



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PERDA AUDITIVA EM PACIENTES ADULTOS COM HIV EM USO DE
ANTIRRETROVIRAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monica Majeski dos Santos Machado

RIO DE JANEIRO

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

**PERDA AUDITIVA EM PACIENTES ADULTOS COM HIV EM USO DE
ANTIRRETROVIRAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monica Majeski dos Santos Machado

Sob a orientação do Professor

Jorge da Cunha Barbosa Leite

e coorientação do Professor

Dario José Hart Pontes Signorini

Dissertação apresentada à
avaliação como requisito parcial
para obtenção do título de mestre
em Infecção HIV/AIDS e Hepatites
Virais na Área de Doenças
Infecciosas e Parasitárias

RIO DE JANEIRO

2018

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

M149	<p>Machado, Monica Majeski dos Santos Perda auditiva em pacientes adultos com HIV em uso de antirretrovirais: Revisão Sistemática / Monica Majeski dos Santos Machado. -- Rio de Janeiro, 2018. 33</p> <p>Orientador: Jorge da Cunha Barbosa Leite. Coorientador: Dario José Hart Pontes Signorini. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2018.</p> <p>1. Perda auditiva. 2. HIV. 3. Terapia antirretroviral. I. Leite, Jorge da Cunha Barbosa, orient. II. Signorini, Dario José Hart Pontes, coorient. III. Título.</p>
------	---

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Professor Doutor Jorge Leite, por confiar sempre em meu trabalho, pelo estímulo contínuo, pelos ensinamentos e condução desta dissertação. Também agradeço o carinho de todos esses anos de amizade.

Ao coorientador Professor Doutor Dario José Hart Pontes Signorini, pela incansável disponibilidade, pela confiança, paciência e tranquilidade em me transmitir seus conhecimentos, muito obrigada.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

Aos professores do PPGHIV/AIDS e hepatites virais, por compartilhar um pouco da experiência e da história da aids no Hospital Gaffrée e Guinle.

Ao Professor Doutor Fernando Portinho, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado todos esses anos, pelos ensinamentos de vida e na otorrinolaringologia, e por ser o maior incentivador na superação dos meus limites, minha eterna gratidão.

À amiga Priscila, pela boa vontade em me ajudar, pela paciência, pela amizade e motivação, sem sua ajuda não teria começado esse trabalho.

Ao amigo Hugo, pela ajuda nas revisões, pela paciência e parceria na construção desse trabalho.

À Professora Doutora Maria Helena, por abrir as portas da sua casa para a ciência, nos estimulando a produzir e assim ter me apresentado aos amigos Renata e Alonço, que me ajudaram na ideia inicial deste projeto.

Aos colegas do serviço de otorrinolaringologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle que me apoiaram nessa caminhada.

Aos residentes do serviço de otorrinolaringologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, pelos incentivos, pela amizade, paciência e disponibilidade em me ajudar na organização das agendas para acomodar os horários. Além é claro, da ajuda técnica.

Aos meus pais, Dora e Carlos Alberto, por tudo o que sou, por ter me proporcionado o melhor com amor e dedicação, pelas orações, e por estarem sempre presentes em minha vida.

Ao meu marido, Walder, pelo apoio incondicional, companheirismo, pelo esforço em cobrir a minha ausência e pela motivação que me impulsiona a concluir meus desafios.

Aos meus filhos, Pedro e João, por compreenderem os momentos de ausência, sempre me estimulando a seguir com esse projeto com bom humor e paciência.

À minha irmã, Carolina, pela amizade, carinho e por estar sempre pronta a me apoiar em tudo.

Aos meus amigos, por sempre incentivarem meu crescimento e festejarem minhas conquistas.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

Ao Deus de bondade e ternura agradeço de todo coração as dificuldades superadas, o esforço de todas essas pessoas que contribuíram para nosso bem e que são sinais de teu amor, pela tua Palavra que anima e sustenta nossa caminhada.

RESUMO

Introdução: A perda auditiva é uma queixa frequente entre os pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O uso da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) trouxe um aumento na sobrevida desses pacientes, expondo-os aos efeitos colaterais a longo prazo desses fármacos. Objetivo: Avaliação epidemiológica da perda auditiva nos pacientes adultos com o HIV em uso de HAART, tanto sob o aspecto quantitativo da magnitude da perda, quanto qualitativo. Método: Revisão sistemática da literatura, a partir de bases eletrônicas de dados, dos estudos que avaliaram perda auditiva nos pacientes com o HIV em uso de HAART. Resultados: Foram selecionados sete estudos que avaliaram a presença de perda auditiva nos pacientes com o HIV em uso ou não de HAART. Alguns estudos encontraram relação entre o uso de HAART e a perda auditiva, porém outros não observaram relação estatística e atribuíram a perda auditiva a alterações imunológicas ou processo de envelhecimento precoce a que esses pacientes estão expostos. Conclusão: Os estudos analisados estabeleceram uma associação estatística entre os antirretrovirais e a perda auditiva, sem estudarem os potenciais fatores de confundimento. Assim, não foi possível estabelecer fatores de risco para a perda auditiva nessa revisão sistemática. A surdez sensorineural foi a mais encontrada nos pacientes em uso de HAART.

Palavras-chave: Perda auditiva. HIV. Terapia antirretroviral.

ABSTRACT

Introduction: Hearing loss is a frequent complaint among human immunodeficiency virus (HIV) infected patients. The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has led to an increased survival expectations of these patients, exposing them to the long-term side effects of these drugs. **Objective:** Epidemiological evaluation of hearing loss in adult patients with HIV using HAART, both quantitative aspects of magnitude of loss and qualitative. **Method:** Systematic literature review of studies assessing hearing loss in HIV infected patients taking HAART, from the electronic database. **Results:** Seven studies that evaluated hearing loss in HIV infected patients exposed or not to HAART were selected. Some studies have found an association between HAART and hearing loss. On the other hand, others did not observe the same statistical association and the hearing loss was attributed to worse immune status or to the early aging process to which these patients are exposed. **Conclusion:** Further epidemiological studies with appropriate designs should be performed to establish an interaction between antiretrovirals and hearing loss. However, there was a statistical association between antiretrovirals and hearing loss. Sensorineural hearing loss was the most frequent type found in patients receiving HAART.

