



Análise sequencial como ferramenta na detecção da ototoxicidade da amicacina no tratamento da tuberculose multirresistente

Karla Anacleto de Vasconcelos^{1,a}, Silvana Maria Monte Coelho Frota^{2,b}, Antonio Ruffino-Netto^{3,c}, Afrânio Lineu Kritski^{4,d}

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Faculdade de Fonoaudiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
 4. Disciplina de Tisiologia e Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6462-6390>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3439-9681>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9770-4896>
d. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>

Recebido: 31 outubro 2016.
Aprovado: 18 junho 2017.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pesquisa Germano Gerhardt, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em nível mundial, a tuberculose é a maior causa de morte entre as doenças infectocontagiosas e está associada aos aglomerados populacionais, às más condições de moradia e de alimentação, ao abuso de álcool, de tabaco e a outras comorbidades, como a infecção por HIV e diabetes mellitus, que contribuem para a disseminação da doença.⁽¹⁻³⁾

O aumento do registro de casos de tuberculose multirresistente (TBMR) é considerado pela Organização Mundial da Saúde uma ameaça mundial ao controle da doença. Em 2014, a estimativa da prevalência da TBMR mundial era de 3,3% para casos novos e de 20% para casos previamente tratados de tuberculose.⁽²⁾ No Brasil, a taxa de incidência entre os estados brasileiros varia de 11,0 a 68,4/100 mil habitantes, nos estados de Goiás e Amazonas, respectivamente. O estado do Rio de Janeiro apresenta uma incidência de 60,9/100 mil habitantes e é o estado que registra a maior taxa de mortalidade do país (5,0 óbitos/100 mil habitantes). Em 2013, no Brasil, foi implantado o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose e, a partir de então, é possível classificar e monitorar os casos de tuberculose resistente. A complexidade no manejo clínico da TBMR é justificada pelo elevado número de abandono de tratamento.⁽³⁾

RESUMO

Objetivo: Verificar a detecção precoce de ototoxicidade causada pelo uso de amicacina numa população tratada para tuberculose multirresistente (TBMR) por meio da realização de três testes distintos: audiometria tonal liminar (ATL), audiometria de altas frequências (AAF) e pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). **Métodos:** Estudo longitudinal de coorte prospectiva incluindo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 69 anos, com diagnóstico de TBMR pulmonar e que necessitam utilizar amicacina por seis meses em seu esquema medicamentoso antituberculose pela primeira vez. A avaliação auditiva foi realizada antes do início do tratamento e depois de dois e seis meses do início do tratamento. A análise dos resultados foi realizada por meio de análise estatística sequencial. **Resultados:** Foram incluídos 61 pacientes, mas a população final foi constituída de 10 pacientes (7 homens e 3 mulheres), em razão da análise sequencial. Ao se comparar os valores das respostas dos testes com aqueles encontrados na avaliação basal, foram verificadas mudanças nos limiares auditivos compatíveis com ototoxicidade após dois meses de tratamento através da AAF e após seis meses de tratamento através da ATL. Entretanto, essas mudanças não foram verificadas através da pesquisa de EOAPD. **Conclusões:** Ao se considerar o método estatístico utilizado nessa população, é possível concluir que mudanças nos limiares auditivos foram associadas ao uso da amicacina no período de seis meses por meio de AAF e ATL e que a pesquisa de EOAPD não se mostrou eficiente na identificação dessas mudanças.

Descritores: Tuberculose; Perda auditiva; Aminoglicosídeos/toxicidade.

O desaparecimento dos sintomas no início do tratamento contribui para o abandono e o aparecimento de cepas resistentes aos diferentes medicamentos.^(4,5) Com o aumento dos casos de TBMR, torna-se necessária a adoção de regimes terapêuticos de segunda linha, com o uso de aminoglicosídeos.⁽⁵⁾

Os aminoglicosídeos são custo-efetivos e amplamente utilizados em pacientes com TBMR atendidos em países de baixa e média renda.^(6,7) Esses medicamentos apresentam ototoxicidade como um importante efeito adverso,⁽⁸⁾ exercendo sua toxicidade predominantemente em uma das porções do ouvido interno: nas células ciliadas na cóclea e no labirinto.^(9,10) Dados sobre a incidência desse evento em humanos permanecem controversos.^(10,11) A incidência varia de 7% a 90%^(8,11-22) e, de acordo com Brumett et al.,⁽⁹⁾ a discrepância entre a evidência clínica e os achados laboratoriais da ototoxicidade decorre de duas questões primordiais. A primeira é o fato de que os aminoglicosídeos afetam inicialmente as frequências mais altas (acima de 8 kHz), fora da faixa de discriminação da fala humana. A segunda questão está relacionada aos diferentes modelos de estudos e de critérios estabelecidos para ototoxicidade.

