, e que a toxicidade da droga atinge, prioritariamente o segmento basal da membrana basilar da cóclea, onde estão representadas as frequências mais altas. A audiometria convencional (de 125 até 8KHz), em humanos, sugere que mudanças na sensibilidade da audição relacionadas às drogas são inicialmente detectadas nas frequências mais altas. O propósito desta investigação foi monitorar a sensibilidade da audição humana de 0.25 até 20kHz na administração do diurético bumetanida. Uma ênfase foi dada às frequências de 8kHz a 20kHz, visto que estas não têm sido previamente avaliadas em homens para este propósito específico. A inclusão de uma região de alta frequência no processo dos testes provou, consideravelmente, que um grande número de dados teria sido descartado se fosse utilizado o monitoramento convencional único.

LORNOY & STEYAERT (1979) mencionam um caso de ototoxicidade reversível com eritromicina, no qual ocorreu dano coclear e no sistema vestibular. Um paciente de 52 anos, em tratamento regular de hemodiálise desde 1975, desenvolveu severos pruridos com escaras

devido a reações alérgicas de ampicilina, dicloxacilina, cefalosporina e anti-sépticos locais. Havia uma condição higiênica desfavorável. Em 1976, foram instituídas terapias repetidas para estafilococos, furunculoses e infecções da fístula. Em junho de 1977, uma dor na parte de baixo das costas apareceu e foi detectado um defeito ósseo na segunda e terceira vértebra lombar. Um pus produzido, após a discopulsão, revelou estafilococos *aureus*, septicemia e discites-osteomielites. Iniciou-se o tratamento com 1mg de eritromicina por via intravenosa de 4 em 4 horas, e 4 cápsulas de hidróxido de alumínio por dia como aglutinante de fosfato. Sete dias depois, o paciente reclamou de zumbido bilateral no ouvido, tonturas e diminuição da audição. No 19º dia, havia queixa de piora na audição e eritromicina foi retirada. A otoscopia era normal, o audiograma mostrou perda auditiva sensorineural bilateral em torno de 70dB. Em poucos dias, houve recuperação completa da audição. Nos testes calóricos, foi notada uma reação diminuída, que desapareceu um mês depois da recuperação da audição. Este caso sugere que, muito embora completamente reversíveis, ambas toxicidades, coclear e vestibular, podem ocorrer quando se administra grande dose, por via intravenosa, de eritromicina.

Em 1991, AGUSTÍ, FERRÁN, GEA & PICADO relatam um caso de perda da audição bilateral em pacientes tratados com eritromicina intravenoso. A reação ototóxica ocorreu mesmo nos pacientes com função renal e hepática normais e o fato de que os níveis de eritromicina no sangue estavam entre o padrão normal previsto. Somada à perda de audição, a hiporreflexia labiríntica foi marcadamente observada. Houve melhora na audição depois que o tratamento foi cessado, mas anomalias labirínticas persistiram sugerindo que eritromicina tinha causado um dano permanente no vestíbulo. Reações ototóxicas com eritromicina são raras. Até hoje, somente 22 casos foram relatados. Porém, esse fenômeno, que resulta em perda sensorineural bilateral da audição, é quase reversível.

Pacientes idosos com insuficiência renal aparentam particularmente estar em maior risco. Devido ao crescente uso de eritromicina nos últimos anos, os autores sugerem mais estudos prospectivos para esclarecer a prevalência deste fenômeno.

VASQUEZ, MADDUX, SÁNCHEZ & POLLAK (1993), com base na experiência clínica, citam que a perda auditiva, em geral, é observada, como efeito secundário da terapia com eritromicina, pode ser mais comum em transplantados renais. Para testar essa hipótese os autores avaliaram a incidência, fatores predispostos, características clínicas e conseqüências da eritromicina em pacientes, transplantados renais, em terapia com esse macrolídeo para pneumonia. Os autores encontraram, em mais de 30% dos transplantados renais, perda auditiva clinicamente significativa e concluem que, em pacientes que requerem administração prolongada de eritromicina e aqueles tratados com 4g/d tem um risco particular para desenvolver perda auditiva. Os autores ainda colocam que em pacientes, quando a perda auditiva é detectada e a terapia for imediatamente modificada a perda auditiva é completamente reversível.

Em estudo, SACRISTÁN, SOTO & COS (1993) relataram onze casos de perda auditiva induzida por eritromicina. Avaliaram: idade, sexo, tempo decorrido do início da recuperação da perda auditiva em relação à administração de eritromicina, presença ou não de doença renal ou hepática, doenças básicas e interações medicamentosos. Houve perda auditiva em pacientes que foram submetidos a dosagens iguais ou maiores do que 4g/d, em pacientes com idade média de 52.5 +/- 19 anos, dos quais uma porcentagem maior (45%) tinha problemas renais. A perda da audição regrediu em poucos dias (média = 3) e foi reversível em todos os casos após a redução da dosagem ou retirada da droga. A maioria dos dados indicou que o efeito ototóxico de eritromicina é dose-dependente; porém, perda auditiva em pacientes sem os riscos relatados neste estudo

sugere ser uma reação individual, não muito comum. Os autores concluíram que a eritromicina administrada com doses ajustadas e apropriada em pacientes com problema renal e/ou de fígado pode prevenir ou reduzir a incidência de eritromicina induzindo perda auditiva.

MORAL, NAVASA, RIMOLA, GARCÍA-VALDECASAS, GRANDE, VISA & RODÉS (1994) referem a ototoxicidade desenvolvida em três pacientes transplantados hepáticos após o uso de eritromicina. Os autores comentam que a ototoxicidade por eritromicina já havia sido descrita em pacientes com transplante renal e paciente com disfunção no fígado, mas não tinham conhecimento de relato em pacientes com transplante hepático. Consideraram a influência da disfunção hepática, doença renal comum e a interação entre ciclosporina e eritromicina no desenvolvimento da ototoxicidade em transplantado hepático.

LIU, MARCUS & KOBAYASHI (1996), em estudo experimental com animais, para verificar o efeito inibidor da eritromicina no transporte de íons pela estria vascular e células do vestíbulo, encontraram concentração aumentada de potássio na perilinfa, que resultou, inicialmente, numa disfunção das células ciliadas e, finalmente, na sua destruição.

TANGE, DRESCHLER, CLAESSEN & PERENBOOM (1997), em um estudo para verificar reações de ototoxicidade por quinino em pessoas saudáveis e em pacientes com malária, encontraram, em um sujeito saudável, uma perda auditiva de 20dB em 14kHz que persistiu, em apenas uma orelha, mesmo após a suspensão da droga.

DEUTSCH, BARTLING, LAWENDA, SCHWEGLER, FALKENSTEIN & DUNN (1998) investigaram os fatores de risco para perda auditiva sensorineural em crianças depois do transplante de

fígado. A avaliação audiológica de 66 crianças revelou perda auditiva sensorineural em 15 (12%). Das cinco crianças com síndrome do intestino curto, quatro apresentaram perda auditiva sensorineural profunda. Das 46 crianças com atresia biliar e que foram transplantados de fígado antes de dois anos de idade, 8 (17%) apresentaram perda auditiva sensorineural. Os autores destacam que 26, das 46 crianças, foram anteriormente tratadas com antibióticos aminoglicosídeos e diurético intravenoso (furosemida), e concluem que crianças que recebem transplante de fígado têm maior risco para apresentar perda auditiva sensorineural, pois a grande maioria vem de tratamentos com aminoglicosídeos. A análise estatística demonstrou uma relação dose-dependente entre a administração de amicacina e a ocorrência de perda auditiva sensorineural nessas crianças.

Em geral, o transplante de fígado é bem-sucedido, porém, requer monitoramento freqüente. Muitas das infecções graves ocorrem nos primeiros dias pós-transplante, a vancomicina, por ser um antibiótico bactericida é utilizado rotineiramente como antibiótico profilático no TOF, pois, constitui-se em um antibiótico eficaz no tratamento do estafilococos *aureus*, germe comumente encontrado nessas infecções precoces. Para GOMES (2004), o estafilococos *aureus* é responsável por boa parte das infecções de ferida operatória após o transplante, e são agentes preponderantes em infecções em diálise peritoneal e infecções relacionadas ao cateter venoso provisório de pacientes em hemodiálise. Conforme relato de PIRISI & TONIUTTO (2001), em particular, os estafilococos *aureus* causam 80% das complicações clínicas associadas com bacteremias e são responsáveis por 75% dos óbitos relacionados a este tipo de infecção.

BATES, BEAUMONT & BAYLIS, em 2002, relataram um caso de toxicidade na estrutura da orelha interna induzido por furosemida e pelo

tratamento com gentamicina. Uma mulher branca de 60 anos foi medicada para pneumonia e infecção urinária com gentamicina e, após cinco doses, apresentou uma profunda perda de audição bilateral. O audiograma de tom puro sugeriu moderada a uma moderadamente severa perda de audição sensorineural bilateral. Os únicos fatores de risco presentes incluíram a idade, temperatura elevada e o uso de furosemida. A ototoxicidade ocorreu somente após os cinco dias de tratamento com gentamicina e 1 dose de furosemida. Um aminoglicosídeo acompanhado por furosemida pode aumentar o risco da toxicidade. Os clínicos precisam estar conscientes do potencial sinérgico de medicações da ototoxicidade.

ANDRÉS (2002) refere que a controvérsia que envolve o potencial ototóxico de gotas óticas, largamente utilizadas para tratamento tópico de otite média crônica ativa, otorrêia na presença de tubo de ventilação e profilático na colocação de tubos de ventilação, está longe de se resolver. O autor relata que estudos com cobaias têm demonstrado maior ototoxicidade coclear para a maioria dos medicamentos e que isso não parece ser freqüente em estudos com humanos.

OLIVEIRA, CANEDO & ROSSATO (2002), em estudo recente para verificar a ocorrência de otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina em cobaias, estudaram 31 animais por meio de microscopia eletrônica de varredura. Havia quatro grupos: A, controle; B amicacina 20mg/kg/dia durante 30 dias; C, amicacina 400mg/kg/dia durante 12 dias; D, amicacina 20mg/kg/dia durante 30 dias seguidos de 400mg/kg/dia durante 12 dias. Os autores observaram que, nos grupos A e B, as células ciliadas estavam normais em todas as cócleas; no grupo C, houve lesões extensas nas duas espiras mais basais; no grupo D, houve redução significativa das lesões nas duas espiras mais basais em comparação com o grupo C, que recebeu a dose ototóxica de amicacina

isoladamente. Eles concluíram que a dose não ototóxica de amicacina administrada previamente à dose ototóxica do mesmo antibiótico teve efeito protetor, estatisticamente significativa, nas duas espiras mais basais das cócleas de cobaias.

MATZ, RYBAK, ROLAND, HANNLEY, FRIEDMAN, MANOLIDIS, STEWART, WEBER & OWENS (2004) buscaram verificar a incidência de dano coclear ou do sistema vestibular ocasionados por antibiótico tópico (gotas ototóxicas), por meio de uma revisão na literatura do ano de 1966, em diante. Os autores encontraram 54 casos de ototoxicidade vestibular por gentamicina e, em 24 destes pacientes, também, havia ototoxicidade coclear. Igualmente, encontraram 11 casos de dano coclear e 02 casos de ototoxicidade vestibular com neomicina.

OLIVEIRA (2003a), no III Simpósio Internacional de Infectologia em Otorrinopediatria da IAPO, concluiu sua palestra com palavras bastante animadoras com relação a esse e outros experimentos que estão sendo elaborados direcionados à regeneração das células ciliadas do órgão de Corti e com isso a possibilidade de reverter perdas auditivas sensorineurais. Citou estudos feitos com células-tronco e um outro experimento realizado com um grupo de substâncias (quelantes de metais e anti-radicais livres), que, administradas ao mesmo tempo com drogas ototóxicas, exercem o efeito de otoproteção.

2.2.2 Reações secundárias advindas de outros procedimentos terapêuticos

Estudos de YASSIN, BADRY & FATT-HI (1970), em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em tratamento com hemodiálise,

demonstraram que o grau de perda auditiva estava diretamente relacionado ao grau de hiponatremia (deficiência de sódio no sangue). A diminuição do sódio pode induzir à disfunção na orelha interna (OI) pela alteração do equilíbrio iônico dos líquidos labirínticos.

KOFF, OLIAI & SPARKS, em 1973, questionavam o envolvimento da porção coclear do VIII par craniano reportado somente à hepatite viral aguda, sugerindo que perdas de audição poderiam ter outro enfoque, como, por exemplo, sendo uma complicação da doença crônica do fígado ou uma de suas seqüelas como a encefalopatia. No estudo realizado por esses autores, com 22 pacientes com cirrose alcoólica, quando alguns foram tratados com neomicina e outros não, entre eles, dez tinham passado por uma cirurgia para colocação de *shunt*, os autores encontraram severas perdas de audição sensorineural somente no grupo que se submeteu à cirurgia, desconsiderando se eles tinham ou não recebido previamente neomicina. Os audiogramas normais foram encontrados somente entre os pacientes que não se submeteram à cirurgia. Tanto os pacientes que não tinham recebido neomicina, mas que fizeram a cirurgia, quanto àqueles que fizeram a cirurgia, apresentaram no audiograma perdas auditivas a partir de 3.000Hz. Desse modo, os autores concluíram que outros fatores, além da neomicina, podem ser contribuintes para a perda da audição encontrada neste grupo de cirróticos alcoólicos.

HUSSAIN, HEARD & BEMBRIDGE (1996) estudaram a incidência, o grau e a reversibilidade da perda auditiva após anestesia espinhal com bupivacaine e a possível relação entre dores de cabeça e perda auditiva nesta situação. Eles investigaram uma série prospectiva de 35 pacientes. Um dia antes da cirurgia, foram realizados o exame otorrinolaringológico e audiometria de tom puro nas frequências de 250 Hz a 8 kHz. No primeiro e quinto dia após a cirurgia, os mesmos procedimentos foram repetidos.

Cinco pacientes desenvolveram uma perda auditiva sensorineural reversível (perda média de 14.6dB). A perda auditiva foi unilateral em 3 pacientes e bilateral em 2 pacientes, afetando as frequências baixas em todos os cinco pacientes. Não houve associação da perda auditiva com dor de cabeça pós-anestesia espinal.

COX III & SARGENT (1997) relatam três casos de perda auditiva sensorineural que consideraram bastante raro, pois não se tratava de cirurgia otológica e nem mesmo para colocação de ponte safena, pois, nesses tipos de cirurgia, já havia relatos na literatura com relação à perda auditiva sensorineural. Dos casos relatados, dois pacientes tiveram perda auditiva sensorineural unilateral profunda e um paciente apresentou perda auditiva sensorineural bilateral moderada. Foi instituída terapia com diurético e prednisona, mas não houve melhora auditiva em nenhum dos pacientes. Os autores referem que, na literatura, aproximadamente, 30% dos pacientes, até então, demonstraram melhoras auditivas significativas. Eles concluíram que a escassez de relatos de perda auditiva sensorineural seguida de cirurgias impossibilita os de conclusões definitivas.

HARTNICK, COHEN & SMITH (1997) referem que a toxicidade na estrutura da orelha interna, de modo reversível e irreversível, tem sido documentada após a administração de vários agentes terapêuticos. A perda auditiva reversível é uma complicação conhecida na administração de quinino (utilizado no tratamento da malária), salicilatos (utilizado como anti-séptico e desinfetante no tratamento de doenças da pele, como analgésico no tratamento do reumatismo) e eritromicina. Em relação ao uso de imunossupressor, os autores relatam um caso de perda auditiva após a administração de OKT3 (anticorpo monoclonal muromonab-CD3), a perda auditiva sensorineural foi passageira e reverteu após descontinuação de OKT3.

KUBO, ANNIKO, STENQVIST & HSU (1998) avaliaram o funcionamento da cóclea de ratos por meio da audiometria de tronco encefálico, após ser instilado no nicho da janela redonda interleucina-2 (mediador químico que induz reações inflamatórias indiretamente). Na maioria dos casos, houve perda auditiva sensorineural moderada observada na área das altas frequências. A perda auditiva apareceu um dia após a instilação e foi aumentando gradualmente até ficar mais pronunciada no 5º a 7º dia. A perda foi reversível depois de duas semanas. Os autores também observaram perda de audição mista bastante severa, secundária ao uso desse mediador químico (interleucina-2), mas também reversível.

MIN, KU, RAYHILL, CORWIN & WU (1999) relataram um caso de perda auditiva sensorineural associada com tacrolimus em uma mulher de 38 anos, com diabetes tipo 1, após transplante de rim e pâncreas. O pós-operatório era complicado por apresentar episódios de rejeição aguda e pancreatites periódicas. Inicialmente, o esquema imunossupressor escolhido foi Csa, MMF e prednisona com indução de OKT3. Porém, devido à rejeição aguda do enxerto, no 44º dia, Csa foi substituída por FK506, cuja dose foi aumentada gradativamente. No 17º dia de terapia com FK506, a paciente desenvolveu perda auditiva e referia zumbido. Constatou-se que o nível de FK506 no sangue estava acima do limite terapêutico indicado. Duas audiometrias realizadas confirmaram perda auditiva sensorineural bilateral, com 80% de discriminação auditiva e 35dB de limiar de recepção da fala. A dose de FK506 foi reduzida gradualmente e a paciente referiu recuperação gradual da audição.

NISHIDA, NISHIHARA, HANADA, TSUKAHARA, OKADA & GOMYO (1999) referem que problema na audição, geralmente, não é complicação potencial da anestesia geral, apesar de existirem muitos relatos de perda auditiva sensorineural pós-operatória. Elas têm ocorrido

tanto após cirurgias otológicas como em cirurgia de cardíaca. Os autores testaram dois pacientes, ambos sofreram cirurgia ortopédica. Em ambos os casos, os pacientes sofreram problemas reversíveis na audição após a anestesia geral com óxido nitroso. Os autores acreditam que uma mudança na pressão do ouvido médio, como um resultado da disfunção da trompa de Eustáquio, pode ter causado uma perda auditiva condutiva passageira, acrescida de uma doença auditiva sensorineural. Após estes casos, os autores entrevistaram uma série de 115 pacientes que sofreram anestesia geral para avaliar a extensão deste problema. Contrários às expectativas dos autores, sete pacientes reclamaram de plenitude na orelha ou autofonia após a inalação de óxido nitroso e que os sintomas diminuíram dentro de 24 horas. Os autores acreditam que é importante estar atento com a possibilidade de ocorrer perda de audição quando o óxido nitroso é usado, especialmente se o paciente tem uma história de doença na orelha média.

SANTOS, WIEDERKEHR BAÚ, D'AVILA, HAUSEN DE SOUZA, MOUSSALLE & GALVAN GOMES (1999), em um estudo para verificar mudanças audiométricas em pacientes submetidos à hemodiálise e à transplante renal, referem que outros estudos já relataram mudanças audiométricas em adultos e crianças submetidos à diálise, porém nenhum relacionado ao transplante renal. O objetivo dos autores foi observar a prevalência e padrões de mudanças audiométricas em indivíduos, não afetados pela síndrome de Alport, ototoxicidade ou trauma acústico, sendo submetidos à hemodiálise ou a transplante renal e compará-los com um grupo controle saudável. Os autores colocam que os resultados apontaram para a possibilidade da diálise induzir importantes alterações auditivas, embora dados recentes sugiram que os pacientes, ao iniciar o tratamento por meio da diálise, já apresentem alterações auditivas sensorineurais, e estudos anteriores mostram que a diálise não interferiu nem piorou a perda auditiva. Em conclusão, os autores reforçam a visão

de que transplante renal bem-sucedido melhora ou até reverte distúrbios auditivos encontrados em pacientes de diálise, em concordância com achados da literatura.

