



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

TACIANA SARMENTO CARDOSO DE OLIVEIRA

**ESTUDO DO EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO POTENCIAL  
EVOCADO AUDITIVO DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

BRASÍLIA – DF, 2012

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**TACIANA SARMENTO CARDOSO DE OLIVEIRA**

ESTUDO DO EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO POTENCIAL  
EVOCADO AUDITIVO DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências  
da Saúde como parte dos requisitos para a  
obtenção do título de Mestre em Ciências  
da Saúde pela Universidade de Brasília.

Orientador: Professor Doutor Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira

Brasília  
2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de  
Brasília. Acervo 1000927.

Oliveira, Taciara Samento Cardoso de.  
Oste      Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal  
         no potencial evocado auditivo de mulheres na pós-menopausa  
         / Taciara Samento Cardoso de Oliveira. -- 2012.  
         125 f. : il. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília,  
Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde, 2012.

Inclui bibliografia.

Orientação: Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira.

1. Hormonioterapia. 2. Climatério. 3. Distúrbios de  
audição. I. Oliveira, Carlos Augusto Costa Pires de.  
II. Título.

CDU 612.662.9

TACIANA SARMENTO CARDOSO DE OLIVEIRA

**ESTUDO DO EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO  
POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE MULHERES  
NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília.

Aprovada em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Banca Examinadora**

---

Presidente: Professor Doutor Carlos Augusto Costas Pires de Oliveira  
Professor Titular da Universidade de Brasília (UnB)  
Chefe da Unidade de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital  
Universitário de Brasília (HUB)

---

Membro Externo: Doutor Ronaldo Campos Granjeiro  
Professor da Escola Superior de Ciências da Saúde de Brasília (ESCS)  
Médico da Unidade de Otorrinolaringologia do Hospital de Base de Brasília

---

1º Membro: Doutor André Luiz Lopes Sampaio  
Médico da Unidade de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB)

---

Suplente: Doutora Vanessa Furtado de Almeida  
Fonoaudióloga do Hospital Santa Luzia

**AGRADECIMENTOS**

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus, por ter me dado saúde, uma família acolhedora e esta oportunidade de estar aqui.*

*Aos meus pais, Dalvo e Diana, por serem um exemplo para mim, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida e pelo incentivo constante para a realização deste trabalho.*

*À minha irmã, Waleska, pela amizade, companhia e ajuda constante.*

*Ao meu namorado, Lúcio, pela compreensão e pelo carinho durante a confecção deste trabalho.*

*Ao Professor Doutor Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira e ao Dr. André Luiz L. Sampaio, pela minha admiração ao trabalho exercido como profissionais e professores, por terem me concedido esta oportunidade e me confiado a responsabilidade deste trabalho.*

*Aos Médicos Ginecologistas, Dr. André L.A. Almeida e Dr. Rubens Iglesias, por terem participado ativamente desta pesquisa, por meio da seleção e do encaminhamento de várias pacientes.*

*Aos Professores Doutores, Abraham Shulman e Barbara Goldstein, pelos ensinamentos na área de eletrofisiologia da audição, favorecendo o aprofundamento dos meus conhecimentos.*

*Ao Dr. Ronaldo Campos Granjeiro, pela amizade, pelo incentivo e pela imensa ajuda na elaboração deste trabalho.*

*À Dra. Helga Moura Kerhle, pelas palavras de incentivo e ajuda na elaboração deste trabalho.*

*À Fga. Sílvia C. Lima Braga, pela colaboração e disponibilidade na realização de todos os exames audiológicos deste trabalho, de forma calma e paciente.*

*Ao Dr. Jesus Divino de Freitas Souto, por ter me influenciado a escolher a carreira médica, pela minha admiração por seu trabalho como médico e amigo da família.*

*À Fga. Marina Adelaide da Silva, pela amizade, pela ajuda e pelo incentivo na área de fonoaudiologia.*

*À Direção do Hospital de Base de Brasília, por ter autorizado a realização deste estudo*

*A todas as pacientes desta pesquisa, por terem contribuído para a realização deste trabalho.*

*“Quem tem uma razão de viver  
é capaz de suportar qualquer  
coisa.”*

(Nietzsche)