Keywords: Hearing loss. HIV. Antiretroviral Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ARV	antirretroviral
ARVs	antirretrovirais
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Estados Unidos
dB	decibel
dBNA	decibel nível de audição
dBNPS	decibel nível de pressão sonora
ddl	Didanosina
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
EOAPD	Emissões otoacústicas por produto de distorção
ETR	Etravirina
FPV	Fosamprenavir
GC	grupo controle
GI	Grupo I
GII	Grupo II
HAART	Terapia antirretroviral de alta atividade (highly active antiretroviral therapy)

HEI-OC1	House Ear Institute-Organ of Corti 1
HFA	audiometria de alta frequência (high- frequency audiometry)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus)
Hz	Hertz
INI	inibidor da integrase
IP	inibidor da protease
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
ITRNt	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo
kHz	Quilohertz
LPV	Lopinavir
LTCD4+	Linfócito T CD4+
LTCD8+	Linfócito T CD8+
MVC	Maraviroque
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OD	orelha direita
OE	orelha esquerda
OR	Odds Ratio
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PTA	Pure Tone Audiometry (Audiometria de tom puro)
PUBMED	United States National Library of Medicine
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir

T20	Enfuvirtida
TARV	terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	15
3 JUSTIFICATIVA	16
4 MÉTODO	17
5 RESULTADOS	18
5.1 AVALIAÇÃO PELAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO	19
5.2 AVALIAÇÕES PELA AUDIOMETRIA DE TOM PURO E ALTA FREQUÊNCIA	20
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no Brasil mantém números muito expressivos na população geral o que reforça a importância de estudos acerca do seu tratamento. Entre 2007 e 2017 foram notificados 194.217 casos em território nacional. Destes, 67,9% em homens e 32,1% em mulheres. Outra informação relevante é que 52,5% dos casos de HIV no Brasil ocorrem em pacientes jovens, entre 20-34 anos. A respeito do comportamento sexual e uso de drogas ilícitas, considerando os pacientes maiores de 13 anos com o diagnóstico de infecção pelo HIV, 48,9% se declararam heterossexuais, 37,6% homossexuais, 9,6% bissexuais e 2,96% usuários de drogas injetáveis. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

Apesar de ainda serem diagnosticados anualmente aproximadamente 40 mil novos casos de infecção pelo HIV no Brasil nos últimos cinco anos, é importante ressaltar que a taxa de detecção vem caindo gradativamente no país. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a). O avanço das terapias antirretrovirais tem grande importância nessa redução da incidência de aids no nosso país.

A zidovudina, o primeiro antirretroviral (ARV) a ser utilizado no tratamento da aids, surgiu em 1987 e contribuiu para melhorar a sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). A utilização da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART), a partir de 1996, trouxe grandes benefícios para esses pacientes, reduzindo a incidência de infecções oportunistas, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida nessa população. Em contrapartida, os expõem aos efeitos colaterais a longo prazo desses fármacos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). No Brasil, desde 1996 uma lei federal garante o acesso universal e gratuito ao tratamento antirretroviral. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Atualmente há 20 medicamentos, divididos em seis classes de acordo com seu mecanismo de ação, e estão relacionados no quadro 1. O Ministério da Saúde recomenda o início da terapia antirretroviral (TARV) para todos os pacientes com o HIV, independente do seu estágio clínico ou imunológico. A terapia deve incluir a combinação de três antirretrovirais (ARVs), sendo dois medicamentos de classes diferentes. No Brasil, atualmente, o tratamento inicial é a associação de dois inibidores da transcriptase

reversa análogo de nucleosídeo (ITRN)/ inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo (ITRNt)- lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) associados ao inibidor de integrase (INI) dolutegravir (DTG). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Os pacientes infectados são acompanhados com monitoramento de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+), além da observação de efeitos adversos e da adesão à terapia.

QUADRO 1- MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS	
1-Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNt)	Abacavir (ABC); Didanosina (ddI); Lamivudina (3TC); Tenofovir (TDF); Zidovudina (AZT).
2- Inibidores da Transcriptase Reversa não análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ); Nevirapina (NVP); Etravirina (ETR).
3- Inibidores da Protease (IP)	Atazanavir (ATV); Darunavir (DRV); Fosamprenavir (FPV); Lopinavir (LPV); Nelfinavir (NFV); Ritonavir (RTV); Saquinavir (SQV); Tipranavir (TPV)
4- Inibidores de Fusão	Enfuvirtida (T20)
5- Inibidores da Integrase (INI)	Dolutegravir (DTG); Raltegravir(RAL)
6- Inibidores de Entrada	Maraviroque (MVC)

Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais

O aumento da sobrevida nessa população traz uma atenção maior a outras queixas que podem ser advindas da própria infecção pelo HIV, das infecções oportunistas e suas possíveis sequelas e dos efeitos colaterais dos ARVs. Dentre essas queixas, os sintomas cocleovestibulares são frequentes nos pacientes com o HIV, e variam entre tontura, zumbido, plenitude auricular e perda auditiva. Esta última é a mais frequente nos pacientes em uso de ARVs. (FOKOUO et al., 2015; MATAS et al., 2014, 2017; VIEIRA et al., 2008; WESTHUIZEN, VAN DER et al., 2013). Entre os pacientes que fazem uso de HAART, a possibilidade de perda auditiva por ototoxicidade é uma questão que deve ser acompanhada com atenção. O comprometimento da função auditiva também pode ter relação com as doenças

oportunistas a que esses pacientes estão expostos, além de tratamentos que são feitos com uso de medicamentos reconhecidamente ototóxicos, como os aminoglicosídeos. Entre os agentes infecciosos envolvidos na etiopatogenia da perda auditiva sensorineural estão o citomegalovírus, herpes simples, paramixovírus, varicela zoster, meningites bacterianas e/ou fúngicas (criptocócica), sífilis secundária ou terciária. (CALDAS NETO et al., 2011).

Entre os trabalhos para avaliar o efeito ototóxico dos medicamentos ARVs está o de Pru Thein et al. (2014), que utilizou células auditivas House Ear Institute-Organ of Corti 1 (HEI-OC1), in vitro. Estas células são um sistema amplamente utilizado para avaliar o potencial ototóxico ou otoprotetor de uma substância, e testou 14 diferentes antirretrovirais, isolados e combinados. Todos os ARVs testados diminuíram a viabilidade das células HEI-OC1, a maioria de maneira dose dependente.