HARTNICK, SMITH, TELLIS, GREENSTEIN & RUBEN (2000) investigaram a perda auditiva sensorineural após a administração de muromonab-CD3 (OKT3), utilizado como imunossupressor no transplante renal em pacientes que estavam rejeitando o enxerto. O objetivo foi determinar o intervalo estimado para a incidência de perda auditiva sensorineural em pacientes que foram admitidos para o Serviço de Transplante Renal no Centro Médico Montefiore, de julho de 1996 a julho de 1997, com rejeição de esteróide resistente de transplante renal e receberam OKT3 como inibição. Em todos os 7 pacientes, foram realizadas 3 audiometrias: a primeira, anterior à administração de primeira dose de OKT3, a segunda, 48 a 72 horas após a administração de OKT3, e a terceira, aproximadamente, 2 semanas após a administração de OKT3. Cinco dos 7 pacientes (71%) demonstraram uma perda auditiva sensorineural de 15dB ou mais nas freqüências de 8 a 12kHz. Quatro dos cinco pacientes com mudanças audiométricas tiveram recuperação completa ou quase completa nas freqüências altas após a descontinuação da droga. Os autores concluíram que OKT3 pode causar perda auditiva sensorineural reversível após 2 semanas de descontinuação da droga. Eles ainda alertam que pacientes recebendo OKT3 deveriam ser precavidos deste efeito possível antes de sua administração.

PAU, SELVADURAI & MURTY (2000) referem que perda auditiva sensorineural pode acontecer após procedimentos otorrinolaringológico e não otorrinolaringológico. O mecanismo de como exatamente a perda auditiva acontece permanece desconhecido; mas o óxido nitroso tem sido incluído entre as substâncias químicas que afetam a orelha interna.

Portanto, todos os profissionais envolvidos em procedimentos que utilizem óxido nitroso devem ser avisados de seu potencial lesivo para a audição. Anestesiastas e cirurgiões não otorrinolaringologista e enfermeiros devem ser informados desta complicação pós-operatória e o tratamento apropriado a ser estabelecido. É essencial que pacientes com perda auditiva súbita sejam identificados logo, pois o índice de recuperação é bem maior naqueles que são identificados mais cedo, pois é possível recuperação completa.

SEÇKIN, ÖZORAN, IKINCIÖGULLARI, BORMAN & BOSTAN (2000) relatam o caso de uma paciente de 34 anos, com artrite reumatóide há 1 ano, que desenvolveu perda auditiva sensorineural reversível depois de cinco meses de tratamento com hidroxiquina. Os autores referem que já houve relatos de perda auditiva sensorineural em pacientes sob tratamento com cloroquina, mas este é o primeiro associado à hidroxiquina e artrite reumatóide.

MENDES, MOCELLIN, GAVAZONI, TREVIZAN, BLOCK & WIEMES (2000), ao estudarem a acuidade auditiva de indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC), concluíram que a hemodiálise não é fator gerador de perda auditiva sensorineural, mas que existe uma associação direta entre IRC e perdas auditivas sensorineurais, visto que a cóclea é extremamente sensível aos desequilíbrios hormonais, metabólicos e hidroeletrólíticos, os quais são alterações sistêmicas encontradas em indivíduos com função renal comprometida.

RESS & GROSS (2000) referem que ototoxicidade resultante da azitromicina é rara. Nos casos descritos, a maioria dos pacientes apresentou perda auditiva sensorineural reversível após terapia prolongada com altas doses para infecções relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os autores relatam um caso de perda

auditiva sensorineural irreversível em uma mulher 39 anos, outrora saudável, após exposição à dose baixa de azitromicina. A queixa era de zumbido bilateral, de surgimento repentino, após o início da terapia com azitromicina para infecção urinária. A paciente notou o início do zumbido em menos de 24h após a primeira dose (2 tabletes de 250mg) de um tratamento com antibiótico para 5 dias (500mg por via oral por 1 dia, 250mg via oral por 4 dias). A paciente interrompeu a terapia após a segunda dose devido ao agravamento do zumbido e perda de audição bilateral subjetiva. Os autores acreditam que como a azitromicina também exerce seu efeito bactericida via ligação de subunidades ribossômicas, da mesma forma como os aminoglicosídeos, seja possível que a ototoxicidade coclear demonstrada possa ser resultado de causa similar, uma vez que a azitromicina é rapidamente distribuída nos tecidos, o que resulta em concentração intracelular muito mais elevada do que os níveis séricos ou plasmáticos e assim essa concentração intracelular aumentada pode contribuir para a toxicidade potencial.

AKYOL, SARAC, AKYOL, ATAC, POYRAZ, BELJIN & TURAN (2001) investigaram o efeito ototóxico de interferon alfa2 na cóclea de 36 ratos, por meio da audiometria de tronco encefálico, realizada antes e depois da administração de interferon alfa2. Havia três grupos: o primeiro recebeu dose única de 50.000 unidades, o segundo 100.000 unidades intraperitoneal, e o terceiro grupo não recebeu nenhum medicamento. Audiometria de tronco encefálico, realizada após a administração da droga, revelou elevação significativa do limiar auditivo eletrofisiológico nos grupos que receberam interferon alfa2, embora não tenha sido observada perda de células ciliadas. Os autores acreditam que mudanças bioquímicas e metabólicas reversíveis aconteceram antes mesmo de se manifestar qualquer alteração morfológica e concluem que o efeito ototóxico de interferon alfa2 foi evidente neste estudo.

GÖRÜR, KANDEMİR, UNAL & OZCAN (2003) investigaram o possível efeito ototóxico de interferon alfa em pacientes com hepatite B crônica. Vinte e sete pacientes foram tratados com uma dose de 10 micro-unidades três vezes por semana, durante 8-12 meses com interferon alfa. A pesquisa dos limiares tonais de audibilidade foi realizada um dia antes da terapia e depois no 1º, 7º, 21º dias e um mês depois de terminado o tratamento. A perda auditiva foi encontrada em 9 pacientes no 7º dia e o grau aumentou até o 21º dia de tratamento. Um mês depois de retirada a droga a audição recuperou completamente.

HIGASHIYAMA, TAKEUCHI, AZUMA, SAWADA, YAMAKAWA, KAKIGI & TAKEDA (2003) estudaram o mecanismo iônico básico do aumento no espaço intercelular na estria vascular, induzido por bumetanida, usando perfusão perilinfática em cobaia. Em tecido normal, o espaço intercelular na estria vascular é um espaço fechado e isolado, por causa da endolinfa e da perilinfa. Diuréticos de alça como bumetanida e furosemida causam um aguçado aumento no espaço intra-estrial em associação com um declínio no potencial endococlear. Sabe-se que o bumetanida inibe o $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, os quais são abundantes na membrana basolateral de células marginais. A perfusão perilinfática realizada com perilinfa artificial continha 100 (micro-unidades) de bumetanida e causou um aumento marcado do espaço intra-estrial como relatado previamente. A remoção de K^+ da perilinfa não afetou o aumento de bumetanida, mas a remoção de Na^+ da perilinfa inibiu o aumento do espaço intra-estrial quase que completamente. Perilinfática contendo 1mM amiloride (diurético que estimula a excreção de sódio e a retenção de potássio) também inibiu o aumento do espaço intra-estrial quase que completamente. Estes resultados indicam que perilinfa com Na^+ , mas sem K^+ , e amiloride são caminhos essenciais para o aumento de bumetanida no espaço intra-estrial. Os autores acreditam que dois caminhos possíveis poderiam produzir o resultado acima descrito. O Na^+ na perilinfa poderia introduzir a

endolinfa via membrana de Reissner ou membrana basilar. Outra possibilidade, menos provável, é que Na⁺ na perilinfa seja transportado para células basais de fibrócitos no ligamento espiral, e, então, em células intermediárias, via funções dos espaços e, finalmente, secretada no espaço intra-estrial via Na⁺-K⁺-ATPase de células intermediárias.

2.3 TRANSPLANTE HEPÁTICO E DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

Conforme CANTISANI, MARRONI, BRANDÃO & ZANOTELLI (1993) e MANZARBEITIA (2002), a idéia da possibilidade de troca do fígado surgiu pela primeira vez em 1956, publicada como um apêndice do *Plastic and Reconstructive Surgery* chamado Transplantation Bulletin, pelo Dr. Jack Cannon da Universidade da Califórnia. O desenvolvimento da técnica do transplante hepático iniciou com cirurgia experimental em cães em 1958, por grupos independentes, em Boston (Dr. Moore) e em Chicago (Dr. Thomas Starzl).

Para RAIÁ (2003), até a década de 70, não existiam perspectivas de tratamento para pacientes com doenças do fígado em fase avançada. Disponha-se apenas de medidas paliativas capazes de diminuir o sofrimento de pacientes na fase final da evolução natural da doença. Entretanto, o transplante de fígado abriu perspectivas progressivamente mais animadoras representando, provavelmente, o maior progresso da hepatologia moderna.

CANTISANI, MARRONI, BRANDÃO & ZANOTELLI (1993) relatam que o primeiro transplante hepático em humanos foi realizado em 1963 - pelo Dr. Thomas Starzl, em Denver - Colorado. Este foi o primeiro de uma série de cinco tentativas sem sucesso da Universidade do Colorado. Outras tentativas foram realizadas em Boston e Paris. Em julho de 1967,

foi realizado o primeiro transplante hepático, com longa sobrevida, em criança de 11 anos, portadora de hepatoma, que morreu 13 meses após com recidiva da doença.

Segundo CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996), na América do Sul, o primeiro transplante hepático foi realizado no Brasil, em 1985, em São Paulo. No Rio Grande do Sul, o primeiro transplante hepático foi realizado em Porto Alegre, no Hospital São Francisco de Cardiologia e Transplantes, em junho de 1991, pela equipe de Cantisani. A paciente transplantada naquela ocasião foi, posteriormente, a primeira brasileira a ter engravidado e dado à luz a criança, a termo e saudável, depois de transplante hepático.

Com base em THE USC LIVER TRANSPLANT (2004), o desenvolvimento no campo do transplante de fígado foi inicialmente lento, devido à elevada taxa de rejeição. A descoberta de novas drogas anti-rejeição e de soluções para melhor preservação do órgão, nos anos 80, resultou em aumento no número de transplantes, com maior sobrevida do transplantado.

De acordo com CANTISANI, MARRONI, BRANDÃO & ZANOTELLI (1993), CHAPCHAP & CARONE (1997) e MANZARBEITIA (2002), durante as duas primeiras décadas, a partir de 1963, a sobrevida dos transplantes hepáticos não ultrapassou 25%. No início dos anos 80, a introdução da ciclosporina como agente imunossupressor melhorou de forma significativa os resultados e, em 1983, o transplante hepático passou a ser considerado método terapêutico efetivo.

Segundo PESTANA (2004), entre 1990 e 2000, além da aprovação da comercialização da ciclosporina microemulsão, foram aprovadas três

novas drogas imunossupressoras, de administração oral e permanente, o tacrolimus, o micofenolato de mofetil e o sirolimus, bem como dois novos anticorpos monoclonais de administração venosa e temporária, os anti-CD25, daclizumab e basiliximab.

CHAPCHAP & CARONE (1997) referem que além do aperfeiçoamento do tratamento imunossupressor, os avanços têm ocorrido em todas as áreas relacionadas ao transplante. A indicação precoce do procedimento, a melhora e a padronização das técnicas de preservação, preparo e implante dos enxertos e o diagnóstico mais preciso das intercorrências dos períodos intra e pós-operatório possibilitaram atingir sobrevida superior a cinco anos em 70 a 80% dos casos.

Segundo PESTANA (2004), o desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais efetivas e eficazes teve papel central no excepcional progresso do transplante. Nestes 40 anos, a incidência de rejeição aguda foi reduzida de mais de 70% para menos de 20%, com paralelo aumento da sobrevida de 1 ano do enxerto de 40% para próximo de 90%, sendo que a maioria dos transplantes ultrapassa 5 anos com função adequada.

CHAPCHAP & CARONE, 1997; MANZARBEITIA (2002) relatam que a indicação para transplante de fígado tem sido progressivamente mais liberal à medida que melhoram os resultados. Antes de 1980, essa indicação obedecia a critérios extremamente rígidos. O transplante só era realizado em pacientes em estado adiantado de insuficiência hepática, com expectativa de vida menor do que seis meses.

Segundo MANZARBEITIA (2002), em 1983, o *National Institutes of Health* (NIH) estabeleceu, por consenso, que o transplante de fígado

deveria ser considerado fora do domínio experimental e ser clinicamente aceito como uma terapia definitiva para doenças do fígado em estado final.

Para CHAPCHAP & CARONE (1997), devido à relativa carência de doadores, que pode levar à alta mortalidade dos receptores em listas de espera, é necessário priorizar as indicações. Atualmente, os critérios de prioridade para o recebimento dos enxertos têm sido basicamente aqueles relacionados ao estado clínico dos receptores, transplantando-se antes os mais graves. Entretanto, diante da maior probabilidade de sucesso e do menor custo do transplante realizado em pacientes em melhores condições clínicas, critérios mais restritivos para a seleção de receptores em nosso meio têm sido propostos, excluindo-se aqueles em estágio terminal, como os que estiverem em unidades de terapia intensiva e os dependentes de aparelhos para manutenção da vida.

De acordo com RAIA (2003), centros com maior experiência em transplante hepático referem 90% de alta hospitalar e 70% de sobrevivência aos 5 anos após transplante. Esses ótimos resultados, obtidos numa população sem alternativa terapêutica, explica porque o número de enxertos não é o suficiente para atender a todos. No Brasil, em 1997, votou-se uma lei criando a lista única de receptores para cada centro e determinando um critério cronológico de atendimento conforme a seqüência de inscrição na lista. Em São Paulo, a lista inclui cerca de 2.000 pacientes com elevada mortalidade durante a espera, visto que o transplante é realizado somente cerca de dois anos após a inscrição. O problema adquire maior importância no transplante pediátrico, uma vez que, para esse grupo, a disponibilidade de enxertos é ainda menor.

Em consonância com CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996) e MANZARBEITIA

(2002), os critérios para realização do transplante são a presença de doença hepática progressiva e irreversível, a intratabilidade clínica e/ou cirúrgica, não devendo haver contra-indicações.

CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996) referem que os transplantes hepáticos podem ser indicados em situações de urgência ou de forma eletiva. No primeiro caso, nos pacientes portadores de doença aguda do fígado, rapidamente progressiva; ou doenças crônicas, que necessitem um intenso suporte para tratamento das complicações. No segundo, nos pacientes portadores de doença crônica do fígado, em que a qualidade de vida tenha deteriorado para um nível não aceitável, ou naqueles que tenham se recuperado de hemorragias por varizes esôfago-gástricas, ou que apresentem ascite de difícil manejo.

De acordo com CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996), as indicações do transplante hepático podem ser agrupadas em quatro grandes categorias:

1. Insuficiência hepática crônica: cirrose alcoólica, cirrose criptogenética, cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa (auto-imune ou pós-hepatite), colangite esclerosante, atresia biliar, síndrome de Budd-Chiari;

2. Insuficiência hepática aguda: hepatite viral, hepatite por drogas, síndrome de Budd-Chiari, doença de Wilson aguda, atrofia amarela aguda da gestação;

3. Erros inatos do metabolismo: deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, tirosinemia, doença do armazenamento do glicogênio, síndrome de Crigler-Najjar, galactosemia, hiperoxalúria primária, hipercolesterolemia primária;

4. Tumores hepáticos: hepatoma primário, colangiocarcinoma, sarcoma primário, metastáticos (insulinoma, carcinóide).

CHAPCHAP & CARONE (1997) relatam quem entre as indicações de transplante na faixa etária pediátrica, a atresia de vias biliares, os erros inatos do metabolismo de origem hepática e a insuficiência hepática fulminante, indicação que se tem tornado progressivamente mais freqüente também em adultos, são responsáveis por 80 a 90% dos procedimentos. Outras indicações na criança são a colestase familiar progressiva, a síndrome de Alagille e a síndrome de Budd-Chiari, além das indicações comuns aos adultos, como as cirroses pós-hepatites virais e auto-imunes, as neoplasias malignas primárias do fígado não tratáveis por hepatectomias parciais e a colangite esclerosante primária.

De acordo com CHAPCHAP & CARONE (1997), as indicações mais comuns em adultos compreendem doenças que também acometem crianças, como as cirroses por vírus B e C, os tumores hepáticos, a insuficiência hepática fulminante e a colangite esclerosante primária, e doenças próprias dos adultos, como a cirrose biliar primária e a cirrose alcoólica.

Para esses autores, as contra-indicações do transplante hepático são as infecções extra-hepáticas, tumores metastáticos, baixa reserva cardiopulmonar, hipoxemia (*shunt* intrapulmonar maior do que 50% do débito cardíaco), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), incapacidade de entender o procedimento em todas as suas etapas.

JAIN, VENKATARAMANAN, EGHESAD, MARCOS, RAGNI, SHAPIRO, RAFAIL & FUNG (2003) relatam que com o advento da terapia antiretroviral, AIDS não é mais uma contra indicação para transplante de fígado.

CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996) referem que no período pós-operatório imediato, o paciente permanece na unidade de tratamento intensivo até que possa ser retirado da ventilação mecânica e que seus parâmetros hemodinâmicos estejam estabilizados.

Para esses autores as complicações mais freqüentes são dependentes do período pós-operatório. No pós-operatório imediato (1 a 7 dias), pode ocorrer disfunção do enxerto, não funcionamento primário do enxerto, insuficiência renal, complicações cardiopulmonares. De uma a quatro semanas, no pós-operatório precoce, pode ocorrer infecção, rejeição aguda, isquemia ou infarto do enxerto e complicações biliares. No pós-operatório tardio (4 semanas a 6 meses), pode ocorrer rejeição crônica, complicações biliares e infecção.

BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001) referem que a rejeição aos alo-enxertos de fígado ocorre em 50% a 80% dos pacientes transplantados e pode levar à perda do órgão em 5-10% dos casos. A rejeição após o transplante hepático é classificada em hiperaguda (ou humoral), aguda e crônica de acordo com os mecanismos imunológicos subjacentes envolvidos e a sua expressão anátomo-patológica.

A ocorrência de rejeição aguda é motivo de preocupação de equipes envolvidas com transplantes. TADA, SATOH, IINUMA, SHIMODA, MURAKAMI, HAYASE, KATO & SUZUKI (2003) estudaram o processo biológico de absorção, distribuição, metabolização e excreção de tacrolimus que ocorreu em intervalos de aproximadamente 24h em pacientes transplantados renais, com o objetivo de determinar se havia variação na concentração da droga de dia ou de noite, que favorecesse à rejeição aguda. A análise estatística revelou não existir diferença significativa na concentração de tacrolimus manhã/noite entre pacientes

com e sem rejeição aguda. Os autores concluíram que, embora a discrepância de concentração de tacrolimus, entre o dia e a noite, em pacientes com transplante renal não seja significativa, a menor concentração observada à noite correspondeu à ocorrência de rejeição aguda.

Segundo DIAS (1998) após o transplante, todos os pacientes são colocados em regime de imunossupressão para prevenir rejeição do enxerto. Esses medicamentos normalmente são ministrados antes da cirurgia e prosseguem após a mesma. A dose precisa do agente imunossupressor varia de paciente para paciente e vai depender da probabilidade de rejeição. Para MANZARBEITIA (2002) com o passar do tempo, a quantidade de imunossupressão necessária para evitar rejeição diminui, porém, a terapia com imunossupressor sempre representa riscos e deve ser monitorada de perto.

Conforme CHAPCHAP & CARONE (1997), todos os pacientes transplantados devem receber para o resto da vida medicações que suprimam a resposta imune. Vários autores preconizam a associação de quatro ou mais drogas imunossupressoras na tentativa de minimizar a toxicidade de cada uma delas sem reduzir a eficiência do esquema terapêutico.

BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001) relatam que os objetivos da imunossupressão no paciente transplantado estão relacionados à preservação do enxerto pela redução da frequência e da gravidade dos episódios de rejeição aguda e/ou crônica, pela diminuição da reatividade celular e humoral do receptor contra antígenos do doador. Além disto, visa à diminuição dos efeitos adversos das drogas e a minimização dos riscos de infecções oportunistas e de neoplasias. Ao mesmo tempo, o emprego dessas drogas busca aumentar a sobrevida do paciente e do enxerto,

melhorar a aderência do paciente ao esquema imunossupressor e alcançar uma relação custo benefício favorável.

MANZARBEITIA (2002) relata que a administração de imunossupressores está baseada nos seguintes princípios:

1. As doses utilizadas e ajustadas com o passar do tempo devem ser as mínimas necessárias para prevenir rejeição;

2. O risco de rejeição é mais alto (40%) durante os primeiros 3 – 6 meses depois do transplante e diminui significativamente depois disso;

3. Uso prolongado destes medicamentos pode ter efeitos adversos severos e significativamente tóxicos;

4. Em casos de doença progressiva (auto-imune, infecciosa) é mais provável que se produza rejeição; nestes casos o nível da droga deve ser ajustado adequadamente;

5. A maioria dos medicamentos é metabolizado pelo próprio fígado; logo, a deficiência orgânica do enxerto pode alterar níveis da droga significativamente;

6. Outros medicamentos acrescentados a um regime de imunossupressão podem conduzir a toxicidades significativas ou até mesmo interromper o efeito terapêutico provocando rejeição subsequente.

DIAS (1998) relata que diversos fármacos imunossupressores estão atualmente disponíveis para o uso em transplantes de órgãos e outros encontram-se em experimentação na busca de uma atividade mais seletiva.

SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA (1996) relataram que o esquema imunossupressor que objetiva prevenir o desenvolvimento de rejeição é o esquema tríplice, associando ciclosporina, azatioprina e prednisona, é o mais empregado pelas unidades de transplante renal em todo o mundo, e também freqüentemente utilizado em transplantes de outros órgãos sólidos. As doses variam de acordo com a experiência de cada centro de transplante, mas a tendência atual é a utilização de doses menores, que vai diminuindo-se progressivamente até a dose de manutenção. Também, são utilizados outros esquemas terapêuticos profiláticos dependendo do tipo de doador e da compatibilidade imunológica entre o doador e o receptor.

Esses autores ainda citavam que as drogas usadas rotineiramente eram: os corticosteróides (prednisona e metilprednisolona), a azatioprina, a ciclosporina e os anticorpos monoclonais (OKT3) e anticorpos policlonais (ATG/ALG). Sendo que o tacrolimus (FK506) e o micofenolato de mofetil (MMF), ainda, estavam em fase inicial de uso pela comunidade médica.

De acordo com BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001), as principais drogas imunossupressoras empregadas habitualmente no transplante hepático são os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), corticosteróides, azatioprina e micofenolato de mofetil, anticorpos antilinfocíticos (ALG) e antitimocíticos (ATG), anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3) e anti-receptor da interleucina-2 (basiliximab e daclizumab).

LASMAR & LASMAR (2003) destacam o micofenolato mofetil, tacrolimus, sirolimus, anticorpos bloqueadores da interleucina-2 (basiliximab e daclizumab) como os novos imunossupressores, que vêm sendo rotineiramente utilizados em transplante de órgãos.

AGUILLÓN, CONTRERAS, DOTTE, CRUZAT, CATALÁN, SALAZAR, MOLINA, GUERRERO & LÓPEZ (2003), ao comentarem as novas armas imunológicas para medicina do século XXI, citam numerosos anticorpos monoclonais que foram desenvolvidos usando recombinação tecnológica de DNA. Alguns deles modificados pela engenharia genética, com uma proporção mais alta de proteína humana. Vários estão disponíveis no mercado: trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, daclizumab, basiliximab, infliximab, adalimumab. Os autores alertam que os benefícios diretos de terapia biológica baseada no uso de inibidores químicos, como os novos anticorpos monoclonais, podem acontecer às custas de um efeito adverso em alguma outra função biológica principal.

SCOTT, McKEAGE, KEAM & PLOSKER (2003) referem que a tolerabilidade dos tecidos pode ser um fator importante quando for escolhido um inibidor calcineurina. A ciclosporina tende a ser associada com a maior incidência de hipertensão, hiperlipidemia, excesso de pelo, gengivite e hiperplasia na gengiva. O índice de alguns tipos de toxicidade do sistema nervoso, distúrbios no metabolismo glicérico, diarreia, prurido e alopecia pode ser maior no tratamento com tacrolimus. (DERMNET, 2004). A função renal, medida por níveis de creatinina no sangue e por filtração glomerular, foi melhor com tacrolimus do que com ciclosporina em 5 anos de acompanhamento.

Segundo SCOTT, McKEAGE, KEAM & PLOSKER (2003), um ótimo regime de inibição é dependente do balanceamento de fatores como a eficácia da droga individual, sua tolerabilidade, potencial de interação da droga e o fator fármaco-econômico.

Para FERREIRA, KIELING, VIEIRA, MELLO, CERSKI, ZANOTELLI, CANTISANI & SILVEIRA (1998), são muitos os problemas que podem decorrer da imunossupressão, tanto a curto como em longo

prazo, ou seja, infecções, complicações neurológicas, hipertensão arterial sistêmica, disfunção renal, diabetes, doença óssea, obesidade, hiperplasia gengival, hirsutismo, estrias.

DIAS (1998) refere que os regimes de altas doses de corticosteróides, anteriormente empregados, têm sido substituídos pelos de baixas doses, para que possam ser evitados os múltiplos efeitos colaterais causados por esses esteróides, que incluem: precipitação de psicose, diabetes melito, úlcera péptica, predisposição a infecções, hipertensão arterial sistêmica, necrose avascular dos ossos e catarata.

SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA (1996) descrevem, ainda, outros efeitos colaterais dos corticosteróides: retardo do crescimento em crianças, osteoporose, obesidade, acne, pancreatite, retenção de líquidos, dificuldade de cicatrização e aspecto cushingóide (fácies em “lua cheia”).

De acordo com BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001), os efeitos colaterais dos corticosteróides são: hipertensão arterial sistêmica, retenção de sódio e água, hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperparatireoidismo secundário, sintomas psicológicos e psiquiátricos (como euforia, alucinações, depressão, insônia e psicose), síndrome de Cushing, leucocitose, miopatia, osteoporose, necrose asséptica de ossos, glaucoma e catarata.

MANZARBEITIA (2002) relatam que a azatioprina é utilizada na prevenção da rejeição do transplante, sendo administrada de um a dois dias antes da cirurgia em doses diárias; seguindo-se com doses de manutenção. Este fármaco é bem absorvido no tubo digestivo, atingindo níveis máximos de ação em uma ou duas horas após a administração. Seus efeitos colaterais estão relacionados à supressão da medula óssea (leucopenia e/ou trombocitopenia). Devido ao efeito imunossupressor,

pode aumentar a susceptibilidade a infecções e ao desenvolvimento de neoplasias. Para SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA (1996), hepatotoxicidade, pancreatite, alopecia, fragilidade cutânea e anemia macrocítica também foram mencionadas como parafefeito deste imunossupressor.

Conforme BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001), os efeitos colaterais da azatioprina são: depressão medular, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alopecia, cólicas abdominais, ulcerações de mucosas, pancreatite aguda, rash, febre, mialgia, artralgia, cefaléia, hepatotoxicidade (lesão endotelial, colestase, peliose e raramente doença veno-oclusiva). O uso concomitante do alopurinol não é recomendado, porque essa droga inibe o metabolismo oxidativo da mercaptopurina pela xantina oxidase, aumentando a imunossupressão e o risco de toxicidade medular, associado à azatioprina.

BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001) relatam que a ciclosporina tem propriedades antifúngicas fracas, porém, há grande atividade imunossupressora. Assim, ela é um dos fármacos-chave utilizados para a imunossupressão necessária à prevenção e ao tratamento da rejeição dos transplantes em geral. O principal efeito adverso é a nefrotoxicidade, que pode ocorrer em até 75% dos casos.

Segundo CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996) e BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001), existem ainda outros efeitos colaterais da ciclosporina como hipertensão, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, hirsutismo, hiperplasia gengival, distúrbios gastrointestinais, hiperglicemia, pancreatite, tromboembolismo, e síndrome hemolítico-urêmico.

Para MANZARBEITIA (2002), os anticorpos policlonais, como a globulina antitimócito (ATG) e a globulina antilinfócito (ALG), foram o primeiro avanço significativo em direção a um controle mais seletivo da resposta imune. A globulina antilinfócito é prescrita principalmente para tratar a rejeição aguda, especialmente, em pacientes com rejeição aguda esteróides-resistentes. Também se utilizaram profilaticamente para impedir a rejeição. As principais toxicidades resultam do reconhecimento desta globulina como proteína estranha, o que pode levar a doença do soro e a nefrite. Outros efeitos adversos são calafrios e febre, leucopenia, trombocitopenia e erupções cutâneas (SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA, 1996); anafilaxia, neoplasia, tromboflebite, vômitos, diarreia, aumento de infecções oportunistas e neoplasias (CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI, 1996).

De acordo com CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996), entre os anticorpos monoclonais em uso clínico, destaca-se o OKT3, que, conforme DIAS (1998), é utilizado principalmente como tratamento de resgate nos pacientes com rejeição aguda esteróide resistente. Em muitos pacientes, severos efeitos adversos resultam da terapia com OKT3, incluindo edema pulmonar não cardiogênico, hipertensão, hipotensão, trombose e infecções, dispnéia, tremor, taquicardia, dor torácica, vômitos e diarreia, febre e calafrios e sintomas neurológicos.

BITTENCOURT, FARIAS & MIES, em 2001, citam como efeitos colaterais da terapia com OKT3: febre, taquicardia, diarreia, náuseas e mialgias e, menos comumente, edema pulmonar e o quadro neuropsiquiátrico por edema cerebral. Os efeitos adversos podem ser minimizados com o uso de metilprednisolona antes da primeira dose, paracetamol e anti-histamínicos.

Segundo DIAS (1998) o micofenolato de mofetil foi aprovado pela *Food and Drug Administration* para utilização oral após transplantes renais para prevenção e tratamento da rejeição. A utilização em outros tipos de transplantes está sendo investigada. Os efeitos adversos apresentados pelo uso desse fármaco incluem diarreia, esofagite e gastrite, causando também leucopenia e trombocitopenia.

Para BITTENCOURT, FARIAS & MIES (2001), os efeitos colaterais da terapia com MMF são: náuseas, vômitos, diarreia, anemia, plaquetopenia e leucopenia. A droga não apresenta interação medicamentosa com o alopurinol. O uso concomitante de antiácidos ou de colestiramina pode levar à diminuição dos níveis de MMF. O aciclovir e, possivelmente, o probenecid podem aumentar os níveis sanguíneos da droga. HELDERMAN (2001) cita, como efeitos adversos do MMF, diarreia, náuseas, vômitos, anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Para LASMAR & LASMAR (2003), o MMF constitui um imunossupressor não-nefrotóxico e não-aterogênico. Quando utilizado com inibidores da calcineurina, reduz a incidência da rejeição aguda nos primeiros seis meses de transplante renal para menos de 20% com a ciclosporina e 10% com o tacrolimus. Os principais efeitos colaterais do MMF são a anemia, leucopenia e distúrbios gastrointestinais (vômitos, diarreias e cólicas abdominais), que determinam em 10% a 20% dos casos a suspensão da droga.

CHAPCHAP & CARONE (1997) citam que o FK506 (tacrolimus) é um imunossupressor macrolídeo que vem sendo testado e utilizado clinicamente, principalmente no transplante hepático. A toxicidade desta droga, no entanto, é semelhante à da ciclosporina quanto aos efeitos renais, podendo também ocorrer alterações neurológicas, gastrintestinais e metabólicas, com destaque para o desenvolvimento de diabetes melito.

De acordo com DIAS (1998), a atividade imunossupressora do tacrolimus é de dez a cem vezes mais potente que a da ciclosporina, dependendo do ensaio usado e tem sido utilizado, sobretudo, em profilaxia e tratamento da rejeição de órgãos. Os maiores efeitos colaterais apresentados são nefrotoxicidade, hipercalcemia e neurotoxicidade, além de toxicidade digestiva e cardiovascular.

LASMAR & LASMAR (2003) referem que o tacrolimus é um antibiótico macrolídeo isolado da cultura de um microrganismo denominado *Streptomyces tsukubaensis*, com mecanismo de ação virtualmente idêntico ao da ciclosporina. Sua eficácia tem sido demonstrada como tratamento de resgate da rejeição aguda resistente ao tratamento convencional. Os efeitos colaterais do tacrolimus são semelhantes aos da ciclosporina, possuindo a vantagem de não produzir hirsutismo, sendo a hipertensão arterial sistêmica, a hiperlipidemia e a hiperplasia gengival menos severas. Alguns trabalhos têm demonstrado que a conversão da ciclosporina para o tacrolimus é muito benéfica para pacientes cujas reações colaterais descritas são muito acentuadas. A principal desvantagem da droga é o efeito diabetogênico, cuja incidência é dose-dependente e diminui quando utilizada em associação com MMF ou com a redução e a retirada do esteróide.

HENRY (1999) refere que o tacrolimus, cuja atividade imunossupressora foi demonstrada em 1987, é uma opção terapêutica à ciclosporina. Seu uso clínico é crescente, sendo a droga base utilizada em mais de 80% dos transplantes hepáticos e 30% dos transplantes renais. Diferentemente da ciclosporina, a absorção do tacrolimus não é influenciada pela bile, o que representa uma vantagem particular dessa droga no transplante de fígado. A concentração máxima do tacrolimus é alcançada em 30 a 60 minutos. Embora não relacionado estruturalmente à ciclosporina, o tacrolimus apresenta efeitos farmacodinâmicos similares,

50 a 100 vezes mais potentes em diferentes ensaios de células *in vitro*. A interrupção da prednisona em pacientes recebendo tacrolimus tem sido realizada com sucesso. Muitas funções celulares são diferentemente afetadas pelo tacrolimus e pela ciclosporina, entretanto, não há dados suficientes para se concluir que os mecanismos de ação das duas drogas sejam distintos, ou que estes resultados sejam consequência de diferentes sensibilidades de diversas linhagens celulares à ação das duas drogas.

Segundo THE U.S. MULTICENTER FK506 LIVER STUDY GROUP (1994), com base em estudos não sistematizados e não comparativos, o tacrolimus foi aprovado para uso clínico em transplante renal, no Japão e no Reino Unido, em 1993 e 1994, respectivamente. A comprovação de sua eficácia clínica em transplante hepático, demonstrada em dois estudos randomizados internacionais, resultou na aprovação para uso no transplante hepático, nos Estados Unidos e no Reino Unido, em 1994. Inicialmente nos Estados Unidos, tacrolimus foi utilizado como terapia de resgate em receptores de transplante renal que apresentavam rejeição aguda refratária. A conversão de ciclosporina para tacrolimus, em um estudo multicêntrico não comparativo, resultou na reversão ou estabilização de 89% dos episódios de rejeição aguda refratária, baixo índice de recorrência de rejeição e aceitável perfil de tolerabilidade e segurança. A eficácia e segurança demonstradas nessa situação foram confirmadas com resultados de cinco anos após a conversão para tacrolimus.

MAYER, DMITREWSKI, SQUIFFLET, BESSE, GRABENSEE, KLEIN, EIGLER, HEEMANN, PICHLMAYR, BEHREND, VANRENTERGHEM, DONCK, VAN HOOFF, CHRISTIAANS, MORALES, ANDRESS, JOHNSON, SHORT, BUCHHOLZ, REHMERT, LAND, SCHLEIBNER, FORSYTHE, TALBOT, NEUMAYER, HAUSER,

ERICZON, BRATTSTRÖM, CLAEISSON, MÜHLBACHER & POHANKA (1997) citam que os resultados desses estudos deram início a dois estudos de fase III, um nos Estados Unidos e outro na Europa, comparando a eficácia e segurança do tacrolimus, nas doses e concentrações identificadas nos estudos de fase II, com o uso da ciclosporina. Pela primeira vez, os dados referentes à incidência, ao diagnóstico e ao tipo de tratamento para a rejeição aguda foram sistematicamente coletados e demonstraram a superioridade do tacrolimus na prevenção da rejeição aguda e da rejeição aguda resistente ao tratamento com corticóides, quando comparado com a ciclosporina *standard*. Pacientes recebendo tacrolimus apresentaram uma maior incidência de tremor, parestesias e diabetes melito, mas baseado neste perfil de eficácia e segurança, em 1997, ele foi aprovado nos Estados Unidos, para uso clínico profilático após o transplante renal.

HENRY (1999) refere que todos estes estudos indicaram melhor eficácia do tacrolimus comparado com a ciclosporina *standard*, e que a frequência e a severidade da toxicidade promovida pelos dois agentes eram diferentes. O primeiro estudo comparando a eficácia do tacrolimus com a formulação de ciclosporina microemulsão, incluiu 80 pacientes em uso concomitante de azatioprina e prednisona, sendo observadas incidências semelhantes de rejeição aguda.

ROLLES, DAVIDSON & BURROUGS (1999), em estudo piloto a respeito da monoterapia imunossupressora em transplante hepático, tacrolimus *versus* ciclosporina, concluíram que ambos inibidores químicos provem adequada imunossupressão, sendo 87% com tacrolimus e 64% com ciclosporina.

De acordo com DEMETRIS, FUNG, TODO, McCAULEY, JAIN, TAKAYA, ALESSIANI, ABU-ELMAGD, VAN THIEL & STARZL (1992) e

MAYER, DMITREWSKI, SQUIFFLET, BESSE, GRABENSEE, KLEIN, EIGLER, HEEMANN, PICHLMAYR, BEHREND, VANRENTERGHEM, DONCK, VAN HOOFF, CHRISTIAANS, MORALES, ANDRESS, JOHNSON, SHORT, BUCHHOLZ, REHMERT, LAND, SCHLEIBNER, FORSYTHE, TALBOT, NEUMAYER, HAUSER, ERICZON, BRATTSTRÖM, CLAEISSON, MÜHLBACHER & POHANKA (1997), os estudos de conversão da ciclosporina para o tacrolimus e vice-versa foram realizados motivados pela falta de eficácia ou toxicidade, no caso da ciclosporina, e na toxicidade no caso do tacrolimus. A conversão de ciclosporina para tacrolimus é eficiente para controlar hirsutismo ou hiperplasia gengival, mas controversa em pacientes com síndrome hemolítico-urêmica, que é relacionada às duas drogas. Por outro lado, a conversão de tacrolimus para ciclosporina é efetiva na reversão do diabetes melito após o transplante renal.

Para SHAPIRO, FUNG, JAIN, PARKS, TODO & STARZL (1990) e Mayer, DMITREWSKI, SQUIFFLET, BESSE, GRABENSEE, KLEIN, EIGLER, HEEMANN, PICHLMAYR, BEHREND, VANRENTERGHEM, DONCK, VAN HOOFF, CHRISTIAANS, MORALES, ANDRESS, JOHNSON, SHORT, BUCHHOLZ, REHMERT, LAND, SCHLEIBNER, FORSYTHE, TALBOT, NEUMAYER, HAUSER, ERICZON, BRATTSTRÖM, CLAEISSON, MÜHLBACHER & POHANKA (1997), os resultados com tacrolimus em transplante de rim e fígado comprovaram sua elevada eficácia na prevenção da rejeição aguda, porém demonstraram uma elevada incidência de efeitos colaterais, com nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetes melito e doença linfoproliferativa. Assim, estratégias utilizando curvas farmacocinéticas abreviadas para guiar o ajuste da dose do tacrolimus e da ciclosporina permanecem sendo testadas.