Monitorar adequadamente o paciente em uso de aminoglicosídeos é essencial para detectar danos auditivos

Endereço para correspondência:

Karla Anacleto de Vasconcelos. Rua Botucatu, 460, Bloco 4, apto. 305, Grajaú, CEP 20541-340, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 99888-1422. E-mail: karla.fono@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

que comprometam a faixa de frequência responsável pelo entendimento da fala e, com isso, evitar alterações psicossociais que estão associadas à dificuldade na comunicação. A escolha do teste para a avaliação auditiva adequada é essencial,^(10,12,13,15,17,18,20) assim como o método de análise dos dados.

O objetivo do presente estudo foi verificar a detecção precoce da ototoxicidade da amicacina em pacientes tratados para TBMR por meio da realização de três testes distintos: a audiometria tonal liminar (ATL), a audiometria de altas frequências (AAF) e a pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD).

MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal de coorte prospectiva. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 69 anos, com diagnóstico de TBMR pulmonar, tratados no Centro de Referência Professor Hélio Fraga, localizado na cidade do Rio de Janeiro, e que necessitaram utilizar amicacina em seu esquema medicamentoso antituberculoso pela primeira vez.

Foram excluídos aqueles que apresentaram história de exposição a níveis elevados de pressão sonora durante a pesquisa, que faziam uso de outros medicamentos ototóxicos, ou que apresentassem, a qualquer momento, resultados compatíveis com o comprometimento do ouvido médio ou externo. Para a avaliação desse comprometimento, foram realizadas inspeção do meato acústico externo (meatoscopia) e imitanciometria. Esses testes não tiveram seus dados incluídos na análise do presente estudo. Foram incluídos os pacientes que apresentaram curva timpanométrica normal, do tipo "A" exclusivamente e que responderam a uma entrevista inicial após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta dos dados ocorreu no período entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016.

A avaliação auditiva foi composta pelos seguintes procedimentos: pesquisa da EOAPD, ATL e AAF. Os testes foram realizados antes do início do tratamento antituberculoso (M_0), após dois meses de tratamento (M_2) — fase de redução da dose semanal do medicamento — e após seis meses — período final do uso do aminoglicosídeo (M_6). A primeira avaliação serviu como referência para as demais.

Testes auditivos

Todos os testes foram realizados em cabina acústica calibrada de acordo com o Conselho Federal de Fonoaudiologia, norma ISO 8253-1.

ATL e AAF

Os testes foram realizados de acordo com o descrito por Katz.⁽¹⁰⁾ Na ATL foram pesquisadas respostas de via aérea nas frequências de 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz e 8 kHz. Medidas de via óssea foram verificadas nas frequências de 0,5 kHz a 4 kHz. Limiares de reconhecimento da fala foram

pesquisados em todas as avaliações com o objetivo de confirmar os limiares nas frequências da fala. Na AAF foram pesquisadas as respostas nas frequências de 9 kHz, 10 kHz, 11,2 kHz, 12,5 kHz, 14 kHz e 16 kHz. A ototoxicidade foi definida (em limiares de via aérea) quando do aumento de 20 dB em uma única frequência ou do aumento de 10 dB em duas ou mais frequências vizinhas para os resultados da ATL, assim como o aumento de 10 dB em uma ou mais frequências entre 9 kHz e 14 kHz.^(23,24)

Os equipamentos utilizados foram um audiômetro Madsen Itera II A (GN Otometrics A/S, Taastrup, Dinamarca) e fones de ouvido TDH-39 (Telephonics Corporation, Farmingdale, NY, EUA). Os resultados foram expressos em dB NA (nível de audição).

Pesquisa de EOAPD

Na pesquisa das EOAPD, foi apresentado um estímulo simultâneo de dois tons puros (f_1/f_2). Essas frequências estiveram expressas pela razão de 1,22 ($f_1/f_2 = 1,22$). Foi utilizado o registro de resposta equivalente a $2f_1/f_2$. As relações de intensidade utilizadas foram 65 dB/55 dB (nível de pressão sonora, NPS).^(25,26) As frequências avaliadas foram 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz e 6 kHz.^(5,11) Foram considerados presentes os registros de respostas com valores maiores ou iguais a 6 dB acima do nível de ruído em cada frequência. O nível máximo de ruído permitido para a análise das respostas foi de 6 dB NPS.^(25,26) O teste foi realizado dentro da cabina acústica para garantir ao máximo a redução dos níveis de ruído registrados.

O critério utilizado para verificar danos cocleares por meio da pesquisa de EOAPD foi o mesmo descrito por Reavis et al.,⁽²⁴⁾ pelo qual reduções a partir de 4 dB na amplitude das respostas em duas ou mais frequências vizinhas, tendo como base os resultados obtidos em M_0 , são consideradas como efeito do medicamento ototóxico.

O equipamento utilizado foi o módulo ILO 292 USB II (Otodynamics Ltd., Hatfield, Reino Unido) acoplado a um microcomputador portátil (Hewlett-Packard Brasil, Barueri, Brasil) com sonda A (adulto).