A Ototoxicidade é definida como perda da função coclear e/ou vestibular, decorrente de lesões das células das estruturas da orelha interna (células ciliadas externas, e/ou células ciliadas internas, e/ou gânglio espiral), originada por substâncias químicas (medicamentos ou outros produtos industrializados). Esta perda da função pode ser parcial ou total, simétrica ou não, temporária ou permanente, dependendo da substância química utilizada, da dose, do tempo de exposição e de sua via de administração. Outros fatores individuais poderão interferir para agravar os sintomas, como o nível tóxico da substância no soro do paciente, o tempo de exposição, sua função renal, uso concomitante de outras medicações ototóxicas, idade (crianças e idosos), condições clínicas e nutricionais, lesão prévia da orelha interna, radioterapia, exposição a sons intensos, além da predisposição genética. (CALDAS NETO et al., 2011).

Em adultos, os critérios audiométricos para diagnóstico de ototoxicidade são a perda auditiva sensorineural acima de 25dBNA (decibel nível de audição) em mais de uma frequência, principalmente nas agudas (de 3 a 8kHz), associada ou não a sintomas vestibulares, como vertigem, tontura ou desequilíbrio, após a ingestão ou contato com uma substância potencialmente ototóxica. (CALDAS NETO et al., 2011). A ototoxicidade pode ser dividida em dois subgrupos: de origem iatrogênica e as não iatrogênicas. A etiologia iatrogênica é uma consequência

danosa de um ato médico, que muitas vezes é de conhecimento do profissional, porém é a única escolha para o paciente, considerando-se o risco/benefício.

A audiometria de tom puro (PTA) é o exame realizado para avaliar as queixas auditivas dos pacientes. Ela avalia os limiares auditivos por via aérea e por via óssea e fornece uma análise da função auditiva para a realização do diagnóstico otológico. (KATZ et al., 1999). Os limiares de audibilidade por via aérea geralmente são analisados nas frequências de 250Hz, 500Hz, 1kHz, 2kHz, 3kHz, 4kHz, 6kHz e 8kHz, e por via óssea as frequências de 500Hz, 1kHz, 2kHz, 3kHz e 4kHz. Assim, esse exame apresenta uma perda auditiva condutiva, quando há um comprometimento da condução aérea do som, que se dá por alteração na orelha externa ou orelha média, impedindo a captação ou a transmissão da onda sonora para a orelha interna (cóclea). Também pode apresentar uma perda sensorineural, quando há comprometimento da orelha interna ou das vias auditivas centrais. Consideramos uma perda mista quando os dois componentes estão presentes na mesma orelha. O grau dessas perdas são variados e classificados como leve (26 a 40dB), moderadas (41 a 55dB), severas (56 a 70dB) e profundas (71 a 90dB). (KATZ et al., 1999).

A audiometria de alta frequência (HFA) avalia as frequências de 9kHz, 10kHz, 12,5kHz, 14kHz, 16kHz, 18kHz e 20kHz, sendo um método de maior sensibilidade para o diagnóstico de perdas auditivas iniciais e utilizado no monitoramento de pacientes em risco de ototoxicidade, complementando ou até antecipando os achados obtidos através da PTA. (CALDAS NETO et al., 2011).

A perda auditiva causada pela ação de substâncias ototóxicas ou pela ação de alguns vírus específicos tem como órgão alvo a orelha interna, e se manifestariam ao exame audiométrico como disacusia sensorineural, em graus variados.

Outro exame abalizado para a monitoração e detecção precoce de lesões cocleares é o de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), por avaliarem a integridade das células ciliadas externas. (CALDAS NETO et al., 2011). As emissões otoacústicas evocadas ocorrem em 90% a 100% das orelhas normais em resposta a um estímulo sonoro externo, e esta porcentagem diminui conforme o aumento da deficiência auditiva. (KEMP, 1978). As EOAPD são respostas da cóclea

a um estímulo de dois tons puros intermodulados apresentados simultaneamente, abrangendo faixa de frequência de até 8kHz. Assim, as EOAPD fornecem informações em relação ao estado funcional da cóclea frequência específica, de 500Hz a 8kHz, porém não fornece dados da acuidade auditiva, não substituindo o valor da avaliação pela PTA. (KEMP; RYAN; BRAY, 1990). Probst (1990) afirmou que as emissões otoacústicas são registráveis em limiares normais ou em perda auditiva, sendo o limiar de detectabilidade de até 10dBNPS (decibel nível de pressão sonora) mais baixo que o limiar auditivo. (PROBST, 1990). A presença das EOAPD é mais frequente quando os limiares auditivos encontram-se de 20 a 30dBNA, entretanto, há estudos com registro de EOAPD com limiares de até 50dBNA. (GORGA et al., 1997; PROBST; FP, 1993).

A perda auditiva pode ser capaz de gerar uma dificuldade de inserção social, pois, ao afetar a capacidade de comunicação verbal, afeta todas as interações interpessoais, priva o indivíduo de suas relações sociais e profissionais e prejudica sua qualidade global de vida. A maior parte da literatura sobre deficiências auditivas adquiridas enfatizou o isolamento social relatado pelos adultos com surdez tardia. (KATZ et al., 1999). Nos pacientes com o HIV, que muitas vezes já sofrem com o estigma da infecção, a perda da audição poderia ser capaz de agravar sua qualidade de vida e interação social. Por isso, a preocupação com a função auditiva é relevante.

2 OBJETIVO

Avaliação epidemiológica da perda auditiva nos pacientes adultos com o HIV em uso da HAART, tanto sob o aspecto quantitativo da magnitude da perda, quanto o qualitativo, se condutiva, sensorineural ou mista.

3 JUSTIFICATIVA

Desde a introdução do tratamento antirretroviral, pacientes com o HIV têm apresentado um aumento de sobrevida e com isso um aumento na preocupação com sua qualidade de vida. Existe a possibilidade dos ARVs serem ototóxicos e causarem perda auditiva, o que traria problemas sociais na comunicação e dificuldade em desenvolver suas habilidades profissionais, devendo o médico preocupar-se em preservar ao máximo a audição do paciente.

4 MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática com levantamento bibliográfico no período entre 18 de janeiro a 6 de fevereiro de 2018, nas bases eletrônicas de dados *United States National Library of Medicine* (PUBMED) e Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), usando como descritores (*key words*) referenciados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*hearing loss AND HIV AND antiretroviral therapy*”, combinação realizada em inglês. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2007 e 2017. A pesquisa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e a seleção final discutida por ambos.

Os critérios de inclusão foram: estudos originais completos no formato de ensaio clínico, coorte ou caso controle, em inglês ou português, realizados na população adulta, avaliando perda auditiva através de audiometria tonal em pacientes portadores do HIV em uso de HAART, ou outro método capaz de identificar lesão da orelha interna atribuível à ototoxicidade.