Para LOINAZ, MARIN, GONZÁLEZ-PINTO, GÓMEZ, JIMÉNEZ & MORENO (2001), o uso clínico de Csa e FK506 ainda necessita de maior investigação sobre a relação entre as suas concentrações sangüíneas e os seus respectivos efeitos terapêuticos ou tóxicos.

SCOTT, McKEAGE, KEAM & PLOSKER (2003) afirmam que o extensivo uso clínico tem confirmado que tacrolimus é uma opção chave para a imunidade do órgão após transplante. Em longos estudos prospectivos multicêntricos, em adultos e crianças recebendo transplante de órgão sólido, tacrolimus foi mais efetivo ou provou melhor eficácia do que a microemulsão de ciclosporina. Em receptores de transplante de medula óssea (BMT), a incidência de tacrolimus no grau II-IV do órgão transplantado *versus* doenças hospedeiras foi significativamente menor no tratamento com tacrolimus do que com ciclosporina. A eficácia foi mantida em receptores de transplante renal e de fígado após a retirada total do corticosteróide na terapia baseada em tacrolimus. A redução da incidência de episódios de rejeição em receptores de transplante renal recebendo tacrolimus traduziu custo melhor e menos efetivo em relação ao tratamento da microemulsão com ciclosporina. A terapia com tacrolimus tem sido efetiva na salvação de receptores de transplante com persistência aguda ou crônica de rejeição do enxerto ou toxicidade da droga em uso. Tipicamente, a conversão com tacrolimus reverteu episódios de rejeição e/ou melhorou a tolerabilidade do perfil, particularmente em condições de hiperlipidemia (excesso de gordura e lipídios no sangue) reduzida. Em transplante de pulmão, os receptores com bronquite superada, a conversão com tacrolimus conduziu a diminuição e/ou melhoramento das funções do pulmão em condições de forçamento do volume expiratório em I segundo. Os autores concluíram que provas recentes e bem projetadas têm consolidado o lugar de tacrolimus como uma importante opção para inibição primária em transplante de órgão sólido e em BMT.

LASMAR & LASMAR (2003) referem que o sirolimus também é um antibiótico macrolídeo do fungo *streptomyces higroscopicus* encontrado na ilha Rapa Nui, e é útil na prevenção da rejeição crônica. Vários estudos têm mostrado que, quando associada à ciclosporina e à prednisona, reduz significativamente a incidência da rejeição aguda (menos de 15%) nos seis primeiros meses de transplante renal. Alguns estudos em transplante renal têm demonstrado que este imunossupressor é tão potente quanto a ciclosporina, quando utilizado em doses maiores com o MMF, recurso que pode ser utilizado nos casos de nefrotoxicidade importante. Outros pequenos estudos demonstraram que o sirolimus pode substituir a ciclosporina em pacientes estáveis, bem como permitir a retirada precoce do esteróide. O sirolimus não é nefrotóxico e pode determinar reações colaterais dose-dependentes, como a plaquetopenia, a anemia, a leucopenia e a hiperlipidemia. Os anticorpos bloqueadores dos receptores da interleucina-2 (basiliximab e daclizumab) são anticorpos monoclonais que bloqueiam a fixação da interleucina-2 no receptor do linfócito ativado, impedindo sua proliferação. Portanto, atuam em sinergismo com as drogas imunossupressoras inibidoras da calcineurina. São utilizados antes e logo após o transplante, com ação farmacológica que perdura durante 30 a 45 dias (basiliximab) ou até 90 dias (daclizumab). Para os autores, algumas drogas encontram-se em estudo pré-clínico e clínico e estarão disponíveis para uso rotineiro dentro de poucos anos, são elas: FTY 720, SDZ-Rad, ERL 080 (micofenolato sódico), Campath 1H.

CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996) relatam que a atenção do médico quanto à interação medicamentosa dos imunossupressores é de suma importância para a sobrevida do enxerto; devido ao aumento da população dos transplantados, freqüentemente, o médico internista ou intensivista necessita prescrever medicamentos da clínica diária como antibióticos,

anti-hipertensivos, anticonvulsivantes e outras drogas que podem reduzir o efeito do imunossupressor, como é o caso da azatioprina e corticosteróides quando associadas a rifampicina.

Segundo SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA (1996), entre as interações medicamentosas dos imunossupressores, pode-se citar o importante aumento dos níveis séricos de ciclosporina quando associada a eritromicina, levando à nefrotoxicidade. A associação de azatioprina ao alopurinol resulta numa marcada leucopenia, o que aumenta o risco de infecções e pode ser determinante na sobrevida do paciente e do enxerto.

DIAS (1998) refere que as prevenções da rejeição e de infecções estão sempre em constante conflito na utilização destes fármacos. O desafio clínico está no balanço de doses com risco de infecções minimizadas e que proporcionem uma boa resposta supressiva.

SANTOS, BITTAR, KEITEL & GARCIA, 1996 e CANTISANI, BRANDÃO, MARRONI, CASSAL, SCHLINDWEIN & ZANOTELLI (1996) afirmam que a correta utilização de agentes imunossupressores é de significativa importância, pois deve proteger o órgão transplantado sem, no entanto, prejudicar a vida do paciente, expondo-o demasiadamente a efeitos adversos.

3 MATERIAL E METODOLOGIA

Neste capítulo, serão apresentados os aspectos bioéticos da pesquisa, a descrição da amostra e os critérios para sua seleção, os materiais e protocolos utilizados, os procedimentos de avaliação utilizados e o método estatístico empregado para análise dos dados obtidos nesta pesquisa.

A coleta de dados foi realizada no setor de audiologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA (Anexo A).

Utilizou-se um banco de dados com pacientes candidatos ao transplante ortotópico de fígado (TOF) da lista de espera do Grupo de Transplante Hepático da ISCMPA. Todos os pacientes concordaram com a realização dos procedimentos necessários, bem como com a análise de seu prontuário, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B), conforme as normas de pesquisa com seres humanos da CONEP (resolução 196/96).

Foram examinados 107 pacientes candidatos ao TOF, de 2000 a 2004, mediante protocolo de avaliação auditiva (Anexo C), que será descrito a seguir. Do número total, 107 pacientes examinados no pré-TOF, foram selecionados 42 que se submeteram ao TOF e que cumpriam os critérios de inclusão, que serão citados logo a seguir. Os pacientes restantes, 65, foram excluídos do estudo. Quarenta e três (43) não tinham se submetido ao TOF, dois (02) tinham alterações de orelha média, nove (09) desistiram do transplante e onze (11) foram a óbito.

Os 42 pacientes selecionados foram submetidos ao protocolo completo de avaliação auditiva, antes e depois do TOF, e tinham idade de 16 e 70 anos (média 47,3 anos), sendo 23 do gênero masculino; sem história pregressa de alterações de orelha média e/ou externa. Desconsiderou-se a presbiacusia, uma vez que o delineamento deste estudo envolve antes e depois, sendo o próprio sujeito seu referencial. Outras enfermidades que pudessem desencadear perda auditiva do tipo sensorineural, como perda auditiva induzida pelo ruído (PAIR), trauma acústico ou droga tóxica, também, foram desconsiderados, pois, neste momento, o objetivo central da pesquisa foi a avaliação de possíveis alterações no LTA de pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado (TOF) e a comparação daqueles que usam a Csa com aqueles que usam FK506.

É importante ressaltar que o antibiótico vancomicina é utilizado rotineiramente no TOF como profilático. É o medicamento de escolha para debelar infecções estafilocócicas graves em alérgicos a penicilinas e cefalosporinas, e infecções causadas por estafilococos resistentes. Desta forma, essa droga não foi utilizada para critério de exclusão.

Os pacientes da pesquisa foram divididos em 2 grupos: 18 transplantados hepáticos que faziam uso do imunossupressor ciclosporina com média de idade de 46,22 anos (tabela 1), onde, sete (7) pacientes tinham até 49 anos e onze (11) com 50 anos ou mais, 12 do gênero masculino denominados Grupo Csa, e 24 transplantados hepáticos que faziam uso do imunossupressor tacrolimus (FK560) com média de idade de 48,13 anos (tabela 2), onde, treze (13) pacientes tinham até 49 anos e onze (11) com 50 anos ou mais, 11 do gênero masculino, denominados Grupo FK.

TABELA 1 – Distribuição quanto a faixa etária.

Grupo	N	Mín.	Máx.	MA
Csa	18	16	65	46,22
FK	24	23	70	48,13

TABELA 2 – Distribuição quanto ao gênero.

Grupo	N	masculino	feminino
Csa	18	12	06
FK	24	11	13

O protocolo de avaliação auditiva (Anexo C), criado para esse estudo, contém anamnese audiológica, parecer a respeito da inspeção visual do meato acústico externo e registro dos resultados da audiometria tonal liminar (ATL), do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) e do limiar de reconhecimento de fala (LRF), antes e depois do TOF.

O registro das medidas de imitanciometria acústica (MIA) foi fornecido pelo próprio equipamento automático utilizado. A análise da orelha média, realizada por meio das MIA, é um teste objetivo que independe da resposta do paciente. Foi utilizado nesse estudo com o objetivo de excluir candidatos a TxH ou transplantados hepáticos que no momento do teste estivessem com a orelha média alterada, pois tratando-se de um estudo comparativo do LTA antes e depois do TxH qualquer alteração de orelha média, em qualquer um dos momentos, iria distorcer os achados.

Os pacientes foram avaliados em cabina acusticamente tratada conforme especificações do *in metro*, utilizando um audiômetro clínico AD-229 da marca *interacoustics* (Figura 1 - Anexo D) e um analisador de orelha média automático do tipo GSI 38 da marca *welch allyn company* (Figura 4 – Anexo D).

A avaliação audiológica, neste estudo, foi realizada a partir da anamnese específica buscando informações referentes aos dados pessoais, história otológica, queixas auditivas, exposição a ruídos, medicamentos utilizados e doença de base (tabela 3) que levou a insuficiência hepática crônica.

TABELA 3 – Distribuição quanto a causa da doença hepática.

CAUSAS DA DOENÇA HEPÁTICA	n
Cirrose VHC+	23
Cirrose Criptogênica	04
Cirrose VHC+ e Cirrose Alcoólica	03
Cirrose Alcoólica	03
Cirrose Auto-imune	02
Cirrose VHB+ e VHC+	02
Cirrose Biliar Secundária	02
Cirrose VHB+	01
Cirrose VHB+ e VHD+	01
Colangite Esclerosante	01

Em seguida foi realizada a inspeção visual do meato acústico externo, por meio de um otoscópio da marca *Kole*, com o intuito de verificar se havia algum impedimento, como excesso de cerúmen, corpo estranho ou secreção purulenta que impossibilitasse a continuidade da avaliação. Logo a seguir foi realizado as MIA.

As medidas de imitanciometria acústica (MIA) são especialmente valiosas, pois medem a função e a integridade do sistema tímpano-ossicular e da via do reflexo do músculo estapédio. Considerando que uma das aplicações clínicas desse teste é, por meio do reflexo estapediano contralateral, predizer o LTA (ROSSI, 1999; LOPES FILHO, 2005), utilizou-se o conjunto dos dados obtidos através deste teste para confirmar os demais dados audiológicos coletados.

Posteriormente o exame realizado foi a ATL convencional, que é o procedimento recomendado para verificação da acuidade auditiva periférica, por meio do qual se pesquisa o umbral auditivo, e constitui-se na medida quantitativa da audição determinando assim a existência ou não de uma perda auditiva. Foi considerado limiar menor ou igual a 25 dB NA como o nível de audibilidade dentro dos padrões normais. Quanto a frequências, na ATL convencional para condução do som por via aérea, são testadas: 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000Hz. Para condução do som por via óssea, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz e 4000Hz *International Standards Organization* (ISO 1999 – 1990).

A ATL é um teste subjetivo, realizado em cabina tratada acusticamente, onde o indivíduo é instruído a avisar (levantando a mão ou pressionando um botão) toda vez que perceber a presença do estímulo sonoro, por menor que ele pareça. Desta forma, foram pesquisados os limiares tonais de audibilidade (LTA) por via aérea, nas frequências de 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000Hz e por via óssea em 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz e 4000Hz. (LACERDA, 1976; SEBÁSTIAN, 1986; GINSBERG & WHITE, 1989; BESS & HUMES, 1998; REDONDO & LOPES FILHO, 2005).

Atribui-se à expressão “via aérea” (VA) quando os diferentes estímulos de tom puro são transmitidos através de fones de ouvido (Figura 2 – Anexo D). O sinal viaja pelo canal auditivo externo, passando pela cavidade da orelha média pelos três ossículos, chegando até a cóclea e sendo transmitido ao sistema nervoso auditivo central. Na medida da condução óssea (VO), os sinais são transmitidos através de um vibrador ósseo, que é normalmente posicionado na proeminência mastóide do crânio (Figura 3 – Anexo D), localizada atrás do pavilhão auricular (WILBER, 2001; REDONDO & LOPES FILHO 2005).

A ATL é um teste que necessita da colaboração e até mesmo do grau de instrução do paciente, faz-se necessária a aplicação de outros testes que possam auxiliar na confirmação dos limiares audiométricos (LTA) (YANTIS, 1989; FRAZZA, CAOVIALLA, MUÑOZ, SILVA & GANANÇA, 2000; REDONDO & LOPES FILHO, 2005). Por essa razão, o último exame a ser realizado foi a audiometria vocal (AV), que é composta por testes de fala como o índice perceptual de reconhecimento de fala (IPRF) e o limiar de reconhecimento de fala (LRF), eles têm objetivos distintos e complementam a ATL. O LRF tem como objetivo principal confirmar os limiares aéreos tonais na área da fala (faixa de audição social), e o IPRF auxilia no topodiagnóstico da perda auditiva (REDONDO & LOPES FILHO, 2005).

O IPRF foi realizado a partir da média aritmética (MA) dos limiares tonais de audibilidade obtidos nas frequências de 500Hz, 1000Hz e 2000Hz somada a 40dB. Neste nível, foram apresentadas 25 palavras monossílabas que foram repetidas pelo paciente. Foram computadas as porcentagens de acertos das palavras. Na realização do LRF procedeu-se, inicialmente, da mesma forma que no IPRF, porém a cada palavra trissilábica apresentada foram diminuídos, no dial de intensidade, 10dB até que o paciente não respondesse. Então foram acrescentados 5dB, à intensidade que o paciente deixou de escutar, e 4 palavras foram apresentadas. O LRF é o nível medido em decibel (dB), onde o indivíduo respondeu positivamente a 2 das 4 palavras apresentadas (FROTA & SAMPAIO, 1999; REDONDO & LOPES FILHO, 2005).

Na análise estatística foi aplicado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov com o objetivo de definir o tipo de tratamento a ser adotado com os dados, ou seja, uma análise paramétrica ou não-paramétrica.

O teste de normalidade mostrou que não havia uma distribuição normalizada dos dados e, por essa razão, a análise estatística foi realizada por meio da aplicação de Testes Não Paramétricos.

A princípio, foi aplicado o Teste Não Paramétrico Wilcoxon, a fim de comparar os resultados das frequências, de 250Hz a 8.000Hz, obtidos em cada audiograma, um antes e outro depois do imunossupressor, para avaliar o limiar tonal de audibilidade de todos os sujeitos da pesquisa. Logo após, o mesmo procedimento foi realizado para avaliar o limiar tonal de audibilidade por grupo (Csa e FK).

O mesmo teste foi aplicado para comparar os resultados obtidos entre a orelha direita e a esquerda de todos os indivíduos testados, antes e depois do imunossupressor, em cada grupo (Csa e FK).

Posteriormente, para verificar os dados obtidos e comparar as eventuais diferenças entre os dois grupos, utilizou-se o teste comparação Mann-Whitney.

Para comparar quanto à faixa etária dos indivíduos, considerando 49 anos ou menos e 50 anos ou mais, por grupo Csa e FK foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson.

O nível de significância utilizado é de menor ou igual a 5% ($p < 0,05$). Os resultados estatisticamente significativos foram assinalados com um asterisco (*).

Para elaboração das tabelas que serão apresentadas no capítulo seguinte, resultados, tomaram-se como base os resultados obtidos a partir da análise descritiva dos dados deste estudo, na qual se utilizou o cálculo da mediana, do percentil 25 e percentil 75. Optou-se por essas medidas estatísticas devido a grande variabilidade dos dados

procedentes da pesquisa dos limiares de audibilidade dos sujeitos deste estudo. Desta forma, foi possível fornecer uma análise resumida dos resultados obtidos nesta pesquisa.

Considerando que o critério para determinar se houve uma alteração no LTA significativa é bastante controverso, optou-se por analisar os dados sob a ótica, já consagrada, da audiologia ocupacional seguindo YONEZAKI & HIDAKA (2005).

YONEZAKI & HIDAKA (2005) consideram progressão da perda auditiva quando a diferença entre as médias aritméticas do LTA das freqüências de 3, 4 e 6kHz for maior ou igual a 10dB, ou existir piora no LTA de pelo menos uma das freqüências de 3, 4 e 6 kHz igual ou maior que 15dBNA.

4 RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os resultados obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade em 84 orelhas de 42 indivíduos, antes e depois do transplante hepático, que foram divididos em dois grupos, Csa com 18 indivíduos e FK com 24 indivíduos, bem como os resultados obtidos com base na audiologia ocupacional, de acordo com YONEZAKI & HIDAKA (2005).

Também se observou que, entre a data dos exames pré-transplantes e data do TxH, a média de tempo decorrido foi de 132,38 dias (Mín. 03d e Máx. 416d). Entre a data do TxH e exames pós-transplantes a média de tempo decorrido foi de 565,64 dias (Mín. 31d e Máx. 947d). Por sua vez, no Grupo Csa, o tempo decorrido entre a data dos exames pré-transplante e data do TxH teve a média de 105,94d (Mín. 04d e Máx. 255d) e, o tempo decorrido entre a data do TxH e dos exames pós-transplante foi de 635,83d (Mín. 65d e Máx. 939d). No Grupo FK, o tempo decorrido entre a data dos exames pré-transplante e data do TxH teve a média de 152,20d (Mín. 03d e Máx. 416d), e o tempo decorrido entre a data do TxH e dos exames pós-transplante foi de 513d (Mín. 31d e Máx. 947d).

Foram estruturadas 11 tabelas para a explanação dos resultados da análise estatística, e quatro tabelas para os resultados com base na classificação de YONEZAKI & HIDAKA (2005) audiologia ocupacional, a saber:

Na tabela 4, estão expostas as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade na orelha direita de todos os indivíduos deste estudo, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 4 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, em todos os indivíduos deste estudo, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência testada.

		ORELHA DIREITA						
ANTES		DEPOIS						
Variável (Hz)	N	Mediana (P25 – P75)	Mín	Máx	Mediana (P25 – P75)	Mín	Máx	p-value
250	42	10,00 (5,00 – 15,00)	5	15	10,00 (10,00 – 15,00)	0	20	0,070
500	42	7,50 (5,00 – 10,00)	5	20	7,50 (5,00 – 10,00)	0	15	0,432
1.000	42	5,00 (0,00 – 10,00)	0	25	5,00 (0,00 – 10,00)	0	25	0,499
2.000	42	5,00 (0,00 – 15,00)	0	55	5,00 (5,00 – 15,00)	0	55	0,320
3.000	42	7,50 (0,00 – 15,00)	0	60	10,00 (5,00 – 20,00)	0	60	0,006*
4.000	42	10,00 (5,00 – 15,00)	0	65	15,00 (5,00 – 30,00)	0	60	0,011*
6.000	42	15,00 (10,00 – 25,00)	0	60	15,00 (10,00 – 25,00)	0	75	0,018*
8.000	42	15,00 (5,00 – 25,00)	0	60	20,00 (10,00 – 35,00)	0	60	0,009*

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$)

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, antes e depois do transplante hepático, nas frequências altas, de 3.000Hz, 4.000Hz, 6.000Hz e 8.000Hz.