**RESUMO**

## RESUMO

---

**Introdução:** No climatério, as mudanças no sistema auditivo têm sido atribuídas, em parte, aos baixos níveis de hormônio ovariano. Teoricamente, o estrógeno e, em menor escala, a progesterona, podem influenciar a função auditiva em diferentes níveis do sistema nervoso central (SNC) através da sua ação em receptores específicos existentes em vários órgãos e sistemas, incluindo a orelha interna. Há vários estudos que correlacionam as alterações da orelha interna com a ação de hormônios. Todavia, os resultados são controversos e contraditórios. Alguns estudos relatam efeitos positivos, outros, efeitos negativos ou nulos. **Objetivo:** Investigar a influência da terapia de reposição hormonal no potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) em mulheres na pós-menopausa. **Métodos:** Trata-se de um estudo clínico prospectivo com 19 mulheres na pós-menopausa que utilizaram terapia de reposição hormonal (Grupo de Estudo - GE) e 25 mulheres na pós-menopausa que não utilizaram terapia de reposição hormonal ou placebo (Grupo Controle - GC), com idades entre 45 a 60 anos e limiar auditivo tonal maior ou igual a 25 dB nas frequências de 500 e 2.000 Hz, e até 40 dB nas frequências de 3.000 a 8.000 Hz. O PEATE foi avaliado antes e depois de três meses, em ambos os grupos. Foram comparadas as latências das ondas I, III, V, os interpicos I-III, III-V, I-V, as diferenças interaurais da onda V e do interpico I-V entre os dois grupos. **Resultados:** A média de idade não foi diferente entre os grupos (GE:  $51,5 \pm 0,7$ ; GC:  $52,9 \pm 0,6$ ). Não houve diferença significativa dos resultados entre os dois grupos (GE e GC) em termos das latências das ondas, interpicos ou diferenças interaurais ( $p > 0,05$ ), exceto em relação ao interpico III-V, que apresentou latências maiores no GC tanto no início quanto no final do estudo ( $p = 0,003$ ). **Conclusão:** Concluímos que a terapia de reposição hormonal oral combinada (acetato de noretisterona com estradiol) não modificou o PEATE de mulheres na pós-menopausa após três meses de uso contínuo.

**Palavras-chave:** Pós-menopausa; Terapia de Reposição Hormonal; PEATE.

***ABSTRACT***

## ABSTRACT

---

**Introduction:** In menopause, changes in the auditory system have been attributed in part to low levels of ovarian hormone. Estrogen and to a lesser extent, progesterone, can influence auditory function at different levels of the central nervous system (CNS) through its action on specific receptors in various organs and systems, including the inner ear. There are several studies that correlate changes in the inner ear with the action of hormones. However, the results of these studies are controversial and contradictory. Some reported positive effects, other, null or negative effects. **Objective:** To investigate the influence of hormone replacement therapy in modifying the auditory brainstem response (ABR) in postmenopausal women. **Methods:** This is a clinical prospective study with 19 postmenopausal women using hormone replacement therapy (study group – SG) and 25 postmenopausal women who did not use either hormone replacement treatment or placebo (control group – CG), with ages ranging from 45 to 60 years and pure-tone thresholds of 25 dB or better at frequencies between 500 and 2.000 Hz and of 40 dB or better at frequencies between 3.000 and 8.000 Hz. The auditory brainstem response was evaluated before and after three months in both groups. We compared the latencies of the waves I, III, V; the interpeak intervals I-III, III-V, I-V; interaural differences of wave V latency and interpeak interval I-V between the two groups. **Results:** The mean ages was not different between groups (SG:  $51.5 \pm 0.7$ ; CG:  $52.9 \pm 0.6$ ). There were no significant differences on the results between the two groups (SG and CG) in terms of the latencies of the waves, interpeak intervals or interaural differences ( $p > 0.05$ ), except for the interpeak III-V in the CG that showed longer latencies at the beginning and at the end of the study ( $p = 0.003$ ). **Conclusion:** We concluded that combined oral hormone replacement therapy (estradiol plus norethisterone acetate) had no effect over scores of ABR after three months of continuous use in postmenopausal women.