Os critérios de exclusão foram: estudos realizados em crianças, estudos com pacientes que apresentavam perda auditiva por outra causa ou prévia ao diagnóstico de HIV, pacientes em uso de outros fármacos ototóxicos, estudos envolvendo pacientes com doenças oportunistas que cursam com perda auditiva, artigos de revisão, relatos de caso, estudos *in vitro* e carta ao editor.

Após a seleção e a leitura completa dos estudos, foi elaborada um quadro (Quadro 2) com as principais informações de cada estudo: ano de publicação, autores, tipo de estudo, tamanho da amostra, quais fármacos foram utilizados na HAART dos pacientes estudados, a forma de avaliação da função auditiva e resultados.

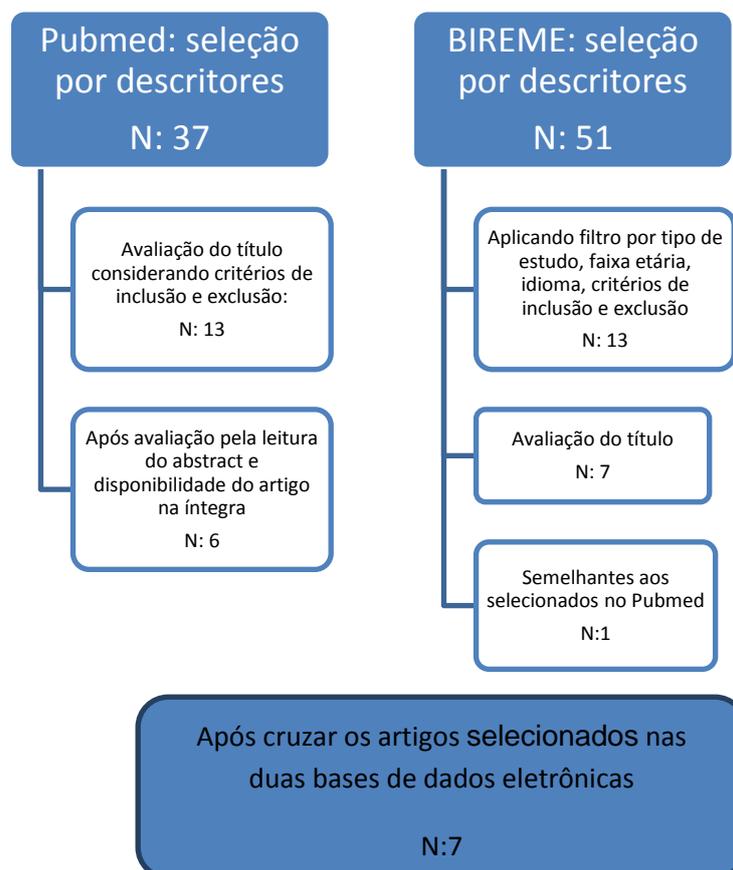
Alguns medicamentos listados neste trabalho, como a estavudina, o amprenavir e o indinavir, foram excluídos do esquema terapêutico atual por haver outras opções com menor toxicidade, porém, ainda faziam parte da HAART no momento em que os estudos foram realizados, e estavam presentes nos artigos selecionados.

5 RESULTADOS

Utilizando os descritores na base Pubmed, foram encontrados 37 artigos. Após a seleção pela avaliação do título considerando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 13 artigos. Após a leitura do resumo (*abstract*) foram excluídos mais seis artigos por não atenderem aos critérios de seleção. Como um dos artigos não estava disponível na íntegra, restaram seis estudos selecionados.

Na base de dados BIREME, utilizando os mesmos descritores, foram encontrados, inicialmente, 51 artigos. Após avaliação utilizando o filtro pelo tipo de estudo, faixa etária dos pacientes estudados, idioma do artigo e critérios de inclusão e exclusão, restaram 13 estudos selecionados. Após avaliação do título, permaneceram sete trabalhos pertinentes. Desses sete, seis já estavam entre os selecionados no Pubmed, restando apenas um diferente. Cruzando-se os artigos encontrados nas duas bases de dados eletrônicas chegou-se a um total de sete artigos científicos como na figura (Figura 1).

Figura 1. Síntese da seleção dos artigos para revisão sistemática.



Os estudos selecionados apresentaram características variadas. Entre essas distinguem-se: populações, ARVs utilizados, formas de avaliação da audição e procedimentos metodológicos heterogêneos. Esses dados foram os avaliados para buscar informações conclusivas a respeito do uso de ARV e a associação estatística da perda auditiva. Levaram-se em consideração a metodologia, o p-valor e o intervalo de confiança de cada estudo selecionado, cujas informações estão coligidas no quadro a seguir (Quadro 2).

5.1 AVALIAÇÃO PELAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS POR PRODUTO DE DISTORÇÃO

Khoza-Shangase (2011) avaliou a audição com PTA e EOAPD de 70 participantes divididos em dois grupos, um com 54 pessoas com o HIV em uso de HAART, e outro grupo com 16 pessoas com o HIV sem medicação. Eles realizaram os exames antes de iniciarem o tratamento, três e seis meses após início da HAART. Os participantes do grupo sem medicação também fizeram os exames com o mesmo intervalo de tempo. As medicações utilizadas na HAART foram lamivudina, estavudina e efavirenz. Destes, 45 participantes apresentaram resultados de PTA normal com mudanças significativas nas EOAPD nas três sessões de teste. A presença de mudança significativa em EOAPD nas três sessões diferentes, durante um período de seis meses, no grupo experimental, indicou uma possível lesão micrococlear que não foi necessariamente indicado na PTA.

Esse autor avaliou a importância das EOAPD na análise dos pacientes com o HIV em uso de ARV e constatou que no grupo de pacientes que usavam essas medicações houve piora das EOAPD nos testes realizados após seis meses de acompanhamento dos estudos (MANOVA; $p < 0.001$). Foi sugerido pelo autor que as EOAPD seriam mais eficazes na detecção de alterações audiológicas precoces e subclínicas em pacientes com o HIV usuários de ARV. Já Torre et al. (2014) usando o mesmo exame, porém agrupando os participantes distintamente (HIV com TARV e sem TARV versus HIV negativos), não constatou alterações estatisticamente significativas entre os dois grupos. Esses pesquisadores, utilizando a análise de regressão ordinal multivariada, observaram apenas que a idade avançada (Odds

Ratio (OR) ajustada: 2.13 (1.39-3.25); $p < 0,001$), sexo masculino (OR ajustada: 5.80 (2.7-12.3); $p < 0,0001$) e raça não negra (OR ajustada: 2.28 (1.16-4.50); $p = 0.02$) tinham relação com a função coclear mais deficiente.