Apresentam-se, na tabela 5, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade na orelha esquerda, antes e depois do transplante hepático, em todos os indivíduos em estudo, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 5 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha esquerda, em todos os indivíduos deste estudo antes e depois do transplante hepático, em cada frequência testada.

ORELHA ESQUERDA								
ANTES DEPOIS								
Variável (Hz)	N	Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	p-value
250	42	10,00 (5,00 – 15,00)	0	15	10,00 (10,00– 15,00)	0	20	0,064
500	42	5,00 (5,00 – 10,00)	0	15	5,00 (5,00– 10,00)	0	20	0,016*
1.000	42	5,00 (0,00 – 10,00)	0	25	5,00 (0,00– 10,00)	0	25	0,356
2.000	42	5,00 (0,00 – 15,00)	0	45	5,00 (0,00– 15,00)	0	45	0,134
3.000	42	5,00 (0,00 – 15,00)	0	65	10,00 (0,00– 20,00)	0	70	0,129
4.000	42	10,00 (5,00 – 25,00)	0	70	15,00 (5,00– 30,00)	0	75	0,027*
6.000	42	20,00 (10,00–35,00)	0	70	25,00 (10,00– 35,00)	0	70	0,007*
8.000	42	17,50 (5,00 – 35,00)	0	70	22,50 (5,00– 40,00)	0	65	0,009*

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha esquerda, em todos os indivíduos deste estudo, antes e depois do TxH, nas frequências de 4.000Hz, 6.000Hz, 8.000Hz e em 500Hz.

Ilustra-se na tabela 6, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade na orelha direita, do grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 6 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, dos indivíduos do Grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência.

Csa								
ORELHA DIREITA								
Variável (Hz)	N	Mediana (P25 - P75)	ANTES		DEPOIS		p-value	
			Mín	Máx	Mín	Máx		
250	18	10,00 (5,00 – 10,00)	5	15	10,00 (5,00– 15,00)	5	20	0,331
500	18	5,00 (5,00 – 10,00)	5	15	5,00 (5,00– 10,00)	0	15	0,234
1.000	18	0,00 (0,00 – 10,00)	0	20	0,00 (0,00– 10,00)	0	20	0,655
2.000	18	5,00 (0,00 – 10,00)	0	30	5,00 (0,00– 15,00)	0	30	0,668
3.000	18	5,00 (0,00 – 10,00)	0	55	10,00 (5,00– 20,00)	0	50	0,020*
4.000	18	12,50 (5,00 – 15,00)	0	65	10,00 (5,00– 20,00)	0	60	0,726
6.000	18	10,00 (5,00– 20,00)	0	55	12,50 (5,00– 20,00)	0	75	0,353
8.000	18	15,00 (5,00 – 15,00)	0	55	15,00 (10,00- 20,00)	0	65	0,196

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, do grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, de forma isolada, na frequência de 3.000Hz.

Na tabela 7, estão expostas as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade da orelha esquerda, no grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 7 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha esquerda, dos indivíduos do Grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, em cada frequência.

Csa								
ORELHA ESQUERDA								
Variável (Hz)	N	ANTES			DEPOIS			p-value
		Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	
250	18	10,00 (5,00 – 15,00)	5	15	10,00 (10,00– 15,00)	0	20	0,589
500	18	5,00 (5,00 – 5,00)	0	15	5,00 (5,00– 10,00)	0	15	0,257
1.000	18	2,50 (0,00 – 5,00)	0	10	2,5 0 (0,00– 5,00)	0	15	0,527
2.000	18	5,00 (0,00 – 15,00)	0	30	5,00 (0,00– 15,00)	0	30	0,705
3.000	18	5,00 (0,00 – 15,00)	0	65	5,00 (0,00– 15,00)	0	70	0,670
4.000	18	10,00 (0,00 – 20,00)	0	70	12,50 (5,00– 15,00)	0	75	0,334
6.000	18	15,00 (5,00– 30,00)	0	70	20,00 (10,00– 30,00)	0	70	0,092
8.000	18	12,50 (5,00 – 30,00)	0	55	15,00 (5,00– 45,00)	0	60	0,051

Não houve diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$)

A análise estatística não revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha esquerda, do grupo Csa, antes e depois do transplante hepático.

Apresentam-se, na tabela 8, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, no Grupo FK, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 8 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, dos indivíduos do Grupo FK, antes e depois do transplante hepático, em cada freqüência.

FK								
ORELHADIREITA								
Variável (Hz)	N	ANTES			DEPOIS			p-value
		Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	
250	24	10,00 (5,00 – 15,00)	5	15	10,00 (10,00–15,00)	0	20	0,109
500	24	10,00 (5,00 – 10,00)	5	20	10,00 (5,00– 10,00)	0	15	1,000
1.000	24	5,00 (5,00 – 10,00)	0	25	5,00 (5,00– 13,75)	0	25	0,608
2.000	24	5,00 (5,00 – 15,00)	0	55	5,00 (5,00– 13,75)	0	55	0,285
3.000	24	10,00 (1,25 – 18,75)	0	60	12,50 (1,25– 20,00)	0	60	0,097
4.000	24	10,00 (5,00 – 22,50)	0	55	15,00 (5,00– 30,00)	0	55	0,011*
6.000	24	15,00 (10,00–25,00)	5	60	20,00 (10,00–33,75)	5	65	0,018*
8.000	24	15,00 (6,25 – 33,75)	0	60	25,00 (11,25–38,75)	0	60	0,019*

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, do grupo FK, antes e depois do transplante hepático, nas freqüências de 4.000Hz, 6.000Hz e 8.000Hz.

Apresentam-se, na tabela 9, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade da orelha esquerda, no grupo FK, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 9 – Análise estatística, dos LTA obtidos na orelha esquerda, dos indivíduos do Grupo FK, antes e depois do transplante hepático, em cada freqüência.

FK								
ORELHA ESQUERDA								
		ANTES			DEPOIS			
Variável (Hz)	N	Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	Mediana (P25 - P75)	Mín	Máx	p-value
250	24	10,00 (5,00 – 15,00)	0	15	10,00 (10,00– 15,00)	0	15	0,046*
500	24	5,00 (5,00 – 10,00)	0	15	10,00 (5,00– 10,00)	0	20	0,033*
1.000	24	5,00 (0,00 – 10,00)	0	25	5,00 (0,00– 10,00)	0	25	0,480
2.000	24	5,00 (1,25 – 13,75)	0	45	5,00 (5,00– 15,00)	0	45	0,096
3.000	24	7,50 (5,00 – 18,75)	0	50	10,00 (1,25– 20,00)	0	50	0,074
4.000	24	10,00 (5,00 – 28,75)	0	45	15,00 (6,25– 30,00)	0	55	0,042*
6.000	24	20,00 (10,00– 38,75)	0	60	25,00 (16,00– 35,00)	5	60	0,032*
8.000	24	20,00 (5,00 – 35,00)	0	70	25,00 (5,00– 40,00)	0	65	0,077

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha esquerda, no grupo FK, antes e depois do transplante hepático, nas freqüências de 4.000Hz, 6.000Hz, 250Hz e 500Hz.

Na tabela 10, estão expostas as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, antes e depois do transplante hepático, entre os grupos Csa e FK, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio de teste de Mann-Whitney.

TABELA 10 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha direita, entre os indivíduos do Grupo Csa e FK, antes e depois do transplante hepático, e em cada freqüência.

ORELHA DIREITA						
ANTES DEPOIS						
	Csa (n=18)		FK (n=24)			
Variável (Hz)	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 -P75)	p-value	Mediana (P25 -P75)	Mediana (P25 - P75)	p-value
250	10,00 (5,00 10,00)	10,00 (5,00 15,00)	0,808	10,00 (5,00 15,00)	10,00 (10,00– 15,00)	0,501
500	5,00 (5,00 – 10,00)	10,00 (5,00 – 10,00)	0,631	5,00 (5,00– 10,00)	10,00 (5,00– 10,00)	0,241
1.000	0,00 (0,00 – 10,00)	5,00 (5,00 – 10,00)	0,057	0,00 (0,00– 10,00)	5,00 (5,00– 13,75)	0,038*
2.000	5,00 (0,00 – 10,00)	5,00 (5,00 – 15,00)	0,648	5,00 (0,00– 15,00)	5,00 (5,00– 13,75)	0,379
3.000	5,00 (0,00 – 10,00)	10,00 (1,25 – 18,75)	0,115	10,00 (5,00– 20,00)	12,50 (1,25– 20,00)	0,279
4.000	12,50 (5,00 – 15,00)	10,00 (5,00 – 22,50)	0,857	10,00 (5,00– 20,00)	15,00 (5,00– 30,00)	0,248
6.000	10,00 (5,00– 20,00)	15,00 (10,00– 25,00)	0,168	12,50 (5,00– 20,00)	20,00 (10,00– 33,75)	0,073
8.000	15,00 (5,00 – 15,00)	15,00 (6,25 – 33,75)	0,297	15,00 (10,00– 20,00)	25,00 (11,25– 38,75)	0,125

*Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Mann Whitney ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, no Grupo FK na freqüência de 1.000Hz depois do transplante hepático.

Na tabela 11, estão expostas as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade da orelha direita, antes e depois do transplante hepático, entre os grupos Csa e FK, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio de teste de Mann-Whitney.

TABELA 11 – Análise estatística dos LTA obtidos na orelha esquerda, entre os indivíduos do Grupo Csa e FK, antes e depois do transplante hepático, e em cada frequência.

ORELHA ESQUERDA						
ANTES DEPOIS						
Variável (Hz)	Csa (n=18) FK (n=24)		p-value	Csa (n=18) FK (n=24)		p-value
	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)		Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	
250	10,00 (5,00 - 15,00)	10,00 (5,00 - 15,00)	0,809	10,00 (10,00 - 15,00)	10,00 (10,00 - 15,00)	0,538
500	5,00 (5,00 - 5,00)	5,00 (5,00 - 10,00)	0,486	5,00 (5,00 - 10,00)	10,00 (5,00 - 10,00)	0,381
1.000	2,50 (0,00 - 5,00)	5,00 (0,00 - 10,00)	0,097	2,50 (0,00 - 5,00)	5,00 (0,00 - 10,00)	0,130
2.000	5,00 (0,00 - 15,00)	5,00 (1,25 - 13,75)	0,538	5,00 (0,00 - 15,00)	5,00 (5,00 - 15,00)	0,290
3.000	5,00 (0,00 - 15,00)	7,50 (5,00 - 18,75)	0,337	5,00 (0,00 - 15,00)	10,00 (1,25 - 20,00)	0,494
4.000	10,00 (0,00 - 20,00)	10,00 (5,00 - 28,75)	0,439	12,50 (5,00 - 15,00)	15,00 (6,25 - 30,00)	0,442
6.000	15,00 (5,00 - 30,00)	20,00 (10,00 - 38,75)	0,319	20,00 (10,00 - 30,00)	25,00 (16,00 - 35,00)	0,319
8.000	12,50 (5,00 - 30,00)	20,00 (5,00 - 35,00)	0,377	15,00 (5,00 - 45,00)	25,00 (5,00 - 40,00)	0,443

*Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Mann Whitney ($p < 0,05$).

A análise estatística não revelou a existência de diferença significativa, entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade, entre os grupos Csa e FK, da orelha esquerda, antes do transplante hepático.

Apresentam-se, na tabela 12, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade entre a orelha direita e orelha esquerda, na mesma freqüência, em todos os indivíduos em estudo, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 12 – Análise estatística do LTA obtidos entre a OD e OE na mesma freqüência, antes e depois do transplante hepático.

Variável N (Hz)	ANTES		p-value	DEPOIS		p-value
	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 -P75)		Mediana (P25 -P75)	Mediana (P25 - P75)	
250 42	10,00 (5,00 – 15,00)	10,00 (5,00 – 15,00)	0,749	10,00 (10,00 – 15,00)	10,00 (10,00 – 15,00)	0,840
500 42	7,50 (5,00 – 10,00)	5,00 (5,00 – 10,00)	0,007*	7,50 (5,00 – 10,00)	5,00 (5,00– 10,00)	0,854
1.000 42	5,00 (0,00 – 10,00)	5,00 (0,00 – 10,00)	0,175	5,00 (0,00 – 10,00)	5,00 (0,00– 10,00)	0,290
2.000 42	5,00 (0,00 – 15,00)	5,00 (0,00 – 15,00)	0,605	5,00 (5,00 – 15,00)	5,00 (0,00– 15,00)	0,613
3.000 42	7,50 (0,00 – 15,00)	5,00 (0,00 – 15,00)	0,498	10,00 (5,00 – 20,00)	10,00 (0,00– 20,00)	0,567
4.000 42	10,00 (5,00 – 15,00)	10,00 (5,00 – 25,00)	0,586	15,00 (5,00 – 30,00)	15,00 (5,00– 30,00)	0,729
6.000 42	15,00 (10,00 –25,00)	20,00 (10,00– 35,00)	0,014*	15,00 (10,00 – 25,00)	25,00 (10,00– 35,00)	0,002*
8.000 42	15,00 (5,00 – 25,00)	17,50 (5,00 – 35,00)	0,159	20,00 (10,00 – 35,00)	22,50 (5,00– 40,00)	0,802

*Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon (p< 0,05).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade entre a orelha direita e orelha esquerda, na mesma freqüência, em todos os indivíduos deste estudo, antes do transplante hepático na freqüência de 6.000Hz e 500Hz e depois do transplante hepático, na freqüência de 6.000Hz.

Apresentam-se, na tabela 13, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade entre a orelha direita e orelha esquerda, na mesma freqüência, no grupo Csa, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 13 – Análise estatística dos LTA obtidos nos indivíduos do Grupo Csa, entre a OD e OE na mesma freqüência, antes e depois do transplante hepático.

Csa						
ANTES DEPOIS						
OD OE OD OE						
Variável N (Hz)	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 -P75)	p-value	Mediana (P25 -P75)	Mediana (P25 - P75)	p-value
250 18	10,00 (5,00 – 10,00)	10,00 (5,00 – 15,00)	0,564	10,00 (5,00– 15,00)	10,00 (10,00– 15,00)	1,000
500 18	5,00 (5,00 – 10,00)	5,00 (5,00 – 5,00)	0,035*	5,00 (5,00– 10,00)	5,00 (5,00– 10,00)	1,000
1.000 18	0,00 (0,00 – 10,00)	2,50 (0,00 – 5,00)	0,558	0,00 (0,00– 10,00)	2,5 0 (0,00– 5,00)	0,705
2.000 18	5,00 (0,00 – 10,00)	5,00 (0,00 – 15,00)	0,763	5,00 (0,00– 15,00)	5,00 (0,00– 15,00)	0,317
3.000 18	5,00 (0,00 – 10,00)	5,00 (0,00 – 15,00)	0,056	10,00 (5,00– 20,00)	5,00 (0,00– 15,00)	0,871
4.000 18	12,50 (5,00 – 15,00)	10,00 (0,00 – 20,00)	0,894	10,00 (5,00– 20,00)	12,50 (5,00– 15,00)	0,507
6.000 18	10,00 (5,00– 20,00)	15,00 (5,00– 30,00)	0,153	12,50 (5,00– 20,00)	20,00 (10,00– 30,00)	0,036*
8.000 18	15,00 (5,00 – 15,00)	12,50 (5,00 – 30,00)	0,521	15,00 (10,00– 20,00)	15,00 (5,00– 45,00)	0,524

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade entre a orelha direita e orelha esquerda, na mesma freqüência, no grupo Csa, antes do transplante hepático na freqüência de 500Hz e, depois do transplante hepático, houve diferença significativa na freqüência de 6.000Hz.

Apresentam-se, na tabela 14, as medianas com percentil 25 e percentil 75, os valores mínimo e máximo obtidos na pesquisa dos limiares tonais de audibilidade entre a orelha direita e orelha esquerda, na mesma freqüência, no grupo FK, antes e depois do transplante hepático, bem como o resultado da análise estatística, realizada por meio do Teste de Wilcoxon.

TABELA 14 – Análise estatística dos LTA obtidos nos indivíduos do Grupo FK, entre a OD e OE na mesma freqüência, antes e depois do transplante hepático.

FK						
ANTES DEPOIS						
Variável N (Hz)	OD		p-value	OE		p-value
	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 -P75)		Mediana (P25 -P75)	Mediana (P25 - P75)	
250 24	10,00 (5,00 – 15,00)	10,00 (5,00 – 15,00)	0,967	10,00 (10,00– 15,00)	10,00 (10,00– 15,00)	0,822
500 24	10,00 (5,00 – 10,00)	5,00 (5,00 – 10,00)	0,067	10,00 (5,00– 10,00)	10,00 (5,00– 10,00)	0,808
1.000 24	5,00 (5,00 – 10,00)	5,00 (0,00 – 10,00)	0,166	5,00 (5,00– 13,75)	5,0 0 (0,00– 10,00)	0,317
2.000 24	5,00 (5,00 – 15,00)	5,00 (1,25 – 13,75)	0,683	5,00 (5,00– 13,75)	5,00 (5,00– 15,00)	0,947
3.000 24	10,00 (1,25 – 18,75)	7,50 (5,00 – 18,75)	0,480	12,50 (1,25– 20,00)	10,00 (1,25– 20,00)	0,542
4.000 24	10,00 (5,00 – 22,50)	10,00 (5,00 – 28,75)	0,524	15,00 (5,00– 30,00)	15,00 (6,25– 30,00)	0,944
6.000 24	15,00 (10,00– 25,00)	20,00 (10,00– 38,75)	0,043*	20,00 (10,00– 33,75)	25,00 (16,00– 35,00)	0,020*
8.000 24	15,00 (6,25 – 33,75)	20,00 (5,00 – 35,00)	0,129	25,00 (11,25– 38,75)	25,00 (5,00– 40,00)	0,793

* Existe diferença estatisticamente significativa – Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

A análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre as medianas dos limiares tonais de audibilidade entre a orelha direita e orelha esquerda, na mesma freqüência (6.000Hz), no grupo FK, antes e depois do transplante hepático. Sendo que, depois do transplante hepático essa diferença significativa de $p=0,043$ na freqüência de 6.000Hz acentuou-se, passando para $p=0,020$.

Na tabela 15, estão expostos os percentuais obtidos, por meio da média aritmética das frequências determinadas pelos autores citados abaixo, na orelha direita e orelha esquerda, nos indivíduos deste estudo que tiveram alteração do LTA depois do transplante hepático, conforme classificação de YONEZAKI & HIDAKA (2005).

TABELA 15 – Percentual de pacientes com piora no LTA após TxH de acordo com a Audiologia Ocupacional.

Autor / Ano	Método	N	OD (n) %	OE (n) %
Yonezaki & Hidaka (2005)	MA de 3, 4 e 6kHz	42	4 (9,5)	3 (7,1)

Ocorreu alteração no LTA em 4 indivíduos na orelha direita, equivalendo a 9,5% da amostra e, na orelha esquerda a alteração no LTA ocorreu em 3 indivíduos, representando 7,1% da amostra.

Na tabela 16, estão expostos os percentuais obtidos, por meio da comparação, frequência por frequência, determinada por YONEZAKI & HIDAKA (2005), na orelha direita e orelha esquerda, nos indivíduos deste estudo que tiveram alteração do LTA depois do transplante hepático.