Análise estatística

A análise dos resultados foi realizada por meio de análise estatística sequencial. Esse método atende a necessidades do rigor metodológico que garante a reprodutibilidade, a validade e a confiabilidade, permitindo economia de tempo e de insumos. Isso se deve ao fato de que o tamanho da amostra necessária para a decisão é uma variável aleatória, ao contrário de testes estatísticos usuais na área da saúde. As decisões são tomadas imediatamente após cada informação ser obtida no desenrolar o estudo, ou seja, rejeita-se ou não a hipótese H_0 ou continua-se o experimento com um maior número de medidas. O experimento termina com aceitação ou rejeição da H_0 , reduzindo, dessa forma, o número de observações necessárias. Para a determinação das regiões de decisão, foram estabelecidas as seguintes hipóteses: H_0 , não há perda

auditiva; H_1 , há perda auditiva. Fixando os erros α em 5% e os β em 10% e supondo $p_0 = 1\%$ ⁽²⁷⁾ e p_1 (a probabilidade de pessoas expostas ao aminoglicosídeo desenvolverem perda auditiva)⁽²⁸⁾ e variando de acordo com a referência estabelecida para cada teste, temos: para ATL, $p_1 = 18\%$ ⁽¹²⁾; b) para AAF, $p_1 = 67\%$ ⁽¹³⁾; e c) para a pesquisa EOAPD, $p_1 = 78\%$ ⁽²⁴⁾. Para cada cálculo foi estabelecido um gráfico com linhas limites específicas de rejeição e aceitação da H_0 , sendo o eixo y referente a "s" e o eixo x referente a "n - s". Com base nesses parâmetros, foram calculadas as linhas de decisão, utilizando as seguintes fórmulas:

$$R = \frac{\log \frac{1 - \beta}{\alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0}} + (n - s) \times \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0}}$$

$$A = \frac{\log \frac{\beta}{1 - \alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0}} + (n - s) \times \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0}}$$

onde, R representa a linha para rejeição e A representa a linha para aceitação da H_0 ^(29,30). Os ouvidos foram avaliados separadamente com o objetivo de verificar prejuízos em cada cóclea isoladamente.

Os valores de referência utilizados em cada teste foram obtidos de estudos nos quais foram avaliados os danos auditivos ocasionados por uso de aminoglicosídeos por meio do mesmo teste e técnica, além dos mesmos critérios de definição de perda auditiva.^(24,27)

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o número 75676/12.

RESULTADOS

De acordo com os critérios estabelecidos, foram incluídos 61 pacientes. A análise final constituiu-se de 10 pacientes em razão de o estudo amostral ter sido alcançado por meio da análise sequencial. Essa população foi composta por 7 homens (70%), com média de idade de 45,4 anos, e por 3 mulheres (30%), com média de idade de 49,0 anos. Todos apresentavam TBMR e utilizaram amicacina por seis meses no esquema medicamentoso.

Sobre o histórico otológico, foram autorreferidas apenas perda auditiva sensorio-neural prévia (em 1, 10%) e tontura (em 1, 10%; Tabela 1).

Não foram verificados casos de doenças associadas (HIV, diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica). Dentre os hábitos e dependências, observou-se que 8 pacientes (80%) relataram dependência ao álcool, 2 (20%) relataram o uso de drogas ilícitas frequentemente, e 7 (70%) relataram dependência

Tabela 1. Caracterização da população de estudo.

	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
Uso prévio de ototóxico				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Zumbido prévio				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Hipoacusia prévia				
Sim	1	14,3	0	0,0
Não	6	85,7	3	100,0
Tontura prévia				
Sim	0	0,0	1	33,3
Não	7	100,0	2	66,7
Prévia exposição a ruído				
Sim	2	28,6	2	66,7
Não	5	71,4	1	33,3
Cirurgia otológica				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
HIV positivo				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Diabetes melitus				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Hipertensão arterial				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Tabagismo				
Sim	5	71,4	2	66,7
Não	2	28,6	1	33,3
Alcoolismo				
Sim	7	100,0	1	33,3
Não	0	0,0	2	66,7
Drogas ilícitas				
Sim	2	28,6	0	0,0
Não	5	71,4	3	100,0
Escolaridade				
Analfabeto	1	14,3	1	33,3
Ensino fundamental	3	42,9	2	66,7
Ensino médio	2	28,6	0	0,0
Ensino superior	1	14,3	0	0,0

ao tabagismo, sendo que 2 desses se declararam ex-fumantes (Tabela 1).