Detalhando o estudo de Torre et al. (2014), trata-se de uma coorte populacional multicêntrica que acompanha pessoas com ou em risco de serem infectadas pelo HIV. Esses mesmos autores recrutaram 506 participantes, divididos em 286 com o HIV e 220 sem o HIV. Realizaram-se as EOAPD e colheram-se as amostras LTCD4+ e linfócitos T CD8+ (LTCD8+) dos participantes no mesmo dia. Entre os resultados deste estudo salienta-se que a infecção pelo HIV não está associada à função coclear deficiente, pois não se verificou significância estatística entre a função coclear e os parâmetros imunológicos e terapêuticos estudados ($p = 0,68$ análise de regressão multivariada).

5.2 AVALIAÇÕES PELA AUDIOMETRIA DE TOM PURO E ALTA FREQUENCIA

Em um estudo com uma amostra hospitalar de 544 participantes com o HIV, foram formados 2 grupos: um compreendendo 271 participantes em uso de HAART (estavudina, efavirenz e lamivudina) e o outro com 273 participantes sem medicação. Realizou-se PTA em todos os participantes. A perda auditiva foi de 28% do grupo em uso de HAART, e 34% no grupo sem medicação, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,12$). Houve um aumento da perda auditiva com a idade, porém não foi estatisticamente significativo ($p = 0,052$), os autores não descrevem o método estatístico empregado para o cálculo desses resultados. (MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010).

QUADRO 2: RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Autor/ Ano de Publicação / País	Desenho do estudo	Amostra / Características	Instrumento de avaliação	ARV	Resultados
(KHOZA-SHANGASE, 2011) Africa do Sul	Caso-controle, Longitudinal	54 participantes com o HIV em uso de HAART 16 participantes com o HIV sem uso de ARV	PTA EOAPD	Lamivudina, estavudina e efavirenz	Participantes sem ARV apresentaram PTA e EOAPD normais. O grupo com HAART observou-se alterações em 8KHz em OE à PTA, e nas frequências de 6 e 8KHz bilateral às EOAPD após início da terapia.
(MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010) Kenya	Caso-controle, transversal	271 participantes com o HIV em uso de HAART 273 participantes com o HIV sem medicação	PTA	Lamivudina, estavudina e efavirenz	Perda auditiva maior proporcionalmente no grupo sem medicação. Participantes em uso de HAART há menos de 6 meses tinham pior resultado auditivo à PTA que os em uso há mais tempo.
(MATAS et al., 2017) Brasil	Transversal, observacional descritivo	16 participantes com o HIV sem ARV; 25 participantes com o HIV com HAART; e 30 participantes sem o HIV e sem ARV	PTA HFA PEATE	HAART com pelo menos 3 dos seguintes medicamentos: lamivudina, zidovudina, efavirenz, didanosina, nevirapina, lopinavir-r, tenofovir, estavudina, indinavir, abacavir, amprenavir, ritonavir e atazanavir.	Limiares auditivos menores no grupo sem ARV que no grupo com HAART, tanto na PTA quanto nas HFA.

(FOKOUO et al., 2015) Camarões	Caso-controle prospectivo transversal	30 participantes com o HIV sem ARV; 30 participantes com o HIV com HAART 1ª linha; 30 participantes com o HIV com HAART 2ª linha; 90 participantes sem o HIV e sem ARV	PTA	Combinação de 3 dos seguintes medicamentos 1ª linha HAART: lamivudina, zidovudina, efavirenz, tenofovir, nevirapina 2ª linha HAART: lamivudina, zidovudina, tenofovir, abacavir, lopinavir potencializado com ritonavir, didanosina	Limiares auditivos maiores nos participantes em uso de HAART 1ª linha que os em uso de HAART 2ª linha ou sem ARV. Não foi encontrado diferença significativa nas médias da PTA.
(TORRE et al., 2015) EUA	Estudo Coorte multicêntrico prospectivo transversal	222 participantes com o HIV e 174 participantes sem o HIV	PTA	ITRN, ITRNN, IP	O uso de ARV não pode ser associado à sensibilidade auditiva de forma estatisticamente significativa.
(MATAS et al., 2014) Brasil	Estudo transversal	18 participantes com o HIV sem ARV; 27 participantes com o HIV em uso de HAART e 30 participantes sem o HIV e sem ARV	PTA HFA	Combinação de pelo menos 3 dos seguintes medicamentos: lamivudina, zidovudina, efavirenz, didanosina, nevirapina, lopinavir-r, tenofovir, estavudina, indinavir, abacavir, amprenavir, ritonavir e atazanavir.	Observou maior proporção de alterações auditivas no grupo com HAART que no grupo sem ARV. As alterações nas HFA foram proporcionalmente maiores que nas PTA. Não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos com e sem HAART.
(TORRE et al., 2014) EUA	Coorte multicêntrico, transversal	286 participantes com o HIV 220 participantes sem o HIV e sem ARV	EOAPD	Não esclarece quais medicamentos utilizados na terapia	Função coclear deficiente às EOAPD relacionado à idade avançada, sexo masculino e raça não negra, mas não à infecção pelo HIV. Não observou-se significância estatística entre a função coclear e os parâmetros imunológicos e terapêuticos estudados.

Fonte:(FOKOUO et al., 2015; KHOZA-SHANGASE, 2011; MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010; MATAS et al., 2014, 2017, TORRE et al., 2014, 2015)

Dos sete estudos selecionados, dois avaliaram a mesma combinação de ARVs: lamivudina, estavudina e efavirenz. (KHOZA-SHANGASE, 2011; MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010). Khoza-Shangase (2011) observou que enquanto o grupo controle, que eram pacientes com o HIV sem medicação, apresentou resultados audiométricos normais, bem como as EOAPD sem alterações (MANOVA, $p>0,05$), no grupo experimental houve alteração estatisticamente significativa no padrão audiométrico em 8000 Hz na orelha esquerda ($p=0.04$)¹. Makau, Ongulo e Mugwe (2010) concluíram que pacientes que estavam em uso deste esquema terapêutico há menos de seis meses tinham pior resultado auditivo à PTA que aqueles que o usavam há mais tempo, apesar de não ter sido estatisticamente significativo ($p=0,12$). Foi sugerido pelos autores que tal observação estaria relacionada à carga viral e ao nível de LTCD4+. Neste mesmo estudo foi ressaltado que as frequências mais acometidas foram de 4000 e 8000Hz ao exame audiométrico.