TABELA 16 – Percentual de pacientes com piora no LTA, após o TxH, de acordo com Yonezaki & Hidaka (2005).

Método: Diferença \geq a 15dB em cada frequência antes e depois			
Variável (em Hz)	N	OD (n) %	OE (n) %
3000	42	1 (2,4)	2 (4,8)
4000	42	4 (9,5)	3 (7,1)
6000	42	3 (7,1)	4 (9,5)

Na comparação do audiograma, frequência por frequência, antes e depois do transplante hepático, nos 42 indivíduos deste estudo, para verificar se houve alteração no LTA, observou-se que em ambas as orelhas houve alteração no LTA, sendo: na OD em 3.000Hz em 1 indivíduo representando 2,4% da amostra; na frequência de 4.000Hz a alteração do LTA ocorreu em 4 indivíduos equivalendo a 9,5%; na frequência de 6.000Hz a alteração do LTA ocorreu em 3 indivíduos equivalendo a 7,1%. Na OE a alteração no LTA ocorreu em 3.000Hz, em 2 indivíduos equivalendo a 4,8%; em 4.000Hz ocorreu em 3 indivíduos representando 7,1% e em 6.000Hz ocorreu em 4 indivíduos equivalendo a 9,5% dos indivíduos testados.

Na tabela 17, estão expostos os percentuais obtidos, por meio da comparação, frequência por frequência, determinada YONEZAKI & HIDAKA (2005) na orelha direita e orelha esquerda, nos indivíduos do Grupo Csa que tiveram alteração do LTA depois do transplante hepático.

TABELA 17 – Percentual de pacientes com piora no LTA, após o TxH no Grupo Csa, de acordo com Yonezaki & Hidaka (2005).

Método: Diferença \geq a 15dB em cada frequência antes e depois			
Variável (em Hz)	N	OD (n) %	OE (n) %
3000	18	1 (2,4)	1 (2,4)
4000	18	1 (2,4)	1 (2,4)
6000	18	1 (2,4)	1 (2,4)

Na comparação do audiograma, frequência por frequência, antes e depois do transplante hepático, OD e OE, no Grupo Csa de acordo com YONEZAKI & HIDAKA (2005), para verificar se houve alteração no LTA, observou-se que nas três frequências, em ambas as orelhas houve alteração no LTA, em um indivíduo, representando 2,4% em cada frequência.

Na tabela 18, estão expostos os percentuais obtidos, por meio da comparação, frequência por frequência, determinada por YONEZAKI & HIDAKA (2005) na orelha direita e orelha esquerda, nos indivíduos do Grupo FK que tiveram alteração do LTA depois do transplante hepático.

TABELA 18 – Percentual de pacientes com piora no LTA, após o TxH no Grupo FK, de acordo com Yonezaki & Hidaka (2005).

Método: Diferença \geq a 15dB em cada frequência antes e depois			
Variável (em Hz)	N	OD (n) %	OE (n) %
3000	24	0 (0,0)	1 (2,4)
4000	24	3 (7,1)	2 (4,8)
6000	24	2 (4,8)	3 (7,1)

Na comparação do audiograma, frequência por frequência, antes e depois do transplante hepático, OD e OE, no Grupo FK de acordo com YONEZAKI & HIDAKA (2005), para verificar se houve alteração no LTA, observou-se alteração no LTA, em um indivíduo, representando 2,4% na frequência de 3.000Hz na OE, em 4.000Hz 3 indivíduos na OD (7,1%), na OE 2 indivíduos (4,8%) e em 6.000Hz, OD, 2 indivíduos (4,8%) na OE 3 indivíduos (7,1%).

5 DISCUSSÃO

Neste capítulo, será apresentada uma análise crítica dos resultados encontrados nesta pesquisa, comparando-os quando possível aos resultados de outros autores, com estudos semelhantes, consultados na literatura especializada, assim como a classificação, segundo YONEZAKI & HIDAKA (2005), adaptada para este estudo.

Nas tabelas 4 e 5, pôde-se observar que houve diferença estatisticamente significativa entre as o LTA nos indivíduos antes do transplante e após o transplante, independente do grupo em que estavam inseridos (Csa ou FK). Observou-se, ainda, que na OD (tabela 4) a alteração do LTA ocorreu a partir de 3.000 Hz com ($p= 0,006$), 4.000Hz ($p= 0,011$) 6.000 Hz ($p= 0,018$) e 8.000Hz ($p= 0,009$). Na OE (tabela 5), ocorrem nas freqüências altas partir de 4 KHz com ($p= 0,027$), 6 KHz ($p= 0,007$) e 8.000 Hz ($p= 0,009$). O padrão audiológico predominante foi alteração no LTA nas freqüências altas (VA e VO), caracterizando perda auditiva sensorineural com configuração audiométrica descendente. Segundo LACERDA (1976), nos casos de ototoxicidade, a princípio, a perda auditiva localiza-se nas freqüências altas, de 2.000 a 8.000Hz, estendendo-se, a seguir, ao campo tonal médio e atingindo, por último, os tons baixos.

Muitos outros autores afirmam que a perda auditiva sensorineural, mais acentuada nas freqüências altas, é característica em indivíduos submetidos a tratamentos com ototóxicos (FAUSTI, FREY, RAPPAPORT & ERICKSON, 1979; JERGER & JERGER, 1989; PORTMANN & PORTMANN, 1993; RUSSO & SANTOS, 1993; BESS & HUMES, 1998; CAZALS, 2000; MITRE, 2003). FENIMAN (2004), ao pesquisar a perda

auditiva causada por drogas ototóxicas, encontraram audiogramas descendentes bilateralmente.

Na tabela 5, observou-se também diferença estatisticamente significativa em 500Hz ($p= 0,016$). Em relação à perda auditiva que também se pronunciou nas frequências baixas, vários autores referem que, na progressão da perda auditiva por ototóxico, os tons graves (frequências baixas) também são afetados evidenciando-se uma configuração audiométrica côncava, porém, enfatizam que a queda auditiva ocorre primeiro nos tons agudos (frequências altas) (PORTMANN & PORTMANN, 1993; JERGER & JERGER, 1989; BESS & HUMES, 1998; CAZALS, 2000; MITRE, 2003). TORAL MARTINÓN, MORA MAGAÑA, GOLDGRUB LISTOPAD, COLLADO CORONA & CANO (1999) referem que, caso os pacientes continuem fazendo uso da droga, as frequências graves também podem ser afetadas.

Considerando o aumento no LTA estatisticamente significativa, em especial, nas frequências altas, em pacientes após o transplante hepático, supõe-se que tanto a Csa quanto o FK possam ter efeitos nocivos sobre a orelha interna desses indivíduos, porém, é importante considerar os fatores que podem influenciar uma perda auditiva por agentes ototóxicos, em especial nessa população que vem de outras intervenções terapêuticas quando são ministrados diversos fármacos.

Nos indivíduos do Grupo Csa, na OD (tabela 6), observou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre o LTA antes do transplante e depois do transplante, na frequência de 3.000Hz ($p= 0,020$). O aumento do LTA deu-se de forma isolada em frequência alta. Na OE (tabela 7), não houve diferença significativa.

Nos indivíduos do Grupo FK, OD e OE (tabelas 8 e 9), observou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os limiares tonais de audibilidade (LTA), nos indivíduos do grupo FK antes e após o transplante. Na OD (tabela 8), o aumento do LTA deu-se a partir de 4.000Hz ($p= 0,011$), 6.000Hz ($p= 0,018$) até 8000Hz ($p= 0,019$) e, na OE (tabela 9), a perda auditiva deu-se nas frequências altas de 4.000Hz ($p= 0,042$) e 6.000Hz ($p= 0,032$) e, nas frequências baixas, de 250Hz ($p= 0,046$) e 500Hz ($p= 0,033$). Constatou-se que o audiograma da OE, depois do transplante hepático, adotou uma configuração côncava.

De acordo com TORAL MARTINÓN, MORA MAGAÑA, GOLDGRUB LISTOPAD, COLLADO CORONA & CANO (1999), quando os pacientes continuam fazendo uso da droga ototóxica, as frequências graves, na audiometria tonal liminar, também podem ser afetadas. Sabe-se que nos indivíduos transplantados a medicação é utilizada de forma contínua. A análise estatística demonstrou que a OE, neste momento, sofreu maiores efeitos nocivos do tacrolimus que a OD.

Considerando os 42 indivíduos deste estudo, a comparação entre a OD e OE antes e depois do transplante, na mesma frequência, tabela 12, mostrou diferença significativa antes do transplante hepático na frequência de 500Hz ($p= 0,007$) e em 6.000Hz ($p= 0,014$). Pode-se inferir que os candidatos a transplante deste estudo apresentavam assimetria auditiva (OD e OE) em frequências isoladas e, depois do transplante, essa alteração no LTA confirmou-se somente na frequência alta de 6.000Hz, de modo bastante significativo ($p= 0,002$), ou seja, a assimetria acentuou-se após o transplante hepático em frequência alta.

Quando os Grupos foram analisados separadamente Csa (tabela 13) e FK (tabela 14) entre OD e OE, antes e depois do transplante, continuou aparecendo diferença estatisticamente significativa somente no

Grupo FK na frequência de 6.000Hz, antes do transplante ($p= 0,043$) e depois do transplante ($p= 0,020$), confirmando significativa alteração no LTA entre a OD e OE em frequência alta, mais no Grupo FK.

No Grupo Csa, quando comparadas OD e OE antes e depois do transplante hepático (tabela 13), a alteração significativa no LTA ocorreu depois do transplante hepático em 6.000Hz ($p= 0,036$) de forma isolada. Antes do transplante, houve diferença significativa na frequência de 500Hz ($p= 0,035$) que não se confirmou após o transplante, sugerindo simetria auditiva naquele período.

Através da comparação dos Grupos Csa (tabelas 6 e 7) e FK (tabelas 8 e 9) relativa à alteração no LTA, antes e depois do transplante hepático, verificou-se que no Grupo FK o LTA aumentou, tanto na OD como na OE, sendo que, na OE, em praticamente todas as frequências testadas. No Grupo Csa, somente na OD, em frequência alta, houve aumento do LTA. Essa constatação instigou questionamentos sobre um possível efeito ototóxico do FK506 em associação com outro medicamento.

O FK506 é um macrolídeo, assim como a eritromicina, cujos relatos de perda auditiva sensorineural, em geral, reversível, são descritos na literatura há três décadas (MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES, 1973; ECKMAN, JOHNSON & RIES, 1973; KARMODY & WEINSTEIN, 1977; LORNOY & STEYAERT, 1979; AGUSTÍ, FERRÁN, GEA & PICADO, 1991; SACRISTÁN, SOTO & COS, 1993; VASQUEZ, MADDUX, SÁNCHEZ & POLLAK, 1993; MORAL, NAVASA, RIMOLA, GARCÍA-VALDECASAS, GRANDE, VISA & RODÉS, 1994).

Pode-se inferir que o FK506 tem um potencial sinérgico semelhante ao da eritromicina e, assim, em doses cumulativas, como é o caso dos transplantados, pode alterar o LTA de maneira insidiosa.

GUEDES, NASSAR & RIZZO (1988) relatam que, o prejuízo na audição se dá de maneira gradual e, quando percebido, esse já é um processo irreversível.

Existem alguns relatos, na literatura científica internacional, que associam a alteração no LTA a imunossupressores. MORAL, NAVASA, RIMOLA, GARCÍA-VALDECASAS, GRANDE, VISA & RODÉS (1994) verificaram a interação entre ciclosporina e eritromicina em transplantados hepáticos; HARTNICK, COHEN e SMITH (1997) fazem referência ao OKT3; KUBO, ANNIKO, STENQVIST & HSU (1998), em estudo experimental com interleucina-2 em ratos, observaram perda auditiva; MIN, KU, RAYHILL, CORWIN & WU (1999); HUNSICKER (1999) relatam um caso de perda auditiva associada com tacrolimus; HARTNICK, SMITH, TELLIS, GREENSTEIN & RUBEN (2000) encontraram perda auditiva em cinco pacientes em uso de OKT3.

Concorda-se com MORAL, NAVASA, RIMOLA, GARCÍA-VALDECASAS, GRANDE, VISA & RODÉS (1994) quanto à influência, nos transplantados hepáticos, da doença renal, disfunção hepática e interação medicamentosa (ciclosporina e eritromicina) causando maiores efeitos auditivos nocivos nessa população. Também VASQUEZ, MADDUX, SÁNCHEZ & POLLAK (1993) encontraram em mais de 30% dos transplantados renais em estudo, perda auditiva clinicamente significativa, após tratamento com eritromicina para pneumonia, concluindo assim que a perda auditiva possa ser um efeito secundário mais comum em transplantados renais.

Na tabela 15 a média aritmética de 3, 4 e 6.000Hz (YONEZAKI & HIDAOKA, 2005), o número de indivíduos com piora auditiva aumentou. Na OD, 4 indivíduos representando 9,5% da amostra e, na OE, 3 indivíduos (7,1%). Acredita-se que a inclusão da frequência de 6.000Hz na média

aritmética contribuiu para que mais indivíduos, mesmo que de forma discreta, apresentassem piora auditiva. Estes achados confirmam a análise estatística, onde a frequência de 6.000Hz mostrou-se como sendo a mais vulnerável em nove das onze análises realizadas.

Na análise dos LTA, utilizando a comparação, frequência por frequência, antes e depois do transplante hepático nos 42 indivíduos deste estudo (tabela 16), de acordo com YONEZAKI e HIDAKA (2005), observou-se que 18 indivíduos (40,4%) da amostra apresentaram piora no LTA, destes 19% na OD e 21,4% na OE.

Esta mesma análise foi utilizada no Grupo Csa (tabela 17), onde observou-se total simetria entre orelhas e distribuição uniforme em relação às frequências. Cada frequência, de 3.000Hz a 6.000Hz, teve um indivíduo com piora no LTA. Sendo 4,8% para cada frequência, totalizando 14,4% = 6 sujeitos.

No Grupo FK (tabela 18), utilizando a análise de acordo com YONEZAKI & HIDAKA (2005), comparam-se os limiares obtidos nas frequências de 3.000Hz, 4.000Hz e 6.000Hz antes do transplante hepático, frequência por frequência, com a audiometria pós-transplante, para verificar se havia diferença de 15dB ou mais. Observou-se que o número de indivíduos com piora no LTA estava concentrado nas frequências de 4.000Hz e 6.000Hz, 11 sujeitos, equivalente a 26,2% da amostra, cujo total foi de 31,4%.

As análises realizadas sob a ótica ocupacional, de uma maneira geral, confirmaram os dados estatísticos, que apontaram uma tendência de alteração do LTA no Grupo FK.

Um outro fator que não se pode deixar de considerar é a predisposição individual. Ela tem um papel importante na utilização de

uma droga ototóxica ou com potencial sinérgico ototóxico, de acordo com OLIVEIRA (1999) e FENIMAN (2004). Combinações como: droga e ruído; perda de audição e zumbidos anteriores (MITRE, 2003); combinações de drogas (PIRISI & TONIUTTO, 2001), especialmente com diuréticos (FAUSTI, FREY, RAPPAPORT & ERICKSON, 1979; DEUTSCH, BARTLING, LAWENDA, SCHWEGLER, FALKENSTEIN & DUNN, 1998; BATES, BEAUMONT & BAYLIS, 2002; HIGASHIYAMA, TAKEUCHI, AZUMA, SAWADA, YAMAKAWA, KAKIGI & TAKEDA, 2003); o efeito da droga sobre os rins (MATZ, 1990) e predisposição familiar podem potencializar os efeitos ototóxicos dos medicamentos.

É importante ressaltar que não só as drogas ototóxicas, como no estudo de MATZ, RYBAK, ROLAND, HANNLEY, FRIEDMAN, MANOLIDIS, STEWART, WEBER & OWENS (2004), podem afetar a orelha interna. Todo procedimento terapêutico, com substâncias químicas ou não, que possa modificar o equilíbrio iônico dos líquidos labirínticos, poderá alterar o LTA de forma temporária ou permanente. Alguns estudos têm demonstrado isso (YASSIN, BADRY & FATT-HI, 1970; KOFF, OLIAI & SPARKS, 1973; HUSSAIN, HEARD & BEMBRIDGE, 1996; COX III & SARGENT, 1997; NISHIDA, NISHIHARA, HANADA, TSUKAHARA, OKADA & GOMYO, 1999; SANTOS, WIEDERKEHR BAÚ, D'AVILA, HAUSEN DE SOUZA, MOUSSALLE & GALVAN GOMES, 1999; MENDES, MOCELLIN, GAVAZONI, TREVIZAN, BLOCK & WIEMES, 2000; PAU, SELVADURAI & MURTY, 2000).

Acredita-se, assim como MENDES, MOCELLIN, GAVAZONI, TREVIZAN, BLOCK & WIEMES (2000), que o fato de a cóclea ser extremamente suscetível aos mais variados desequilíbrios metabólicos, hidroeletrolíticos e hormonais, que são alterações sistêmicas, alteração no equilíbrio iônico dos líquidos da orelha interna, também poderão ser encontradas em candidatos ao transplante hepático, cuja função hepática

está comprometida, pois sabe-se que inúmeras drogas têm excreção pelo fígado. Assim é plausível que se possa manifestar clinicamente por perda auditiva sensorioneural. Considerando-se que esse tipo de perda auditiva tem evolução insidiosa, ela pode estar ocorrendo ao longo do tratamento e o paciente somente perceberá dificuldade na acuidade auditiva quando esta já estiver atingindo a audição social (frequências da área da fala), o que poderá ter ocorrido com o uso de ciclosporina ou tacrolimus, após o transplante hepático.

Estudos têm demonstrado perda auditiva do tipo sensorioneural reversível, após utilização de determinadas drogas (TANGE, DRESCHLER, CLAESSEN & PERENBOOM, 1997; HARTNICK, COHEN e SMITH, 1997; KUBO, ANNIKO, STENQVIST & HSU, 1998; HARTNICK, SMITH, TELLIS, GREENSTEIN & RUBEN, 2000; SEÇKIN, ÖZORAN, IKINCIÖGULLARI, BORMAN & BOSTAN, 2000), mas sabe-se que, embora a perda auditiva seja reversível, as células ciliadas ou outras partes da cóclea (GOMES e PEDALINI, 2005) foram lesadas e assim há um risco maior de lesão definitiva, em especial, nos transplantados hepáticos pela possibilidade de interação medicamentosa.

Muitos autores referem que o uso prévio ou simultâneo de outras drogas ototóxicas é um dos fatores que podem favorecer o aparecimento de perda auditiva (JERGER & JERGER 1989; PORTMANN & PORTMANN 1993; BESS & HUMES 1998; OLIVEIRA 1999; FENIMAN, 2004).

Os candidatos a transplante hepático fazem uso de diversas drogas para debelar afecções e para se manterem vivos enquanto aguardam a doação de um fígado compatível. Mesmo os pacientes que ainda não estão na lista para transplante, como é o caso daqueles em tratamento para cirrose hepática, ou hepatite B crônica, submetem-se a

uma gama de medicações, como diuréticos, salicilatos, interferon alfa2, antibióticos (vancomicina, eritromicina), drogas que produzem alterações cocleares e/ou vestibulares durante sua administração (MINTZ, AMIR, PINKHAS & DE VRIES, 1973; ECKMAN, JOHNSON & RIES, 1973; KARMODY & WEINSTEIN, 1977; FAUSTI, FREY, RAPPAPORT & ERICKSON, 1979; LORNOY & STEYAERT, 1979; AGUSTÍ, FERRÁN, GEA & PICADO, 1991; SACRISTÁN, SOTO & COS, 1993; VASQUEZ, MADDUX, SÁNCHEZ & POLLAK, 1993; MORAL, NAVASA, RIMOLA, GARCÍA-VALDECASAS, GRANDE, VISA & RODÉS, 1994; HARTNICK, COHEN & SMITH, 1997; DEUTSCH, BARTLING, LAWENDA, SCHWEGLER, FALKENSTEIN & DUNN, 1998; PIRISI & TONIUTTO, 2001; AKYOL, SARAC, AKYOL, ATAC, POYRAZ, BELJIN & TURAN, 2001; BATES, BEAUMONT & BAYLIS, 2002; GÖRUR, KANDEMIR, UNAL & OZCAN, 2003; HIGASHIYAMA, TAKEUCHI, AZUMA, SAWADA, YAMAKAWA, KAKIGI & TAKEDA (2003).