Ao se compararem os valores das respostas dos testes obtidos em M_2 e M_6 com os encontrados em M_0 , foi possível verificar que, na análise auditiva realizada por meio da ATL, nenhum paciente apresentou mudanças de limiares auditivos compatíveis com os critérios de ototoxicidade no M_2 . Entretanto, no M_6 , foram verificadas mudanças compatíveis com ototoxicidade em 20% e em 30% no ouvido direito e esquerdo, respectivamente, na amostra. Com a utilização da AAF no M_2 , foram verificadas mudanças de limiares auditivos em 50%

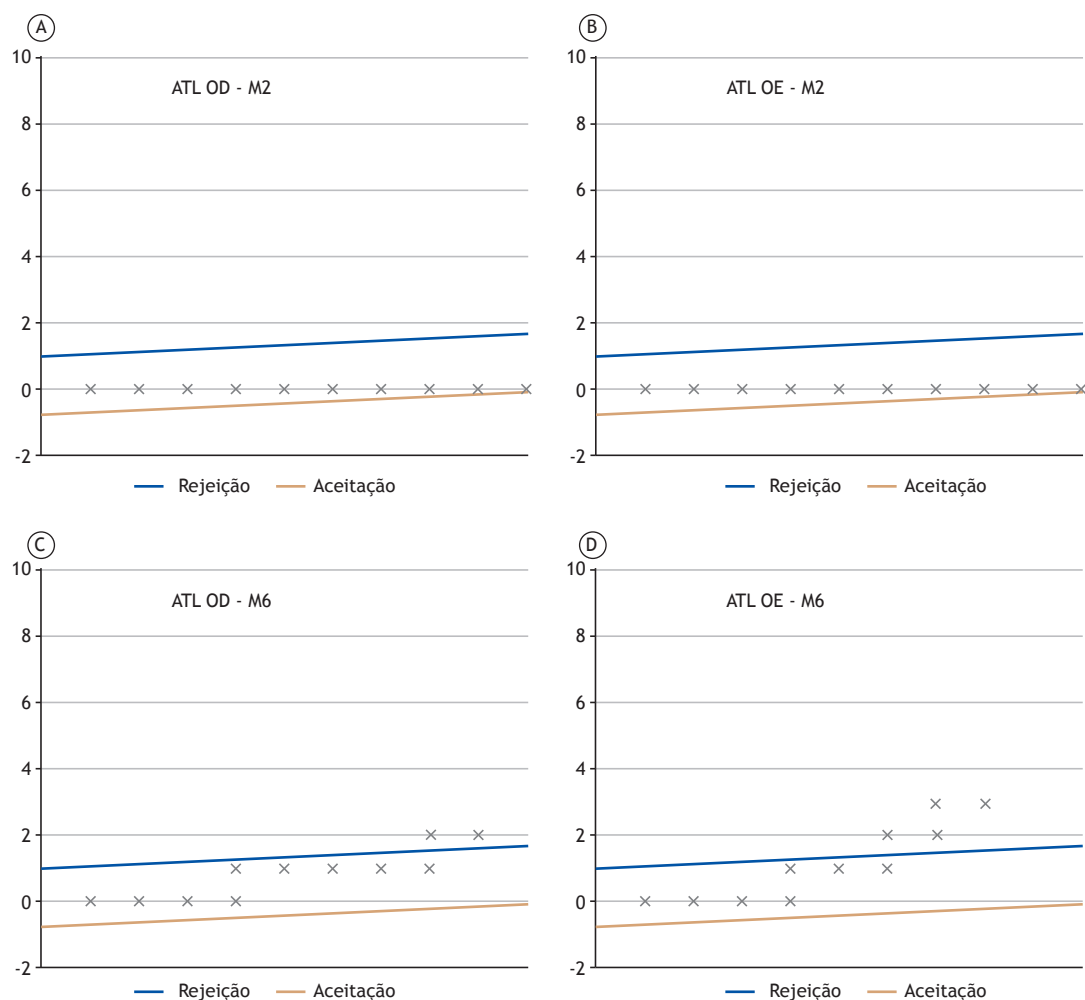


Figura 1. Análise sequencial dos resultados da audiometria tonal liminar (ATL) referentes aos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE) em dois meses (M2) de tratamento (em A e B) e em seis meses (M6) de tratamento (em C e D).

e em 60% dos pacientes, respectivamente, no ouvido direito e esquerdo, enquanto, no M_6 , em 70% dos pacientes no ouvido direito e esquerdo. Na análise das EOAPD, foram encontrados danos apenas no ouvido direito em 20% dos pacientes no M_2 ; porém, nenhum dano foi observado nos pacientes no M_6 .

Os resultados foram analisados comparando-se os resultados em M_0 (primeira avaliação) com os obtidos em M_2 (momento de redução da dose do aminoglicosídeo) e em M_6 (término do uso do aminoglicosídeo). Ao se considerarem os critérios para a verificação de ototoxicidade por meio da ATL, observou-se que, durante o período de acompanhamento da função auditiva, foi possível estabelecer uma associação do uso do aminoglicosídeo com mudanças dos limiares auditivos compatíveis com ototoxicidade no M_6 (Figura 1). Na avaliação auditiva realizada por meio da AAF, verificou-se uma associação das mudanças dos limiares auditivos com o uso do aminoglicosídeo em ambas os ouvidos já no M_2 (Figura 2). Nas avaliações realizadas por meio de EOAPD, houve a aceitação de H_0 já no M_2 , ou seja, o uso do aminoglicosídeo não esteve associado

ao dano auditivo. Durante o período de observação da função auditiva, verificou-se um aumento das EOAPD a partir do M_2 (Figura 3).