Matas et al. (2017) em um estudo transversal com 71 indivíduos, divididos em três grupos, Grupo I (GI) com 16 participantes com o HIV sem uso de medicação, Grupo II (GII) com 25 participantes com o HIV em uso de medicação HAART (utilizando combinação de pelo menos três dos seguintes fármacos: lamivudina, zidovudina, efavirenz, didanosina, nevirapina, lopinavir-r, tenofovir, estavudina, indinavir, abacavir, amprenavir, ritonavir e atazanavir) e o grupo controle (GC) com 30 participantes sem o HIV, observou a inexistência de diferenças estatísticas entre os grupos estudados nas seguintes variáveis de interesse descritas a seguir: sexo ($p=0,218$), idade ($p=0,119$), queixas auditivas ($p= 0,064$), contagem de LTCD4+ ($p=0,193$) e tempo de infecção pelo HIV ($p=0,168$). As médias dos limiares tanto na PTA quanto na HFA foram menores para o GI que o GII. Na comparação desses limiares entre o GI e GII, utilizando Teste de Tukey, diferenças significativas não foram encontradas apenas nas frequências de 8 e 9KHz, as demais frequências (de 250Hz até 20KHz) apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p< 0,0001$).

Fokouo et al. (2015), em estudo com 180 participantes (360 orelhas avaliadas), também não encontrou diferença significativa nas médias da PTA e

¹ Foram observadas alterações nas EOAPD nas frequências de 6000 e 8000 Hz bilateralmente após o início do ARV ($p<0,001$).

suscetibilidade de perda auditiva entre os pacientes com o HIV. Nesse estudo, os grupos foram divididos em 90 participantes sem o HIV (que ele chamou de controle) e 90 com o HIV divididos em 30 participantes sem uso de medicação, 30 em uso de HAART 1ª linha (combinação de três dos seguintes medicamentos: lamivudina, zidovudina, efavirenz, tenofovir, nevirapina) e 30 em uso de HAART 2ª linha (combinação de três dos seguintes medicamentos: lamivudina, zidovudina, tenofovir, abacavir, lopinavir potencializado com ritonavir, didanosina). (WHO, 2013).

A respeito da presença de sintomas cocleovestibulares, Fokouo et al. (2015), constatou que o relato dessas queixas é mais frequente em pacientes com o HIV (41 versus 13) que em pacientes sem o vírus ($p=0.04$), e a perda auditiva foi a segunda queixa mais comum (13 versus 5), sendo precedido pelo zumbido (18 versus 5). Nesse mesmo estudo os autores compararam duas linhas de tratamento definidas pela Organização Mundial da Saúde (2013), concluiu que os limiares auditivos de pacientes tratados com HAART de 2ª linha (Teste t Student, em orelha direita (OD) $p=0,04$; em orelha esquerda (OE) $p=0,006$) eram melhores que os pacientes sem tratamento (Teste t Student, em OD $p=0,006$; em OE $p=0,02$), e esses pacientes sem tratamento apresentavam limiares melhores que o de pacientes tratados com HAART de 1ª linha (Teste t Student, em OD $p=0,003$; em OE $p=0,002$).

Já Torre et al. (2015), em estudo de coorte multicêntrico recrutou 396 participantes, sendo 222 com o HIV e 174 sem o HIV. A avaliação auditiva foi realizada através de PTA e os esquemas ARVs usados pelos pacientes foram identificados apenas pela classe, ITRN, ITRNN ou IP. Dentre os resultados encontrados que tangem os participantes com o HIV em uso de ARV encontrou-se que homens e mulheres com o HIV apresentaram queda nas altas frequências à PTA (regressão linear, $p<0,001$). Além disso, a maior parte das perdas auditivas encontradas foi do tipo sensorineural. O autor concluiu que o uso de ARVs não pôde ser associado à sensibilidade auditiva de forma estatisticamente significativa (regressão linear, ITRN $p=0,50$; ITRNN $p=0,61$; IP $p=0,38$).

Matas et al. (2014) em um estudo transversal com 75 participantes, divididos em Grupo I (GI) 18 participantes com o HIV sem uso de medicação, Grupo II (GII) 27 participantes com o HIV em uso de HAART (utilizando combinação de pelo menos três dessas medicações: lamivudina, zidovudina, efavirenz, didanosina, nevirapina, lopinavir-r, tenofovir, estavudina, indinavir, abacavir, amprenavir, ritonavir e

atazanavir). E o grupo que foi denominado controle com 30 participantes sem o HIV, foram submetidos à PTA e HFA e observou uma maior proporção de alterações nas HFA em comparação com as PTA. O GI apresentou 27,8% das alterações na PTA e 58,8% nas HFA e o GII apresentou 48,1% dos resultados alterados na PTA e 73,9% nos HFA. Porém nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada entre GI e GII em relação às proporções de alterações na HFA (teste Mann-Whitney com significância estatística de $p < 0,017$, após correção de Bonferroni. Os valores encontrados foram maiores $p > 0,017$).

As frequências mais afetadas nos pacientes com o HIV, segundo o estudo de Matas et al. (2014), foram as de 4KHz a 8KHz ($p = 0.001$), sem diferença entre os grupos com e sem ARV. Outros trabalhos também encontraram uma tendência de comprometimento maior nas frequências agudas (KHOZA-SHANGASE, 2011; MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010; TORRE et al., 2015).

O tipo de perda auditiva mais encontrada nos participantes com o HIV em uso de medicação ARV nos trabalhos, em sua maioria, foi a sensorineural (FOKOUO et al., 2015; MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010; MATAS et al., 2014, 2017; TORRE et al., 2015).

De uma forma geral, Matas et al. (2017) e Khoza-Shangase (2011) encontraram relação entre o uso de ARV e a ocorrência de perda auditiva quando comparados a pacientes com o HIV sem tratamento, reforçando a hipótese de ototoxicidade. Já Makau, Ongulo e Mugwe (2010), concluíram em seus trabalhos que a perda auditiva foi mais frequente em pacientes com o HIV sem ARV. Fokouo et al. (2015) encontraram resultados diferentes de acordo com a linha de HAART utilizada, em seu estudo os participantes em uso de HAART 1ª linha apresentavam limiares auditivos maiores que os em uso de HAART 2ª linha e os sem medicação.