**Key-words:** Postmenopausal Women; Hormone Replacement Therapy; ABR.

***LISTAS***

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1</b> – Resultado do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início do Estudo.....	84
<b>Tabela 2</b> – Resultado do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo ao Final de Três Meses.....	84
<b>Tabela 3</b> – Resultados dos Parâmetros do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início do Estudo.....	85
<b>Tabela 4</b> – Resultados dos Parâmetros Avaliados no Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo Após Três Meses.....	86
<b>Tabela 5</b> – Avaliação da Presença de Zumbido no Grupo de Estudo e no Grupo Controle no Início do Estudo.....	88

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1:</b> Visão esquemática da via auditiva ascendente central desde a cóclea até o córtex auditivo.....	39
<b>Figura 2:</b> Registro do PEATE. Latências medidas em seres humanos e correlações funcionais e anatômicas.....	46
<b>Figura 3:</b> Resposta do PEATE com demonstração das medidas das latências absolutas e latências interpícos.....	48
<b>Figura 4:</b> Foto da Sala e do Equipamento (PEATE) utilizados na pesquisa atual, localizados na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF.....	76
<b>Figura 5:</b> Eletrodos utilizados no exame do PEATE na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF.....	78
<b>Figura 6:</b> Posicionamento dos quatro eletrodos e dos dois fones de inserção para o exame.....	79
<b>Figura 7:</b> Média das Latências dos Interpícos III-V Registradas no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início e ao Final de Três Meses.....	87
<b>Figura 8:</b> Média Geral dos Limiares Audiométricos (em decibéis - dB) das Frequências de 500 a 8.000 Hz Registradas no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início e ao Final de Três Meses.....	88

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS

---

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
ACO	Anticoncepcional oral
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAEP	<i>Brainstem Auditory Evoked Potencial</i>
BAER	<i>Brainstem Auditory Evoked Response</i>
BERA	<i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i>
BSER	<i>Brainstem Evoked Response</i>
CCE	Células Ciliadas Externas
CCI	Células Ciliadas Internas
CGM	Corpo Geniculado Medial
CGRP	Peptídeo ligado ao gene da calcitonina
CI	Colículo Inferior
COS	Complexo Olivar Superior
CS	Colículo Superior
dB	Decibel
dB NA	Decibel Nível de Audição
DHEA	Desidroepiandrosterona
Dif IA	Diferença Interaural
E	Estradiol
E2	Estradiol Sérico
EEG	Eletoencefalograma
ep	Erro Padrão
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAPD	Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção
EOAT	Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes
Fz	Eletrodo Ativo do PEATE
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GABA	Ácido Gama-amino-butírico
GC	Grupo Controle
GE	Grupo de Estudo
GND	Eletrodo terra do PEATE
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
HDL	<i>High-density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HRG	Hospital Regional do Gama
Hz	Hertz
IMK	Índice Menopausal de <i>Kupperman</i>
K	Íon potássio
kHz	Kilohertz
Kohms	Kilohms
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
LL	Lemnisco lateral

LH	Hormônio Luteinizante
LIP	Latência Interpicos
M1	Eletrodo referencial esquerdo do PEATE
M2	Eletrodo referencial direito do PEATE
mV	Milivolts
ms	Milissegundos
N	Número da amostra
Na	Íon sódio
NAMS	<i>North American Menopause Society</i>
NC	Núcleo Coclear
NCD	Núcleo Coclear Dorsal
NCVA	Núcleo Coclear Ventral Anterior
NCVP	Núcleo Coclear Ventral Posterior
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Progestágeno
PA	Potencial de Ação
PAI-1	Ativador do Inibidor do Plasminogênio
PEATE	Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico
PM	Potencial de Membrana
SNC	Sistema Nervoso Central
SES	Secretaria de Estado de Saúde
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TH	Terapia de Reposição Hormonal
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
%	Porcentagem
=	Igual
®	Marca Registrada
°C	Graus Celsius