DISCUSSÃO

O dano auditivo que decorre do uso do aminoglicosídeo pode ser a perda auditiva permanente ou zumbido secundário à degradação sensorial das células ciliadas da cóclea.^(5,9) Já a tontura ou o desequilíbrio podem ocorrer devido aos danos nas estruturas sensoriais do sistema vestibular. Os danos ocorrem nas células ciliadas da cóclea por estresse oxidativo, que é iniciado em sua esfera basal.⁽²⁸⁾

Os aminoglicosídeos estão contemplados nos esquemas de tratamento da TBMR e são utilizados inicialmente por, no mínimo, seis meses.⁽³¹⁾ No presente estudo, a amicacina foi a medicação ototóxica utilizada em todos os pacientes. Essa droga é reconhecida como uma medicação cocleotóxica.^(8,21) A incidência da perda auditiva apresenta enorme variabilidade e pode depender de fatores genéticos, da suscetibilidade

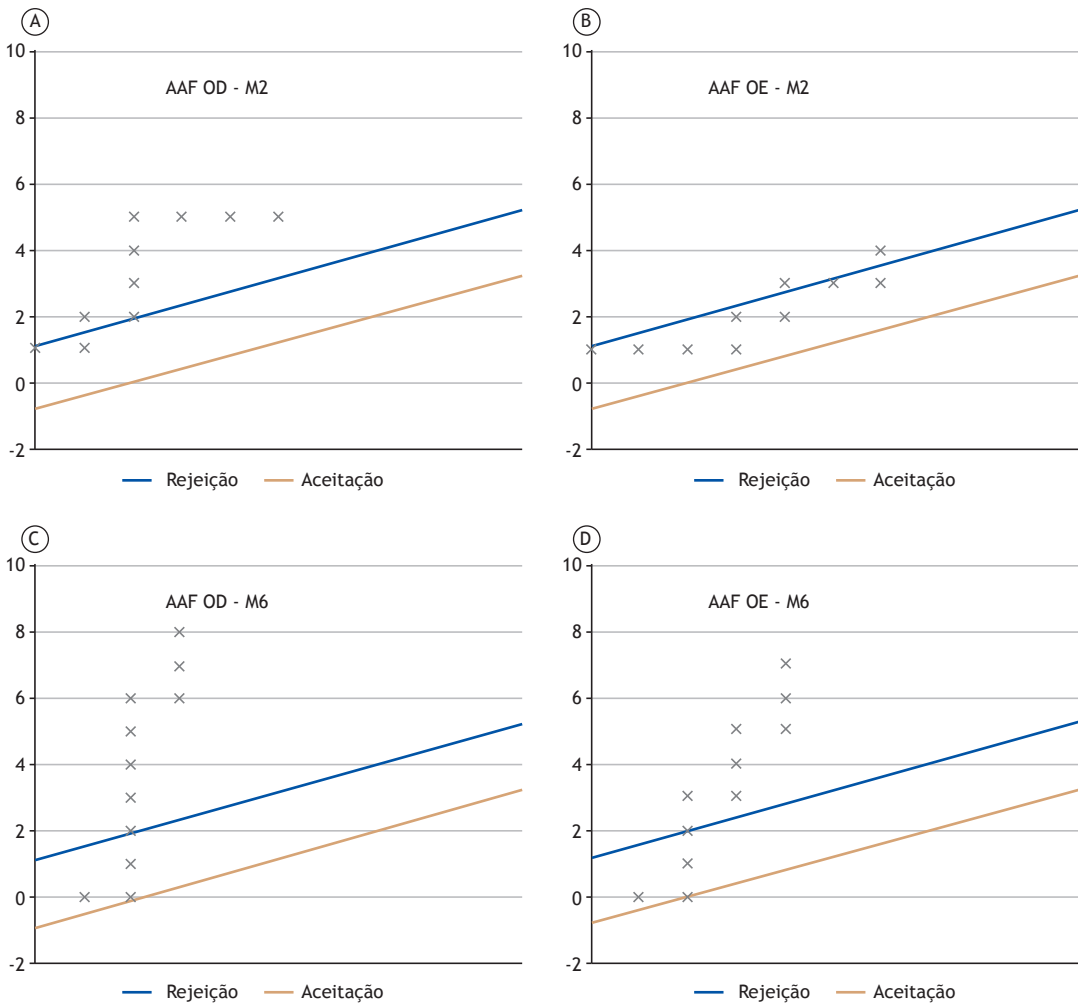


Figura 2. Análise sequencial dos resultados da audiometria de altas frequências (AAF) referentes aos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE) em dois meses (M2) de tratamento (em A e B) e em seis meses (M6) de tratamento (em C e D).

individual, do tipo de avaliação utilizada e dos critérios estabelecidos para a definição de perda auditiva.⁽¹⁰⁾ A detecção precoce da ototoxicidade permite modificações no esquema medicamentoso de forma a estabilizar e evitar o aumento dos danos nas estruturas do ouvido, reduzindo, dessa forma, as chances de um comprometimento nas relações psicossociais por meio do prejuízo na comunicação do indivíduo.⁽¹⁰⁾