Alteração no LTA em pacientes com disfunção hepática já foi tema de estudo, em 1973, por KOFF, OLIAI & SPARKS. Na época, os autores sugeriram que as alterações auditivas poderiam ser conseqüência de uma complicação da doença crônica do fígado. Hoje, por meio de estudos como o de AKYOL, SARAC, AKYOL, ATAC, POYRAZ, BELJIN & TURAN (2001) sobre ototoxicidade do interferon alfa2, droga bastante utilizada no tratamento de hepatite crônica, os autores concluem que o interferon alfa2 teve efeito ototóxico evidente, confirmando-se a suspeita de KOFF, OLIAI & SPARKS (1973).

Outro estudo, que também confirma a suspeita de KOFF, OLIAI & SPARKS (1973), realizado por GÖRUR, KANDEMIR, UNAL & OZCAN (2003) para verificar o possível efeito ototóxico de interferon alfa2 em pacientes com hepatite B crônica, encontrou perda auditiva em 9 pacientes no 7º dia de tratamento e o grau aumentou até o 21º dia de

tratamento. Um mês depois da retirada da droga, a audição recuperou-se completamente.

Desta forma, pode-se inferir que o uso prévio de interferon alfa2, em candidatos a TxH, seja um facilitador para o aparecimento de alterações no LTA em pacientes pós TxH, que necessitem usar imunossupressores da classe dos antibióticos macrolídeos, como é o caso do tacrolimus.

Conforme GOMES (2004), o estafilococo *aureus* é responsável por 80% das complicações clínicas associadas com bacteremias e é responsável por 75% dos óbitos relacionados a esse tipo de infecção em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). A vancomicina, por ser o antibiótico de escolha para combater infecções sérias causadas pelo estafilococo *aureus* (PIRISI & TONIUTTO, 2001), é bastante utilizada em pacientes transplantados. Os primeiros casos de ototoxicidade por vancomicina foram descritos em 1958, por GERACI e cols. (apud PACHECO, 2004). Diante disso, pode-se levantar a hipótese de que pacientes anteriormente submetidos a tratamento com vancomicina possam, após o transplante hepático, pois juntamente com os imunossupressores, desenvolver perda auditiva.

De maneira geral, relatos da literatura asseguram que a reversibilidade da perda auditiva, ocasionada por macrolídeos está diretamente relacionada à suspensão ou descontinuidade da droga. Sabe-se que, nos transplantados, não é possível suspender o imunossupressor e é, nesses casos, que se sugere a intervenção fonoaudiológica, acompanhando clinicamente esses pacientes de forma a orientá-los, assim como à sua família a respeito da perda auditiva.

Para HODGSON (1989), cabe ao fonoaudiólogo o aconselhamento e desenvolvimento de estratégias para uma melhor comunicação de forma a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com perda auditiva. Segundo SOUSA & WIESESELBERG (2005), muitos autores, como MADELL (1989), SANDERS (1988), NORTHEM & DOWNS (1991), MCLAUHLIN (1992), CLARK (1994) e ERDMAN (1993), referem-se ao fonoaudiólogo como profissional fundamental no processo de aconselhamento, orientação não-médica ao paciente que necessita entender o processo de reabilitação auditiva e com isso melhorar sua qualidade de vida. Acredita-se que informação também é “remédio”.

Estudos como o de OLIVEIRA, CANEDO & ROSSATO (2002), para verificar a ocorrência de otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina em cobaias, experimento realizado com um grupo de substâncias (quelantes de metais e anti-radicais livres), que administradas ao mesmo tempo com drogas ototóxicas exercem o efeito de otoproteção e a palestra de OLIVEIRA (2003a), no III Simpósio Internacional de Infectologia em Otorrinopediatria da IAPO, onde o autor relatou que experimentos estão sendo elaborados direcionados à regeneração das células ciliadas do órgão de Corti, possibilitando reverter perdas auditivas sensorineurais. OLIVEIRA (2003a) citou também estudos com células-tronco. Essas informações têm imenso valor científico e humanitário, pois devolvem aos indivíduos com perda auditiva sensorineural a possibilidade de sonhar em recuperar a audição e de, talvez, em futuro próximo, poder concretizar esses sonhos.

5.1 COMENTÁRIOS CONCLUSIVOS

É importante ressaltar que a piora no LTA, em especial nas frequências altas, pode ser multifatorial, pois os pacientes com insuficiência hepática crônica apresentam co-morbidades, necessitando inúmeros tratamentos medicamentosos, expondo-se aos efeitos adversos ou reações colaterais das drogas utilizadas.

Salienta-se, entretanto, que nesse estudo, os pacientes são testemunhos de si próprios, no pré e no pós TOF.

Pacientes com insuficiência hepática crônica, pelas características da doença e de suas complicações, estão sujeitos ao uso de inúmeros medicamentos como antibióticos, diuréticos, antivirais, imunomoduladores, muitos deles com reconhecida ototoxicidade e outros possíveis da mesma pelas suas interações medicamentosas. Os estudos de HARTNICK, COHEN & SMITH (1997); KUBO, ANNIKO, STENQVIST & HSU (1998); MIN, KU, RAYHILL, CORWIN & WU (1999); HARTNICK, SMITH, TELLIS, GREENSTEIN & RUBEN (2000); AKYOL, SARAC, AKYOL, ATAC, POYRAZ, BELJIN & TURAN (2001); GÖRÜR, KANDEMIR, UNAL & OZCAN (2003), associam perda auditiva ao uso de imunossuppressores ou ao tratamento da hepatite B crônica. As queixas auditivas dos pacientes tratados pelo Grupo de Transplante Hepático da ISCMPA são bastante frequentes, o que sugere a necessidade de novas pesquisas que possam identificar as variáveis implicadas, no intuito de melhor caracterizar essa população, para que se possa instituir aconselhamento fonoaudiológico.

Frente ao exposto (interações medicamentosas potencializando efeito das drogas ou efeitos secundários que resultem em alteração do equilíbrio iônico dos líquidos da orelha interna), é importante refletir sobre

a possibilidade de incluir-se a avaliação da função auditiva no protocolo de exames dos candidatos a transplante de órgãos.

Assim como PIRISI & TONIUTTO (2001) que preconizam monitoramento periódico após o transplante de fígado, por meio de cuidadosa avaliação clínica do paciente, teste de laboratório, avaliação radiológica e, quando necessário, biópsia do fígado, defende-se também a inclusão do monitoramento da função auditiva nos transplantados, pois frente ao exposto, é freqüente a alteração do LTA nessa população.

6 CONCLUSÕES

Após examinar 42 pacientes transplantados hepáticos, sendo 84 orelhas, por meio de audiometria tonal liminar, antes e depois do transplante de fígado, comparando um grupo que usou ciclosporina com outro, que usou tacrolimus, chegou-se as seguintes conclusões:

Os pacientes transplantados hepáticos:

1. Apresentam piora no limiar tonal de audibilidade após o transplante ortotópico de fígado;
2. Os que usam tacrolimus apresentam perdas mais acentuadas do que os da ciclosporina;
3. A piora no limiar tonal de audibilidade é mais acentuada nas frequências altas;
4. Os que usam tacrolimus têm perda no limiar tonal de audibilidade nas frequências altas e baixas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILLÓN, J.C.; CONTRERAS, J.; DOTTE, A.; CRUZAT, A.; CATALÁN, D.; SALAZAR, L.; MOLINA, M.C.; GUERRERO, J.; LÓPEZ, M. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. **Rev Med Chile**, v. 12, n. 131, p. 1445-53, 2003.

AGUSTÍ, C.; FERRÁN, F.; GEA, J.; PICADO, C. Ototoxic reaction to erythromycin. **Arch Intern Med**, v. 151, p. 380, Feb 1991.

AKYOL, M.U.; SARAC, S.; AKYOL, G.; ATAC, A.; POYRAZ, A.; BELJIN, E.; TURAN, E. Investigation of the ototoxic effects of interferon alpha2A on the mouse cochlea. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 124, n. 1, p. 107-10, Jan 2001.

ANDRÉS, L.V. Gotas óticas y su ototoxicidad. **Rev Otorrinolaringol**, v. 62, n. 1, p. 50-8, abr. 2002.

BARROS, E.; BITTENCOURT, H.; CARAMORI, M.L.; MACHADO, A. **Antimicrobianos**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

BATES, D.E.; BEAUMONT, S.J.; BAYLIS, B.W. Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide. **Ann Pharmacoc**, v. 36, n. 3, p. 446-51, Mar 2002.

BESS, F.H. & HUMES, L.E. **Fundamentos de Audiologia**. Porto Alegre: Artmed, 1998. p. 109-21.

BITTENCOURT, P.L.; FARIAS, A.Q.; MIES, S. Imunossupressão no transplante hepático. In: GAYOTTO, L.C.C. & ALVES, V.A.F. **Doenças do fígado e vias biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001.

CANTISANI, G.P.G.; BRANDÃO, A.B.M.; MARRONI, C.A.; CASSAL, A.P.; SCHLINDWEIN, E.; ZANOTELLI, M.L. Transplante Hepático em Adultos. Indicações e a Escolha do Momento. **Rev Méd da Santa Casa**, Porto Alegre, v. 8, n. 15, p. 1553-63, 1996.

CANTISANI, G.P.G.; MARRONI, C.A.; BRANDÃO, A.B.M.; ZANOTELLI, M.L. Transplante Hepático. In: **Condutas Cirúrgicas**. Porto Alegre: [s.ed.], 1993.

CAZALS, Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. **Prog Neurobiol**, v. 62, n. 6, p. 583-631, Dec 2000.

CHAPCHAP, P. & CARONE, E. Transplante Hepático. In: NEUMANN, J.; ABBUD FILHO, M.; GARCIA, V.D. **Transplante de Órgãos e de Tecidos**. São Paulo: Sarvier, 1997.

CORRÊA, M.E.F.M. A perda auditiva em transplantado hepático. **Rev Ciênc em Mov**, v. 6, p. 39-45, ago./dez. 2000.

COX III, A.J. & SARGENT, E.W. Sudden sensorineural hearing loss following nonotologic, noncardiopulmonary bypass surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 123, p. 994-8, 1997.

DEMETRIS, A.J.; FUNG, J.J.; TODO, S.; McCAULEY, J.; JAIN, A.; TAKAYA, S.; ALESSIANI, M.; ABU-ELMAGD, K.; VAN THIEL, D.H.; STARZL, T.E. Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine to FK506 immunosuppressive therapy – A clinicopathologic study of 96 patients. **Transplant**, v. 53, n. 5, p. 1056-62, May 1992.

DERMNET, N.Z. **Tacrolimus**. Disponível em: <www.dermnetnz.org/treatments/tac>. Acesso em: 24/7/2004.

DEUTSCH, E.S.; BARTLING, V.; LAWENDA, B.; SCHWEGLER, J.; FALKENSTEIN, K.; DUNN, S. Sensorineural hearing loss in children after liver transplantation. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 124, n. 5, p. 529-33, May 1998.

DIAS, E.C.A. **Mecanismos de Ação dos Fármacos Imunossupressores Utilizados em Transplantes**. Porto Alegre, UFRGS, 1998. Monografia (Estágio Curricular em Farmácia), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1998.

ECKMAN, M.R.; JOHNSON, T.; RIESS, R. Partial deafness after erythromycin. **Transplant**, v. 292, n. 12, p. 649, 1973.

FARMÁCIA MÉDICA. **Macrolídeos e novos macrolídeos**. Disponível em: <<http://www.geocites.yahoo.com.br>>. Acesso em: 24/07/2004.

FARMASA. **Azitromicin**. Disponível em:
<http://www.farmasa.com.br/pages/bulario_espec/azitromin.htm>. Acesso em: 24/10/2004.

FAUSTI, S.A.; FREY, R.H.; RAPPAPORT, B.Z.; ERICKSON, D.A. An investigation of the effect of bumetanide on high frequency (8-20KHz) hearing in humans. **The J of Audit Res**, v. 19, 1979.

FENIMAN, M.R. Remédio: droga ou salvação? **Opinião**. Disponível em:
<www.usp.br/jorusp/arquivos2001/jusp565/caderno/txopiniao.html>. Acesso em 10/07/2004.

FERREIRA, C.T.; KIELING, C.O.; VIEIRA, S.M.; MELLO, E.D.; CERSKI, T.; ZANOTELLI, M.L.; CANTISANI, G.P.; SILVEIRA, T.R. Transplante Hepático em Crianças e Adolescentes: relato dos primeiros 22 casos no HCPA. In: **Rev AMRIGS**, Porto Alegre, v. 42, n. 3, p. 125-31, jul./ago./set. 1998.

FISENKO, V.P. Effects of aminoglycoside antibiotics on various structures of the acoustic analyzer. **Eksp Klin Farmakol**, v. 66, n. 2, p. 42-5, Mar/Apr 2003.

FRAZZA, M.M.; CAOVILO, H.H.; MUÑOZ, M.S.L.; SILVA, M.L.G.; GANANÇA, M.M. Audiometria tonal e vocal. In: MUNHOZ, M.S.L.; CAOVILO, H.H.; SILVA, M.L.G.; GANANÇA, M.M. **Audiologia Clínica**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 49-72.

FROTA, S. & SAMPAIO, F. Logoaudiometria. In: FROTA, S. **Fundamentos em Fonoaudiologia – Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

GINSBERG, I.A. & WHITE, T.P. Considerações otológicas em audiolgia. In: KATZ, J. **Tratado de Audiologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1989.

GOMES, F.A. Avaliação da Prevalência de Colonização por Staphylococcus Aureus resistente à Oxacilina (Orsa) em Pacientes em Programa de Diálise e Transplante Renal e Potencial Risco de Desenvolvimento de Resistência à Vancomicina. XII Congresso de Iniciação Científica da UNIFESP/EPM. **Anais**, 2004.

GOMES, M.V.S.G. & PEDALINI, M.E.B. Testes audiológicos para a identificação de perdas cocleares e retrococleares. In: LOPES FILHO, O. (Org.). **Tratado de Fonoaudiologia**. 2. ed. São Paulo: Tecmedd, 2005.

GÖRÜR, K.; KANDEMİR, O.; UNAL, M.; OZCAN, C. The effect of recombinant interferon alpha treatment on hearing thresholds in patients with chronic viral hepatitis B. **Auris Nasus Larynx**, v. 30, n. 1, p. 41-4, Feb 2003.

GUEDES, N.; NASSAR B.; RIZZO L. A ototoxicidade dos agentes químicos e sua influência na audição do trabalhador. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**, v. 54, n. 1. p. 21-4, jan. / mar. 1988.

GUYTON, A.C. & HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HARTNICK, C.J.; COHEN, A.F.; SMITH, R.V. Reversible sensorineural hearing loss after renal transplant immunosuppression with OKT3 (muromonab-CD3). **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 106, n. 8, p. 640-2, Aug 1997.

HARTNICK, C.J.; SMITH, R.V.; TELLIS, V.; GREENSTEIN, S.; RUBEN, R.J. Reversible sensorineural hearing loss following administration of muromonab-CD3 (OKT3) for cadaveric renal transplant immunosuppression. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 109, n. 1, p. 45-7, Jan 2000.

HELDERMAN, J.H. General considerations of immunosuppressive therapies – efficacy versus toxicity. **Transplant Proceed**, v. 33, suppl. 3A, p. 2S-3S, 2001.

HENRY, M.L. Cyclosporine and tacrolimus (FK 506): A comparison of efficacy and safety profiles. **Clin Transplantation**, v. 13, p. 209-20, 1999.

HIGASHIYAMA, K.; TAKEUCHI, S.; AZUMA, H.; SAWADA, S.; YAMAKAWA, K.; KAKIGI, A.; TAKEDA, T. Bumetanida-induced enlargement of the intercellular space in the stria vascularis critically depends on Na⁺ transport. **Hearing Res**, v. 186, n. 1-2, p. 1-9, Dec 2003.

HODGSON, W.R. O Aconselhamento e Orientação da Prótese Auditiva. In: KATZ, J. **Tratado de Audiologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1989.

HOPMAN, E.B.; FENIMAN, M.R.; SCOTON, M.A. Correlação entre o perfil audiológico e o tipo de medicamento em indivíduos pós-ototoxicidade. **JBF**, Curitiba. v. 3, n. 12, p. 218-22, jul./set. 2002.

HUNGRIA, H. **Otorrinolaringologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

HUSSAIN, S.S.; HEARD, C.M.; BEMBRIDGE, J.L. Hearing loss following spinal anaesthesia with bupivacaine. **Clin Otolaryngol**, v. 21, n. 5, p. 449-54, Oct 1996.

JAIN, A.B.; VENKATARAMANAN, R.; EGHESAD, B.; MARCOS, A.; RAGNI, M.; SHAPIRO, R.; RAFAIL, A.B.; FUNG, J.J. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. **Liver Transplant**, v. 9, n. 9, p. 954-60, Sep 2003.

JERGER, J. & JERGER, S. **Alterações Auditivas**. Um Manual para Avaliação Clínica. Rio de Janeiro: Atheneu, 1989.

KARMODY, C.S. & WEINSTEIN, L. Reversible sensorineural hearing loss with intravenous erythromycin lactobionate. **Ann Otol**, v. 86, p. 9-11, 1977.

KATZ, J. **Tratado de Audiologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1989.

KOFF, R.S.; OLIAI, A.; SPARKS, R.W. Sensori-neural hearing loss in alcoholic cirrhosis. **Digestion**, v. 8, p. 248-53, 1973.

KUBO, T.; ANNIKO, M.; STENQVIST, M.; HSU, W. Interleukin-2 affects cochlear function gradually but reversibly. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 60, n. 5, p. 272-7, Sep/Oct 1998.

LACERDA, A.P. **Audiologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1976.

LASMAR, E.P. & LASMAR, M.F. Perspectivas atuais e futuras em transplantes de órgão. **Prática Hospitalar**, ano V, n. 29, set./out. 2003.

LIU, J.; MARCUS, D.C.; KOBAYASHI, T. Inhibitory effect of erythromycin on ion transport by stria vascularis and vestibular dark cells. **Acta Otolaryngol**, v. 116, p. 572-5, 1996.

LÔBO, R. & COSTA, E.A. Da classificação das perdas auditivas induzidas pelo ruído. In: NUDELMANN, A.A. (org.) et al. **PAIR – Perda Auditiva Induzida pelo Ruído**. Porto Alegre: Bagagem Comunicação, 1997.

LOINAZ, C.; MARIN, L.M.; GONZÁLEZ-PINTO, I.; GÓMEZ, R.; JIMÉNEZ, C.; MORENO, E. A single-centre experience with cyclosporine microemulsion versus tacrolimus in 100 randomized liver transplant recipients: midterm efficacy and safety. **Transplant Proceed**, v. 33, p. 3439-41, 2001.

LOPES FILHO, O. Imitância acústica: aplicações clínicas. In: LOPES FILHO, O. **Tratado de Fonoaudiologia**, 2. ed. São Paulo: Tecmedd, 2005.

LORNOY, W. & STEYAERT, J. Ototoxicity of erythromycin lactobionate. **Acta Clin Belg**, v. 34, p. 111, 1979.