6 DISCUSSÃO

Verifica-se que o trabalho que melhor atendeu ao objetivo pretendido neste estudo foi publicado por Khoza-Shangase (2011), em que pese o fato de não ter realizado a pesquisa de HFA, como o mesmo refere. Este autor observou uma associação estatística entre a perda da função coclear avaliada pela EOAPD e os participantes com o HIV em uso de TARV, em todas as frequências, nos seis meses de acompanhamento do estudo. Na PTA houve perda auditiva significativa em apenas uma das frequências estudadas, mas sem alterações clínicas (perda de 10dB em uma ou mais frequências).

É possível que uma avaliação pela HFA nesse estudo pudesse complementar os achados sobre a perda auditiva clinicamente significativa. Por exemplo, Matas et al. (2014) observou maior proporção de alterações nas HFA em comparação às PTA no grupo exposto aos ARVs, em sua análise estatística exploratória. Contudo, no estudo de regressão estatística não se observou a associação entre a exposição ao ARV e a diminuição do limiar auditivo. Uma hipótese para esse achado seria que o estudo foi realizado em uma amostra sem poder estatístico. Em outras palavras, o tamanho da amostra foi insuficiente para se verificar uma diferença verdadeira entre os grupos de comparação. Isto sugere a necessidade de desenhos de estudo epidemiológicos compatíveis com os objetivos de estabelecer relações estatísticas putativas e causais, utilizando métodos de avaliação auditiva sensíveis para detecção precoce da perda por ototoxicidade, como a EOAPD e a HFA.

A perda auditiva sensorineural observada no estudo de Khosa-Shangase (2011) é o esperado nos casos de ototoxicidade. Ademais, outro achado relevante nesse estudo foi a perda da função coclear ao exame de EOAPD com audiometria normal em 45 participantes, mostrando a sensibilidade do exame de EOAPD no acompanhamento da perda auditiva desses pacientes.

Ressalta-se que nesse estudo epidemiológico longitudinal, o critério de agrupamento dos pacientes elegíveis para estabelecer uma associação putativa foi tecnicamente correto, pois os grupos de comparação se diferenciaram apenas quanto ao uso ou não de ARVs. Os participantes apresentavam PTA normal no

momento que iniciavam o acompanhamento do estudo. Contudo, o estudo careceu de ajustar um modelo estatístico para dados longitudinais.

No estudo de Torre et al. (2014) não se verificou associação entre o HIV e a diminuição da função coclear ao exame de EOAPD nos participantes com o vírus. Similarmente não se notou esta redução com o uso da TARV. No entanto trata-se de um estudo transversal onde podemos observar apenas a associação entre as variáveis de interesse e o desfecho. Além disso, não ficou claro o tempo médio de uso da TARV e da infecção pelo HIV. Este último tempo é muito difícil determinar, pois na grande maioria dos casos, se desconhece o momento da infecção. Os participantes deste estudo apresentavam parâmetros imunológicos normais e esquemas terapêuticos variáveis em número e não especificados em classes, assim o estudo impossibilita concluir sobre a associação entre a TARV e a perda auditiva.

Os mesmos autores (TORRE et.al, 2015), em estudo utilizando PTA como método de avaliação, observaram que os participantes com o HIV apresentavam limiares auditivos mais baixos (quanto mais baixo o limiar auditivo, maior a perda auditiva), contudo os ARVs não foram significativamente associados à perda auditiva. Porém, o desenho deste estudo tem as mesmas características descritas na pesquisa de Torre et. al (2014). Os autores compararam pacientes com o HIV em uso de medicação com participantes sem o HIV, caracterizando uma comparação inadequada, pois o grupo de participantes sem o HIV não deveria ser utilizado como grupo comparativo, já que o objetivo do estudo era avaliar o estado imunológico do participante com o HIV e os ARVs.

Outros estudos cometeram a mesma falha de desenho, como Fokouo et al. (2015) e Matas et al. (2014, 2017), pois estabeleceram associação estatística entre grupos de indivíduos não comparáveis. Esses autores utilizaram grupos expostos ao HIV e aos ARVs comparando-os com participantes sem nenhuma dessas exposições, estabelecendo assim uma associação indevida. Por isso, esses dados foram excluídos nos resultados apresentados.

Estudos observacionais transversais como o de Matas et al. (2017) verificaram um limiar auditivo mais baixo naqueles participantes com o HIV em uso de ARV, quando comparados com os participantes com o HIV sem uso destas medicações, o que sugere uma ação ototóxica.

No estudo in vitro realizado por Pru Thein et al. (2014), os autores observaram que o efavirenz mostrou-se altamente citotóxico, causando lise de 100% das células, sugerindo a sua utilização em doses baixas para evitar esse efeito. Dentre os medicamentos utilizados como linha de tratamento em alguns estudos aqui descritos, como a lamivudina e o estavudina, tiveram um efeito moderado, com menos mudanças significativas com a dose e o tempo de exposição. A toxicidade dos ARVs são diferentes para célula, tecido e órgão específico, assim a resposta das células auditivas HEI-OC1 podem ser diferentes das observadas em outras células de diferentes órgãos. (THEIN et al., 2014).

No estudo de Fokouo et al. (2015), ele compara duas linhas de tratamento com ARVs, onde o efavirenz está presente apenas na 1ª linha de tratamento, que foi o grupo com pior limiar de audibilidade, o que parece estar em consonância com o achado de Pru Thein et al. (2014), onde o efavirenz foi altamente ototóxico.

Outra avaliação que pode-se fazer desses estudos é sobre o tempo de exposição ao HIV e o estado imunológico desses indivíduos. Atualmente, o Ministério da Saúde preconiza o início do tratamento com os ARVs a partir do momento do diagnóstico, a fim de diminuir a carga viral média nacional e a incidência de doenças oportunistas. Assim, reduz a exposição ao HIV, às medicações ototóxicas utilizadas no tratamento das infecções oportunistas e aos agentes infecciosos causadores da perda auditiva.

Ao contrário do momento em que os trabalhos selecionados neste estudo foram realizados, quando o tratamento era preconizado de acordo com a contagem de LTCD4+ e o aparecimento de doenças definidoras de aids, assim o tempo de exposição ao vírus e o estado imunológico dos pacientes poderiam ser variáveis de confundimento do estudo. (WHO, 2013). Em trabalhos futuros, será possível estudar a comparação dos efeitos dos diferentes esquemas de ARVs sobre a audição dos indivíduos.