A ATL é a avaliação auditiva mais utilizada na prática clínica por analisar a faixa de frequência responsável pela discriminação dos sons familiares ao ser humano, incluindo a fala.⁽¹¹⁾ Foi verificada ototoxicidade em 20% em nossa amostra, e esses dados corroboraram achados da literatura.⁽¹³⁾ A ATL demonstrou ser uma avaliação adequada para monitorar e detectar o efeito ototóxico da amicacina durante o período de seis meses. Pode-se observar a rejeição da H_0 na avaliação M_6 em ambos os ouvidos, confirmando a associação entre o uso da amicacina e a perda auditiva. No entanto, a detecção precoce deveria ser determinada de forma que não se permitisse o comprometimento dessa região.^(5,13-15)

Ao se avaliar os resultados da AAF, foi possível estabelecer a associação entre o uso da amicacina e as mudanças dos limiares auditivos já em M_2 , e essa associação foi mantida e observada de forma mais precisa em M_6 . As proporções encontradas no presente estudo mais uma vez corroboram dados descritos na literatura^(5,13-15) e podem ser justificadas pela área de frequências avaliada.⁽¹⁴⁾ A AAF está sendo incluída cada vez mais na avaliação complementar da audição,^(5,9-11,13,22,24) mas está longe de ser considerada um teste de rotina, mesmo nos casos de monitoramento da função auditiva,⁽¹⁰⁾ pois o equipamento que realiza a AAF apresenta um custo elevado e sua utilidade clínica é limitada pela falta de padrões de normalidade. A variabilidade das respostas, mesmo em indivíduos sem histórias de queixas ou de patologias otológicas, dificulta o estabelecimento de padrões de normalidade para esse teste.⁽¹⁰⁾ Dessa forma, os casos de monitoramento da função auditiva por meio da AAF devem ter suas respostas sempre comparadas a uma avaliação que antecede a exposição que ofereça risco de dano da função auditiva.^(5,10)

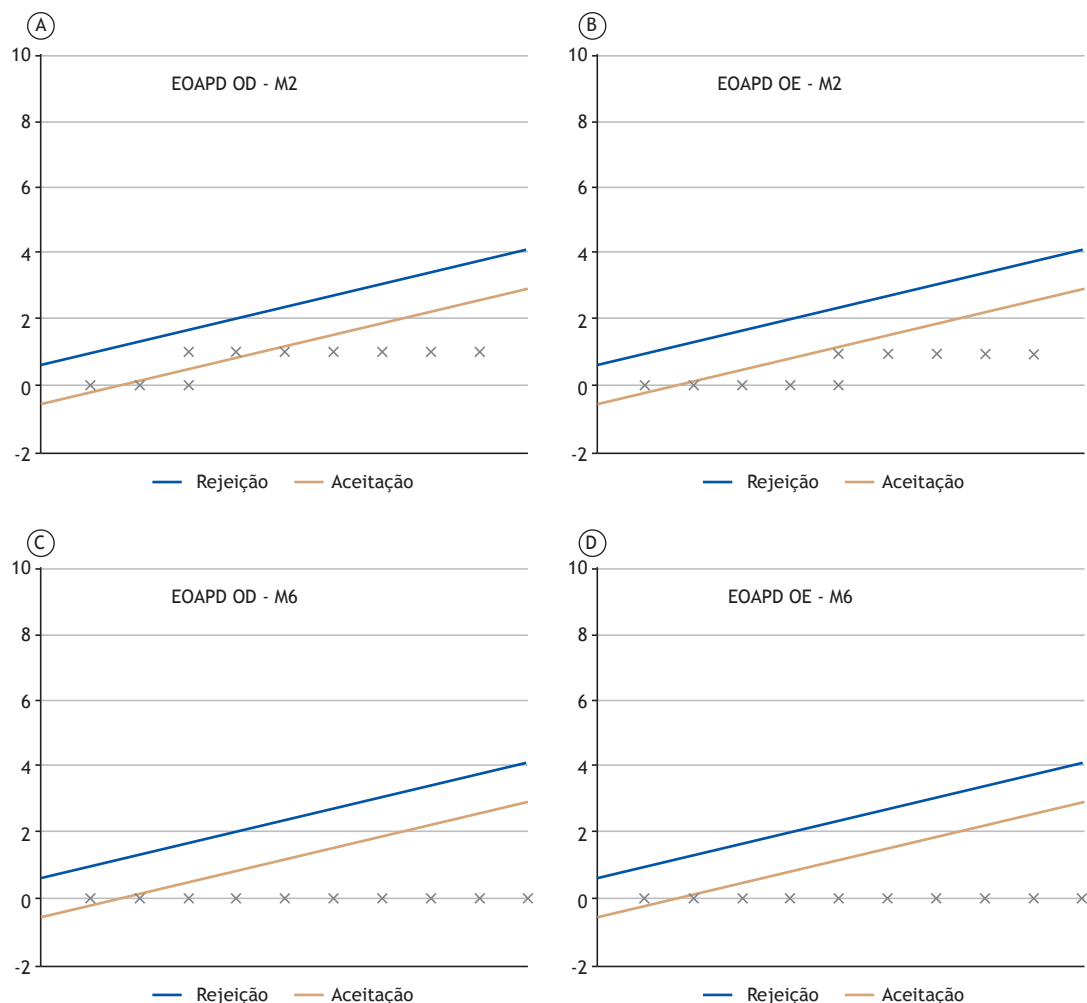


Figura 3. Análise sequencial dos resultados da pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) referentes aos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE) em dois meses (M2) de tratamento (em A e B) e em seis meses (M6) de tratamento (em C e D).