MANUAL DE ANTIBIÓTICOS. Disponível em:
<www.tudoresidenciamedica.hpg2.ig.com.br/manualantibioticos> Acesso em: 20/11/04.

MANZARBEITIA, C. Liver Transplantation. **Emed J**, v. 3, n. 6, Jun 2002.

MATZ, G.J. Clinical perspective on ototoxic drugs. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. Suppl 148, p. 39-41, June 1990.

MATZ, G.J.; RYBAK, L.; ROLAND, P.S.; HANNLEY, M.; FRIEDMAN, R.; MANOLIDIS, S.; STEWART, M.G.; WEBER, P.; OWENS, F. Ototoxicity of ototopical antibiotic drops in humans. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 130, suppl 3, p. S79-82, Mar 2004.

MAYER, A.D.; DMITREWSKI, J.; SQUIFFLET, J-P.; BESSE, T.; GRABENSEE, B.; KLEIN, B.; EIGLER, F.W.; HEEMANN, U.; PICHLMAYR, R.; BEHREND, M.; VANRENTERGHEM, Y.; DONCK, J.; VAN HOOFF, J.; CHRISTIAANS, M.; MORALES, J.M.; ANDRESS, A.; JOHNSON, R.W.G.; SHORT, C.; BUCHHOLZ, B.; REHMERT, N.; LAND, W.; SCHLEIBNER, S.; FORSYTHE, J.L.R.; TALBOT, D.; NEUMAYER, H-H.; HAUSER, I.; ERICZON, B-G.; BRATTSTRÖM, C.; CLAESSON, K.; MÜHLBACHER, F.; POHANKA, E. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. **Transplant**, v. 64, n. 3, p. 436-43, Aug 15, 1997.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Disponível em:
<<http://boasaude.uol.com.br/genericos>> Acesso em: 20/11/04

MELLO, A.P. & WAISMANN, W. Exposição Ocupacional ao Ruído e Químicos Industriais e seus Efeitos no Sistema Auditivo: Revisão da Literatura. **Arquivos de Otorrinolaringologia**, v. 8, n. 3, [jul./ago./set. 2004](#).

MENDES, R.C.C.G.; MOCELLIN, M.; GAVAZONI, F.B.; TREVIZAN, G.L.; BLOCK, F.; WIEMES, G.R.M. A acuidade auditiva na insuficiência renal crônica. **Rev. Bras. de Otorrinolaringol.**, v. 66, n. 6, p. 638-42, nov./dez. 2000.

MIN, D.I.; KU, Y.M.; RAYHILL, S.; CORWIN, C.; WU, Y.M.; HUNSICKER, L.G. Sudden hearing loss associated with tacrolimus in a kidney-pancreas allograft recipient. **Pharmacotherapy**, v. 19, n. 7, p. 891-3, Jul 1999.

MINTZ, U.; AMIR, J.; PINKHAS, J.; DE VRIES, A. Transient perceptive deafness due to erythromycin lactobionate. **JAMA**, v. 225, n. 9, p. 1222-3, Aug 27, 1973.

MITRE, E.I. Ototoxicidade. In: _____. **Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia**. São José dos Campos: Pulso, 2003. Cap. XIII.

MORAL, A, NAVASA, M.; RIMOLA, A.; GARCÍA-VALDECASAS, J.C.; GRANDE, L.; VISA, J.; RODÉS, J. Erythromycin ototoxicity in liver transplant patients. **Transplant Int**, v. 7, n. 1, p. 62-4, 1994.

MUNHOZ, M.S.L.; SILVA, M.L.G.; CAOVILO, H.H.; GANANÇA, M.M.; FRAZZA, M.M. Neuroanatomofisiologia da audição. In: MUNHOZ, M.S.L.; CAOVILO, H.H.; SILVA, M.L.G.; GANANÇA, M.M. **Audiologia Clínica**. São Paulo: Atheneu, 2000. v.2.

NISHIDA, T.; NISHIHARA, L.; HANADA, R.; TSUKAHARA, E.; OKADA, T.; GOMYO, I. Two cases of hearing disorder following general anesthesia. **Massui**, v. 48, n. 5, p. 518-22, May 1999.

NITA, M.L. **Ototoxicidade**. Disponível em:
<http://forl.locaweb.com.br/seminarios1.php?ID_SEM=59&ano=2000>.
Acesso em: 10/07/2003.

OLIVEIRA, J.A.A. Ototoxicoses: Prevenção e Orientação. In: CALDAS & SIH. **Otologia e audiologia em pediatria**. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.

_____. Fisiologia da Audição Cóclea Ativa. In: FIGUEIREDO, M.S. (Org.). **Emissões Otoacústicas e Bera**. São José dos Campos: Pulso; 2003. Cap. I.

_____. Informação Oral. In: III Simpósio Internacional de Infectologia em Otorrinopediatria da IAPO. **Anais**. São Paulo, mar. 2003a.

OLIVEIRA, J.A.A.; CANEDO, M.D.; ROSSATO, M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**, v. 68, n. 1, p. 7-13, jan./fev. 2002.

PACHECO, J. (Org.) Drogas ototóxicas. Disponível em: <www.surdo.org.br>. Acesso em: 17/02/2004.

PAU, H.; SELVADURAI, D.; MURTY, G.E. Reversible sensorineural hearing loss after non-otological surgery under general anaesthetic. **Postgrad Med J**, v. 76, n. 895, p. 304-6, May 2000.

PESTANA, J.O.M. **Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal**. Disponível em: <www.medonline.com.br/po-1.htm> Acesso em: 17/02/2004.

PIRISI, M. & TONIUTTO, P. Periodic clinical monitoring after liver transplantation. **Recenti Prog Med**, v. 92, n. 5, p. 355-61, May 2001.

PORTMANN, M. & PORTMANN, C. **Tratado de Audiometria Clínica**. 6. ed. São Paulo: Rocca, 1993.

RAIA, S.M.A. **Transplante de fígado com doador vivo**. Disponível em: <www.abcdasaude.com.br>. Acesso em: 21/06/03.

REDONDO, M.C. & LOPES FILHO, O. Testes básicos de avaliação auditiva. In: LOPES FILHO, O. (Org.). **Tratado de Fonoaudiologia**, 2. ed. São Paulo: Tecmedd, 2005.

RESS, B.D. & GROSS, E.M. Irreversible sensorineural hearing loss as a result of azithromycin ototoxicity. A case report. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 109, n. 4, p. 435-7, Apr 2000.

RIBEIRO, M.L. **Claritromicina**. Disponível em: <<http://www.helicobacter.com.br/claritromicina.htm>>. Acesso em: 10/07/2003.

ROLLES, K.; DAVIDSON, B.R.; BURROUGHS, A.K. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsified cyclosporin. **Transplant**, v. 68, n. 8, p. 1195-8, Oct 27, 1999.

ROSSI, A.G. Imitanciometria. In: FROTA, S. **Fundamentos em Fonoaudiologia – Audiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 77-85.

RUSSO, I.C.P. & SANTOS, T.M. **A Prática da Audiologia Clínica**. 4. ed. São Paulo: Cortez, 1993.

SACRISTÁN, J.A.; SOTO, J.A.; COS, M.A. Erythromycin-induced hypoacusis: 11 new cases and literature review. **Ann Pharmacoc**, v. 27, n. 7-8, p. 950-5, Jul/Aug 1993.

SANTOS, A.F.; BITTAR, A.E.; KEITEL, E.; GARCIA, V.D. Medicação Imunossupressora em Pacientes Transplantados: Paraefeitos e Interações Medicamentosas. In: **Rev. Méd. da Santa Casa**. Porto Alegre, v. 8, n. 15, p. 1570-4, 1996.

SANTOS, C.A.; WIEDERKEHR BAÚ, A-R.; D'AVILA, D.O.; HAUSEN DE SOUZA, E.O.; MOUSSALLE, S.; GALVAN GOMES, N.H. Audiometric Changes in Patients Undergoing Hemodialysis and Renal Transplantation. **Transplant Proceed**, n. 31, p. 3011-2, 1999.

SANTOS, U.P. (Org.). **Ruído: Riscos e Prevenção**. São Paulo: Hucitec, 1994.

SCOTT, L.J.; McKEAGE, K.; KEAM, S.J., PLOSKER GL. Tacrolimus – A further update of its use in the management of organ transplantation. **Drugs**, v. 63, p. 1247-97, Dec 2003.

SCHWEITZER, V.G. & OLSON, N.R. Ototoxic effect of erythromycin therapy. **Arch Otolaryngol**, v. 110, p. 258-60, Apr 1984.

SEBÁSTIAN, G. **Audiologia Prática**. Rio de Janeiro: Enelivros, 1986.

SEÇKIN, U.; ÖZORAN, K.; IKINCIÖGULLARI, A.; BORMAN, P.; BOSTAN, E.E. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**, v. 19, n. 5, p. 203-4, 2000.

SHAPIRO, R.; FUNG, J.J.; JAIN, A.B.; PARKS, P.; TODO, S.; STARZL, T.E. The Side Effects of FK506 in Humans. **Transplant Proceed**, v. 22, n. 1, p. 35-6, Feb 1990.

SOUSA, M.C.F. & WIESESELBERG, M.B. Aconselhamento em Audiologia. In: LOPES FILHO, O. **Tratado de Fonoaudiologia**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2005.

TADA, H.; SATOH, S.; IINUMA, M.; SHIMODA, N.; MURAKAMI, M.; HAYASE, Y.; KATO, T.; SUZUKI, T. Chronopharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: occurrence of acute rejection. **J Clin Pharmacol**, v. 43, p. 859-65, 2003.

TANGE, R.A.; DRESCHLER, W.A.; CLAESSEN, F.A.; PERENBOOM, R.M. Ototoxic reactions of quinine in healthy persons and patients with plasmodium falciparum infection. **Auris Nasus Larynx**, v. 24, n. 2, p. 131-6, Apr 1997.

THE U.S. MULTICENTER FK 506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus FK 506 and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. **The N Engl J Med**, v. 331, n. 17, p. 1110-5, Oct 1994.

THE USC TRANSPLANT LIVER. Liver Transplant Tour. In: **A Patient's Guide to Liver Transplant Surgery**. Disponível em: [<www.surgery.usc.edu/divisions/hep/>](http://www.surgery.usc.edu/divisions/hep/). Acesso em 25/7/2004.

TORAL MARTINÓN, R.; MORA MAGAÑA, I.; GOLDGRUB LISTOPAD, S.; COLLADO CORONA, M.A.; CANO, A. Emisiones otoacústicas y audiometría tonal en niños en tratamiento con citoplastino. **An Otorrinolaringol Mex.**, v. 44, n. 22, p. 69-72, mar./mayo 1999.

VASQUEZ, E.M.; MADDUX, M.S.; SÁNCHEZ, J.; POLLAK, R.; Clinically significant hearing loss in renal allograft recipients treated with intravenous erythromycin. **Arch Intern Med**, v. 153, p. 879, Apr 12, 1993.

WEINSTEIN, B.E. Presbiacusia. In: KATZ, J. **Tratado de Audiologia Clínica**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1999. Cap. 27

WILBER, L.A. Audiometria tonal liminar: via aérea e via óssea. In: MUSIEK, F.E. & RINTELMANN, W.F. **Perspectivas atuais em avaliação auditiva**. São Paulo: Manole, 2001. p. 1-20.

YANTIS, P.A. Testes de condução aérea do tom puro. In: KATZ, J. **Tratado de Audiologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1989.

YASSIN, A.; BADRY, A.; FATT-HI, A. The relationship between electrolyte balance and cochlear disturbances in cases of renal failure. **J Laringol Otol**, v. 84, n. 4, p. 429-35, 1970.

YONEZAKI, C. & HIDAKA, M.U. Inserção da Fonoaudiologia na saúde do trabalhador. In: LOPES FILHO, O. (Org.). **Tratado de Fonoaudiologia**, 2. ed. São Paulo: Tecmedd, 2005.

YUEH, B.; SHAPIRO, N.; MACLEAN, C.H.; SHEKELLE, P.G. Screening and management of adult hearing loss in primary care: scientific review. **JAMA**, v. 15, n. 289, p. 1976-85, Abr. 2003.

Anexos

Anexo A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Anexo B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE PORTO ALEGRE AMBULATÓRIO DE
OTORRINOLARINGOLOGIA

Dissertação de Mestrado
Curso de Pós-Graduação em DCH - UFSM
Área de concentração: Audiologia Clínica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de solicitar a sua colaboração para a realização de uma pesquisa científica na área da audiologia clínica. A pesquisa será realizada pela fonoaudióloga Maria Elena Fortes Machado Corrêa CRFA 3830, com supervisão e orientação do professor Dr. Pedro Cóser de Santa Maria (UFSM) e do Dr. Augusto Marroni de Porto Alegre (GTH – ISCMPA). Para isso vamos dar a você algumas informações para que possa decidir.

Tem se notado em alguns pacientes, após o transplante de fígado, uma dificuldade para ouvir. Para tentarmos descobrir o porquê que isso vem acontecendo é preciso que seja feito um teste de audição antes do transplante, logo após o transplante, e depois, no primeiro, terceiro, sexto mês, no primeiro ano e em outros períodos em que a equipe achar necessário.

Desta forma, uma diminuição da audição encontrada no seu início é de melhor tratamento e orientação do que aquelas encontradas muito tarde.

Concordando em participar o senhor (a) não terá que pagar nenhum dinheiro pelos exames. Todos eles serão realizados de acordo com as normas do Sistema Único de Saúde (SUS).

O teste de audição não causa nenhum desconforto nem qualquer tipo de risco. Os resultados encontrados, assim como toda e qualquer informação que conste na sua entrevista não serão divulgados com a sua identificação.

Se o senhor (a) tiver alguma dúvida ou precisar de algum esclarecimento para resolver sobre participar estaremos à disposição. Concordando em participar também poderá mudar de idéia a qualquer momento e ainda assim continuará sendo atendido nesta instituição sem nenhum prejuízo no seu tratamento.

Eu, _____, abaixo assinado, confirmo que recebi as informações sobre os riscos e benefícios deste estudo. Confirmo que recebi a informação de que posso retirar meu consentimento a qualquer momento da pesquisa e que mesmo que não participe serei atendido e tratado da mesma maneira.

Assinatura do paciente: _____ Nome e assinatura do
pesquisador: _____

Data: ____/____/____

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde em ____/____/____.

Anexo C

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE PORTO ALEGRE AMBULATÓRIO DE
OTORRINOLARINGOLOGIA

Dissertação de Mestrado
Curso de Pós-Graduação em DCH - UFSM
Área de concentração: Audiologia Clínica.

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

1 ANAMNESE AUDIOLÓGICA

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____ D.N. _____
IDADE: _____ SEXO: M () F () PROFISSÃO: _____
ENDEREÇO: _____
TELEFONES P/ CONTATO: _____
EXAMINADORA: _____ DATA: _____

QUEIXAS AUDITIVAS:

Hipoacusia: S () N () OD () OE () AO ()
Há quanto tempo: _____ Progressiva: S () N ()
Trata () Não Trata () Já Tratou () Como: _____

Dificuldade em ouvir as pessoas em uma conversação:

S () N () Somente no ruído ()
Zumbido: S () N () OD () OE () AO () Na Cabeça ()

Há quanto tempo: _____ Progressivo: S () N ()
Trata () Não Trata () Já Tratou () Como: _____

Vertigens: S () N () Há quanto tempo: _____ Progressiva: S () N ()
Trata () Não Trata () Já Tratou () Como: _____

Tonturas: S () N () Há quanto tempo: _____ Progressiva: S () N ()
Trata () Não Trata () Já Tratou () Como: _____

Náuseas/Enjôos: S () N () Otites: S () N () OD () OE () AO ()
Há quanto tempo? _____ Trata () Não Trata () Já Tratou ()
Medicamentos: _____

Cirurgia Otológica: S () N () OD () OE () AO ()
Qual: _____ Quando? _____
Atividade em ambiente ruidoso: S () N () Há quanto tempo? _____
Tipo de atividade: _____

Tempo de exposição ao ruído: 4 horas () 6 horas () 8 horas () 12 ou mais horas ()
Intensidade do ruído: até 85dB () de 85 a 110dB () mais de 110dB ()

Uso de EPI: S () N () Toda jornada () Parte da jornada
Tempo integral () Tempo parcial ()

Trauma Acústico: S () N () OD () OE () AO () Há quanto tempo? _____
Fator desencadeante: Explosão () Tiro () Outros ()
História familiar de hipoacusia: S () N () Materna () Paterna () Quem? _____

História familiar de diabetes: S () N () Materna () Paterna () Quem? _____

Outras Doenças:

Reumáticas:

S () N () Há quanto tempo? _____ Qual: _____
Trata () Não Trata () Já Tratou () Como: _____

Endócrinas (problemas de tireóide):

S () N () Há quanto tempo? _____
Trata () Não Trata () Já Tratou () Como: _____
Caxumba () Catapora () Sarampo () Rubéola () HAS () Outras () _____
Fumo S () Quantos cigarros por dia? _____ N ()
Álcool S () Quanto por dia? _____ N ()
Diurético (furosemida) S () N () Dose: _____ Tempo de uso _____

INTERNAÇÕES PRÉVIAS:

Motivo _____
Tratamentos utilizados? _____
Transfusões de sangue: S () N () Quantas? _____

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA:

Doença de base: _____ Tempo de Diagnóstico: _____
Tempo na lista de espera: _____
Tratamento quando estava na lista de espera: _____
Data do TxH: _____ Tratamento atual: _____
Re-TxH? _____ Medicamentos: _____

2 AVALIAÇÃO AUDITIVA

ANTES DO TxH

INSPEÇÃO VISUAL DO M. A. E

OD: _____ OE: _____

A. T. L.

		250	500	1K	2K	3K	4K	6K	8K	Hz
OD	VA									dB
	VO									dB
OE	VA									dB
	VO									dB

LRf (SRT): OD __ dB OE __ dB

Monossílabos:

IPRF: OD _____ % a _____ dB

OE _____ % a _____ dB

Dissílabos:

IPRF: OD _____ % a _____ dB

OE _____ % a _____ dB

DEPOIS DO TxH

INSPEÇÃO VISUAL DO M. A. E

OD: _____ OE: _____

A. T. L.

		250	500	1K	2K	3K	4K	6K	8K	Hz
OD	VA									dB
	VO									dB
OE	VA									dB
	VO									dB

LRf (SRT): OD __ dB OE __ dB

Monossílabos:

IPRF: OD _____ % a _____ dB

OE _____ % a _____ dB

Dissílabos:

IPRF: OD _____ % a _____ dB

OE _____ % a _____ dB

Fgª Maria Elena Fortes M. Corrêa

Anexo D

EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS DE AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA



Figura 1 – Audiômetro AD-229

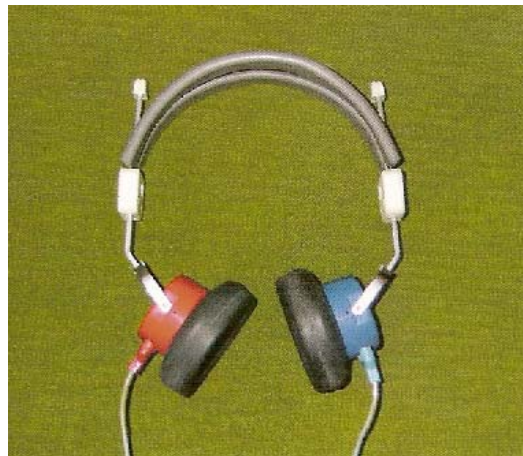


Figura 2 – Fone TDH-39



Figura 3 – Vibrador ósseo B71
Observar a colocação adequada na mastóide



Figura 4 – Analisador de orelha média GSI-38