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	24
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>26</b>
3.1 CLIMATÉRIO.....	26
<b>3.1.1 Manifestações Clínicas a Curto, Médio e Longo Prazo</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1.2 Terapia de Reposição Hormonal (TH)</b> .....	<b>30</b>
3.2 ANATOMOFISIOLOGIA DA AUDIÇÃO.....	34
<b>3.2.1 Via Auditiva Central</b> .....	<b>34</b>
3.2.1.1 Núcleo Coclear (NC) .....	34
3.2.1.2 Complexo Olivar Superior (COS) .....	35
3.2.1.3 Núcleos do Lemnisco Lateral (LL).....	36
3.2.1.4 Colículo Inferior (CI) .....	36
3.2.1.5 Colículo Superior (CS).....	36
3.2.1.6 Corpo Geniculado Medial (CGM) .....	37
3.2.1.7 Córtex Auditivo .....	37
<b>3.2.2 Neurotransmissores da Via Auditiva</b> .....	<b>40</b>
3.3 POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DO TRONCO ENCEFÁLICO (PEATE).....	41
<b>3.3.1 Janela</b> .....	<b>43</b>
<b>3.3.2 Tipo de Estímulo</b> .....	<b>43</b>
<b>3.3.3 Polaridade</b> .....	<b>44</b>
<b>3.3.4 Eletrodos</b> .....	<b>45</b>
<b>3.3.5 Origem das Ondas</b> .....	<b>45</b>
<b>3.3.6 Interpretação das Ondas</b> .....	<b>46</b>
<b>3.3.7 Análise dos Potenciais</b> .....	<b>47</b>
<b>3.3.8 Tipos de Resposta do PEATE</b> .....	<b>48</b>
3.3.8.1 Condutiva .....	49
3.3.8.2 Coclear .....	49
3.3.8.3 Retrococlear .....	49

<b>3.3.9 Aplicações Clínicas.....</b>	<b>50</b>
3.3.9.1 Estimativa do Limiar Auditivo .....	50
3.3.9.2 Aplicações Neurológicas .....	51
<b>3.4 EFEITOS DO ESTRÓGENO E DA PROGESTERONA NA VIA AUDITIVA.....</b>	<b>51</b>
<b>3.4.1 Mecanismo de Ação dos Hormônios Gonadais .....</b>	<b>53</b>
<b>3.4.2 Modificações na Via Auditiva e no PEATE relacionadas ao Gênero e à Idade .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.3 Modificações dos Limiares Auditivos e do PEATE durante o Ciclo Menstrual e a Gestação .....</b>	<b>59</b>
<b>3.4.4 Modificações dos Limiares Auditivos e do PEATE com o Uso de Anticoncepcionais Orais .....</b>	<b>61</b>
<b>3.4.5 Modificações dos Limiares Auditivos e do PEATE com o Uso de Reposição Hormonal na Menopausa .....</b>	<b>64</b>
3.4.5.1 Efeitos Positivos da Reposição de Estrógeno e Progesterona ..	64
3.4.5.2 Efeito Nulo da Reposição de Estrógeno e Negativo da Reposição de Progesterona .....	65
3.4.5.3 Efeito Negativo da Reposição de Estrógeno e Positivo da Reposição de Progesterona .....	66
3.4.5.4 Efeito Positivo da Reposição do Estrógeno e Nulo da Progesterona .....	66
3.4.5.5 Efeitos Negativos da Reposição de Estrógeno e Progesterona.	67
3.4.5.6 Efeito Nulo da Reposição Hormonal Combinada .....	67
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>70</b>
4.1 DELINEAMENTO DOS PACIENTES .....	70
4.1.1 Grupo de Estudo (GE).....	70
4.1.2 Grupo Controle (GC) .....	71
4.1.3 Indicações ao Uso de Terapia de Reposição Hormonal (TH) .....	71
4.1.4 Contraindicações Absolutas ao Uso de Terapia de Reposição Hormonal Oral .....	71
4.1.5 Contraindicações Relativas ao Uso de TH .....	71
4.1.6 Critérios Gerais de Inclusão.....	72
4.1.7 Critérios Específicos de Inclusão.....	72
4.1.8 Critérios Gerais de Exclusão .....	73
4.1.9 Aspectos Éticos .....	73
4.1.10 Coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	73
4.1.11 Levantamento da Saúde Geral e Ginecológica .....	74

4.1.12 Levantamento da Saúde Geral e Auditiva.....	74
4.1.13 Aferição de Limiar Tonal .....	74
4.1.14 Imitanciometria.....	75
4.1.15 Teste do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE).....	75
4.1.16 Análise Estatística dos Dados .....	80
5 RESULTADOS .....	83
6 DISCUSSÃO .....	91
7 CONCLUSÃO.....	106
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	108
ANEXO I - IMK (ÍNDICE MENOPAUSAL DE <i>KUPPERMAN</i> ).....	115
ANEXO II - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	116
ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	118
ANEXO IV - QUESTIONÁRIOS EM FORMATO PRÉ-ESTRUTURADO .....	120
ANEXO V - NORMATIZAÇÃO DO PEATE .....	121
ANEXO VI - EXAMES LABORATORIAIS .....	122

**INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

---

O climatério é a fase de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da mulher. Pode ser absolutamente assintomático para algumas mulheres e repleto de sintomas para outras. Quando sintomático, a mulher pode relatar alterações do humor (ansiedade, depressão e irritabilidade), atrofia urogenital (ressecamento vaginal, dispaurenia, vaginites, urgência urinária, disúria), diminuição da espessura e consistência da pele, sintomas vasomotores (fogachos), entre outros. A menopausa traz também como consequência uma piora do perfil lipídico feminino, com diminuição dos níveis de HDL-colesterol, elevação do colesterol total e do LDL-colesterol (1).

A Terapia de Reposição Hormonal (TH) traz alguns riscos e também benefícios à mulher menopausada. A *North American Menopause Society* (NAMS) (2) recomenda que a TH deva ser iniciada perto do período da menopausa (última menstruação da mulher) para tratar os sintomas vasomotores e prevenir a osteoporose em mulheres com alto risco de fratura. O estrogênio também exerce efeito positivo sobre o perfil lipídico, reduzindo o LDL-colesterol e elevando o HDL-colesterol. Mas a decisão de iniciar a TH deve ser sempre tomada em conjunto – o médico e a paciente –, pois existem alguns riscos que deverão ser levados em conta, como a elevação do risco de episódios tromboembólicos e de câncer de mama (1).

No climatério, as mudanças no sistema auditivo têm sido atribuídas, em parte, aos baixos níveis de hormônio ovariano. Teoricamente, o estrogênio e, em menor escala, a progesterona, podem influenciar a função auditiva em diferentes níveis do Sistema Nervoso Central (SNC), por meio de sua ação como moduladores de alguns neurotransmissores e também da sua ação em receptores específicos existentes em vários órgãos e sistemas, incluindo a orelha interna (3).

Há vários estudos que correlacionam alterações da orelha interna com a ação de hormônios. David Strachan (4), em 1996, relatou o primeiro caso na literatura de perda neurossensorial após a TH. Os casos de surdez súbita

atribuídos ao estrógeno, à progesterona ou à associação de ambos apresentaram invariavelmente boa evolução quando retirada a droga e realizado tratamento apropriado da fase aguda.

Além dos casos de surdez súbita, existem diversos estudos controversos e contraditórios em relação aos efeitos da TH no sistema auditivo. Alguns relatam efeitos positivos da TH, outros, efeitos negativos ou nulos, que serão mais bem detalhados ao longo do texto. Por esse motivo é que objetivamos realizar esta pesquisa, uma vez que existe a necessidade atual da determinação do real efeito da TH na via auditiva.

Entre os exames audiométricos, a medida do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE) tem se tornado parte dos testes audiológicos destinados a avaliar as manifestações dos vários complexos eletrofisiológicos associados à ativação do sistema auditivo (5), razão pela qual foi o exame de escolha para a realização do presente trabalho.

Apesar dos inúmeros estudos sobre o PEATE, poucos são os que o abordam em pacientes na pós-menopausa com audição normal, não obstante se tenha conhecimento da importância deste critério para melhor avaliação do PEATE e das mínimas alterações decorrentes de alguma intervenção terapêutica realizada. Além disso, existem estudos com outros vieses que prejudicam os resultados, como por exemplo, englobam diversos tipos e doses de TH em um mesmo grupo; não realizam a comparação do grupo de estudo com um grupo controle; não excluem patologias e uso de medicações que interferem na audição; não investigam a presença de patologias de ouvido médio e interno; não padronizam o tempo de uso de TH; realizam os exames audiológicos e o recrutamento de pacientes por diversos pesquisadores, sem a utilização dos mesmos critérios de avaliação e recrutamento.

Em nosso estudo, optamos por diminuir ao máximo esses vieses por meio do estabelecimento de critérios rígidos de inclusão e exclusão de pacientes na pesquisa, que serão apresentados em detalhe durante o texto.