A pesquisa de EOAPD é descrita como capaz de detectar a ototoxicidade da forma mais precoce possível por avaliar as células ciliadas externas.^(13,14,22,23,26) É considerado um teste rápido, indolor, objetivo e confiável. No presente estudo, o teste detectou dano auditivo em 20% da população apenas no ouvido direito no M₂, ou seja, 2 pacientes apresentaram redução na amplitude das respostas, e esse achado não se manteve no M₆. A pesquisa de EOAPD está indicada para o monitoramento da função auditiva pela *American Speech-Language-Hearing Association*.⁽²³⁾ No entanto, em razão de esses resultados apresentarem uma grande variabilidade, mesmo em ouvintes normais, é sugerido que, na utilização dessa pesquisa, seja sempre considerada a comparação das respostas entre o teste e o reteste. A *American Speech-Language-Hearing Association*⁽²³⁾ relaciona a variabilidade das respostas aos diferentes equipamentos utilizados, aos diferentes parâmetros para a definição de presença ou ausência de EOA, à forma de colocação da sonda ou aos métodos estatísticos utilizados nos diferentes estudos. Como não

foi encontrado nenhum registro na literatura que possa justificar o aumento e a manutenção de EOAPD durante o uso dos aminoglicosídeos, é possível que essa variação possa ter ocorrido pela colocação inadequada da sonda durante o teste. Já a manutenção das amplitudes e até mesmo pequenos acréscimos registrados podem ter ocorrido pelo estado geral dos pacientes acometidos pela TBMR. Nesse caso, os valores utilizados como referência no presente estudo (M₀) poderiam ter sofrido influência do estado de saúde geral dos pacientes que iniciavam o tratamento, apresentando respostas que não corresponderiam a sua real condição auditiva, ou seja, as respostas que serviram como referência estavam, naquele momento, inadequadas. Esse se trataria de um viés que não pode ser controlado. Na pesquisa de EOAPD, os sons são gerados na cóclea pelas células ciliadas saudáveis. Alterações fisiológicas podem interferir nas respostas,⁽¹¹⁾ e é sabido que, em geral, a condição de saúde dos pacientes com TBMR é precária antes do tratamento. Outro fator que deve ser considerado ao monitorar a função auditiva por

meio de EOAPD é a faixa de frequência avaliada pelo teste. O teste não avalia a faixa de frequências onde são iniciados os danos auditivos que decorrem da ação dos aminoglicosídeos. Em estudos realizados em modelo animal, observou-se uma melhora nas respostas de EOAPD durante um período de tempo após o uso de ototóxicos. Essa melhora nas respostas foi seguida do registro da diminuição das mesmas. Os autores justificam que áreas vizinhas àquelas danificadas pelo medicamento podem responder, num primeiro momento, na tentativa de compensar o dano em uma área específica da cóclea.^(11,28,32)

Estudos na área da saúde têm como uma de suas questões fundamentais o estabelecimento da causalidade. Determinar como essa causalidade é instituída de forma representativa em uma população constitui um desafio para os pesquisadores. Atribuir o nível de significância estatística de determinado evento tem sido apresentado como evidência de uma relação causal, assim como a inexistência dessa relação descarta as hipóteses testadas.⁽²⁹⁾ Por meio da análise sequencial, foi possível estabelecer a relação causal entre o uso da amicacina

e as mudanças de limiares auditivos na faixa de altas frequências, demonstrando que é possível a utilização desse método também na área da saúde.

Como limitações do estudo, citamos a ausência de uma avaliação sistemática da capacidade cognitiva dos pacientes submetidos às entrevistas, a falta de realização da estratégia de tratamento diretamente observado e a falta da quantificação sérica do aminoglicosídeo nos pacientes durante o período de estudo.