Outros fatores também foram apontados como causa de perda auditiva. Makau, Ongulo e Mugwe (2010) concluíram que a terapia ARV não causa perda auditiva nos pacientes com o HIV. Em seu estudo, observaram que os pacientes em tratamento há menos de seis meses tiveram piores resultados auditivos que os pacientes em uso há mais tempo. Eles atribuíram a melhora auditiva à diminuição da

carga viral e conseqüentemente à melhora da imunidade. Apesar de não ter sido estatisticamente significativo, notou-se um aumento da perda auditiva com o avanço da idade, sugerindo processo de envelhecimento precoce a que esses pacientes estão expostos. O mesmo foi observado por Torre et al. (2015).

Comorbidades relacionadas ao envelhecimento (senescência celular) precoce são observados nos pacientes infectados pelo HIV, como doenças cardíacas, ósseas, renais e hepáticas, neoplasias e declínio neurocognitivo. Essas alterações são atribuídas à inflamação e ativação imune crônica a que esses pacientes estão expostos. O DNA mitocondrial danificado pode causar redução da fosforilação oxidativa, que pode evoluir com alterações no funcionamento neural da orelha interna, levando ao estreitamento da vasa nervorum ou a uma taxa maior de apoptose. A redução da perfusão da cóclea associada à idade pode contribuir para a formação de metabólitos reativos do oxigênio e causar danos ao DNA mitocondrial. Também atribui-se a alguns ARVs (da classe dos ITRN) a toxicidade mitocondrial como causa para o envelhecimento precoce do sistema auditivo. (LUQUE et al., 2014).

Em estudo para avaliar a perda auditiva nos pacientes com o HIV, Westhuizen et al. (2013) dividiu o grupo em três categorias de acordo com a classificação de contagem de células LTCD4+ do Centro de Controle de Doenças (CDC). Observou-se que manifestações otológicas e auditivas são frequentes nestes pacientes e que elas aumentam com a progressão da doença. (VAN DER WESTHUIZEN et al., 2013).

A maioria dos estudos avaliados apresentou a perda auditiva sensorineural como a manifestação mais comum. (FOKOUO et al., 2015; MAKAU; ONGULO; MUGWE, 2010; MATAS et al., 2014, 2017; TORRE et al., 2015). As perdas condutivas que foram encontradas, os autores atribuíram a suscetibilidade a infecções de repetição, como otite média a que esses pacientes estão expostos devido à imunossupressão. (MATAS et al., 2014).

Matas et al. (2017) também observou a perda da audição como queixa auditiva mais frequente no grupo dos pacientes com o HIV em uso de ARV, e o tipo de perda sensorineural foi o mais encontrado nos pacientes observados. Também foi visto que a prevalência de perda auditiva sensorineural é significativamente

maior em pacientes em estágios mais avançados da doença. (VAN DER WESTHUIZEN et al., 2013).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que os estudos analisados estabeleceram uma associação estatística entre os antirretrovirais e a perda auditiva, contudo faltam estudos epidemiológicos que realizassem regressões estatísticas múltiplas que nos permitam estudar potenciais confundimentos junto aos fatores de exposição hipoteticamente relacionados à perda auditiva. Acresce-se a isso que as palavras-chave não selecionaram estudos longitudinais com estatísticas apropriadas para estabelecer uma relação de causalidade entre as variáveis exploratórias e o desfecho, que foi objeto desse estudo.

Conquanto, observou-se uma perda auditiva sensorineural naqueles que estavam em uso de antirretrovirais. Esse tipo de surdez está em concordância com a fisiopatologia conhecida nos processos de ototoxicidade.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para Tratamento da Co-Infecção entre HIV e Hepatites Virais**. Brasília: [s.n.], 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatite_010.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids**. Brasília: [s.n.], 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico HIV/Aids 2017**. Brasília: [s.n.], 2017a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: [s.n.], 2017b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>.
- CALDAS NETO, S. et al. **Tratado de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervicofacial**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2011. v.2, p.213-250.
- FOKOUO, J. V. F. et al. Effect of HIV infection and highly active antiretroviral therapy on hearing function: A prospective case-control study from Cameroon. **JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 141, n. 5, p. 436–441, 2015.
- GORGA, M. P. et al. **From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss**. *Ear and hearing*, 1997.
- KATZ, J. et al. **Tratado de Audiologia Clínica**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1999. p.590-609.
- KEMP, D. T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 64, n. 5, p. 1386–1391, nov. 1978.
- KEMP, D. T.; RYAN, S.; BRAY, P. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. **Ear and hearing**, 1990.
- KHOZA-SHANGASE, K. Highly active antiretroviral therapy: Does it Sound toxic? **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 142, 2011.
- LUQUE, A. E. et al. Hearing Function in Patients Living With HIV/AIDS. **Ear and Hearing**, v. 35, n. 6, p. e282–e290, 2014.
- MAKAU, S. M.; ONGULO, B. A.; MUGWE, P. The pattern of hearing disorders in HIV positive patients on anti-retrovirals at Kenyatta National Hospital. **East African medical journal**, v. 87, n. 10, p. 425–429, 2010.

MATAS, C. et al. Audiological manifestations in HIV-positive adults. **Clinics**, v. 69, n. 7, p. 469–475, 11 jul. 2014.

MATAS, C. G. et al. Audiological and electrophysiological alterations in HIV-infected individuals subjected or not to antiretroviral therapy. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, n. xx, ago. 2017.

PROBST, R. Otoacoustic emissions: an overview. **Advances in oto-rhino-laryngology**, v. 44, p. 1–91, 1990.

PROBST, R.; FP, H. Transiently evoked and distortion-product otoacoustic emissions: Comparison of results from normally hearing and hearing-impaired human ears. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 119, n. 8, p. 858–860, 1 ago. 1993.

THEIN, P. et al. Invitro assessment of antiretroviral drugs demonstrates potential for ototoxicity. **Hearing Research**, v. 310, p. 27–35, 2014.

TORRE, P. et al. Cochlear Function Among HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Men and Women. **Ear and Hearing**, v. 35, n. 1, p. 56–62, 2014.

TORRE, P. et al. Hearing Loss Among HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Men and Women. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 141, n. 3, p. 202, 1 mar. 2015.

VAN DER WESTHUIZEN, Y. et al. Auditory and otological manifestations in adults with HIV/AIDS. **International Journal of Audiology**, v. 52, n. 1, p. 37–43, 2013.

VIEIRA, A. B. C. et al. Manifestações otoneurológicas associadas à terapia anti-retroviral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 1, p. 65–69, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Consolidated Guidelines on The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recomendations for a public health approach. **Who 2013 Consolidated Guideline**, 2013.