Ao se considerar o método estatístico utilizado no período de seis meses é possível concluir que as mudanças de limiares auditivos associadas ao uso da amicacina foram verificadas por meio de ATL e AAF e que a pesquisa de EOAPD não se mostrou eficiente na identificação das mudanças dos limiares auditivos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes e funcionários do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, assim como, especialmente, à Dra. Margareth Dalcolmo e à enfermeira Suzanne Leite.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Especial Tuberculose. Boletim Epidemiológico [serial on the Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Oct 1];43 Mar. [Adobe Acrobat document, 12p.]. Available from: http://antigo.ses.rs.gov.br/upload/1337634001_Tuberculose-Boletim%20Epidemio.pdf
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2015 [cited 2016 Oct 1]. Global Tuberculosis Report 2015, 20th ed. 2015. [Adobe Acrobat document, 204p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Boletim Epidemiológico [serial on the Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 1];46(9). [Adobe Acrobat document, 19p.]. Available from: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>
4. Vasconcelos KA, Lima MA, Frota S, Ruffino Netto A, Kritski AL. Audiometric evaluation of patients treated for pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2012;38(1):81-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100012>
5. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:34-42. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800006>
6. Dalcolmo MP. Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):55-9.
7. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:937861. <https://doi.org/10.1155/2011/937861>
8. Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol Neurootol*. 2002;7(3):171-4. <https://doi.org/10.1159/000058305>
9. Brummett RE, Fox KE. Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(6):797-800. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.6.797>
10. Katz J. Avaliação dos Limiares por Via Aérea. In: Katz J, editor. *Tratado de Audiologia Clínica*. 4th ed. São Paulo: Manole, 1999. p.97-108.
11. Dulon D, Aran JM, Zajic G, Schacht J. Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30(1):96-100. <https://doi.org/10.1128/AAC.30.1.96>
12. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2007;7:5. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-7-5>
13. Fausti AS, Frey RH, Henry JA, Olson DJ, Schaffer HI. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *J Rehabil Res Dev*. 1993;30(3):333-41.
14. de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(7):622-7.
15. Lima ML, Lessa F, Aguiar-Santos AM, Medeiros Z. Hearing impairment in patients with tuberculosis from Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006;48(2):99-102. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000200008>
16. Carmo LC, Silveira JA, Marone SA, D'Ottaviano FG, Zagati LL, Lins EM. Audiological study of an elderly Brazilian population. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(3):342-9. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000300006>
17. Fernandez M, Morata TC. Auditory and extra-auditory effects of occupational exposure to noise and vibration [Article in Portuguese]. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(5):705-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992002000500017>
18. Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(11):1837-50. <https://doi.org/10.1002/ar.22578>
19. Karlsmose B, Lauritzen T, Engberg M, Parving A. A five-year longitudinal study of hearing in a Danish rural population aged 31-50 years. *British J Audiol*. 2000;34(1):47-55. <https://doi.org/10.3109/03005364000000117>
20. Melchionda V, Wyatt H, Capocci S, Garcia Medina R, Solamalai A, Katiri S, et al. Amikacin treatment for multidrug resistant tuberculosis: how much monitoring is required? *Eur Respir J*. 2013;42(4):1148-50. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184312>
21. Geyer LB, Menna Barreto SS, Weigert LL, Teixeira AR. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(6):589-97. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.011>
22. Konrad-Martin D, Helt WJ, Reavis KM, Gordon JS, Coleman LL, Bratt GW, et al. Ototoxicity: Early Detection and Monitoring. *ASHA Lead*. 2005;10:1-14. <https://doi.org/10.1044/leader.FTR1.10072005.1>
23. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) [homepage on the Internet]. Rockville (MD): ASHA [cited 2016 Oct 1]. Guidelines. Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy; [about 32 screens]. Available from: <http://www.asha.org/policy/gj1994-00003.htm>
24. Reavis KM, McMillan G, Austin D, Gallun F, Fausti SA, Gordon JS, et al. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear Hear*. 2011;32(1):61-74.
25. Gorga MP, Neely ST, Ohlrich B, Hoover B, Redner J, Peters

- J From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. *Ear Hear.* 1997;18(6):440-55. <https://doi.org/10.1097/00003446-199712000-00003>
26. Ribeiro L, Sousa C, Sousa A, Ferreira C, Duarte R, Faria E, et al. Evaluation of hearing in patients with multiresistant tuberculosis [Article in Portuguese]. *Acta Med Port.* 2015;28(1):87-91. <https://doi.org/10.20344/amp.5783>
 27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa nacional de saúde 2013–Ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
 28. Cardinaal RM, de Groot JC, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. Histological effects of co-administration of an ACTH((4-9)) analogue, ORG 2766, on cisplatin ototoxicity in the albino guinea pig. *Hear Res.* 2000;144(1-2):157-67. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00061-7)
 29. Berquó ES, Barbosa V. Nota sobre a aplicação da análise sequencial na rotina de laboratório de uma campanha de erradicação de malária. Avaliação da capacidade diagnóstica de microscopistas. *Arq Fac Hig Saude Pub Univ Sao Paulo.* 1958;12(2):129-34. <https://doi.org/10.11606/issn.2358-792X.v12i2p129-134>
 30. Berquó ES, Souza JM, Gotlieb SL. Bioestatística. São Paulo: EPU; 1981.
 31. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2016 Oct 1]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2011. [Adobe Acrobat document, 298p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
 32. Petersen L, Rogers C. Aminoglycoside-induced hearing deficits – a review of cochlear ototoxicity, *S Afr Family Pract.* 2015;57:2:77-82. <https://doi.org/10.1080/20786190.2014.1002220>