Para melhor entendimento do estudo, será apresentado a seguir um resumo referente aos aspectos anatomofisiológicos da via auditiva central, bem como uma revisão sobre as modificações fisiológicas que ocorrem no climatério

e na pós-menopausa, além das indicações clínicas da terapia de reposição hormonal e a importância do PEATE como exame auxiliar no diagnóstico etiológico das alterações da via auditiva.

**OBJETIVOS**

## 2 OBJETIVOS

---

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo é investigar o efeito do uso da terapia de reposição hormonal oral combinada (TH) – com estradiol e acetato de noretisterona (estrógeno + progesterona - E+P) – no potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) de mulheres na pós-menopausa.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a latência absoluta das ondas I, III e V do PEATE de mulheres na pós-menopausa após o uso de terapia de reposição hormonal combinada.

Avaliar as latências dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE de mulheres na pós-menopausa após o uso de terapia de reposição hormonal combinada.

Avaliar a diferença da latência interaural da onda V e do interpico I-V do PEATE das orelhas de mulheres na pós-menopausa após o uso de terapia de reposição hormonal combinada.

**REVISÃO DA LITERATURA**

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

---

#### 3.1 CLIMATÉRIO

Define-se como climatério a fase de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da mulher (1). A cessação dos ciclos menstruais nas mulheres idosas é uma consequência direta do término da foliculogênese ovariana no útero (6).

Ocorrem variadas alterações na estrutura e na função ovariana, com gradativa diminuição da produção estrogênica e consequente aumento das gonadotrofinas hipofisárias, caracterizando um estado de hipogonadismo hipergonadotrófico. Permanece, após a menopausa, uma produção basal de estrona, androstenediona, testosterona, e mínima de estradiol e progesterona muitas vezes suficiente e capaz de manter o equilíbrio endocrinológico e clínico (1).

O Climatério varia, em geral, dos 40 aos 65 anos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (7). Pode ser dividido em: pré, peri e pós-menopausa. A pré-menopausa inicia-se, em geral, após os 40 anos, em mulheres com ciclos menstruais regulares ou com padrão menstrual similar ao que tiveram durante sua vida reprodutiva. Há também diminuição da fertilidade. A perimenopausa ou transição menopausal começa dois anos antes da última menstruação e estende-se até um ano após. As mulheres apresentam ciclos menstruais irregulares e alterações endócrinas (hormonais). A pós-menopausa começa um ano após o último período menstrual. É subdividida, por sua vez, em precoce (até 5 anos da última menstruação) ou tardia (mais de 5 anos). Mais recentemente, tem-se dividido o climatério em transição menopausal e pós-menopausa (1).

A menopausa corresponde ao último período menstrual, assim reconhecida após passados 12 (doze) meses da sua ocorrência. A idade média de entrada na menopausa é de 50 anos, sendo definida como precoce quando se estabelece antes dos 40 anos e tardia quando ocorre após 55 anos (1).

### **3.1.1 Manifestações Clínicas a Curto, Médio e Longo Prazo**

A maioria das mulheres apresenta algum tipo de sinal ou sintoma no climatério, que varia de leve a muito intenso na dependência de diversos fatores. Embora, no Brasil, haja uma tendência das sociedades científicas em considerá-lo como uma endocrinopatia verdadeira, a OMS (7) define o climatério como uma fase biológica da vida da mulher e não um processo patológico. Os sinais e sintomas clínicos do climatério ainda podem ser divididos em transitórios – representados pelas alterações do ciclo menstrual e pela sintomatologia mais aguda – e não transitórios – representados pelos fenômenos atróficos genitourinários e por distúrbios no metabolismo lipídico e ósseo (1).

As manifestações clínicas transitórias são representadas pelos clássicos sintomas neurovegetativos ou vasomotores, como os fogachos, com ou sem sudorese, e por uma variedade de sintomas neuropsíquicos. Podem aparecer de forma isolada, na mulher que ainda menstrua regularmente, ou, como ocorre com mais frequência, quando se iniciam as alterações do ciclo menstrual.

Em adição aos sintomas clássicos de hipoestrogenismo, algumas mulheres relatam quadros clínicos sugestivos de concentrações séricas de estrogênio elevadas, tais como, distensão abdominal e mastalgia, principalmente na perimenopausa. Essas manifestações clínicas refletem a intensa flutuação que os estrogênios apresentam nessa fase, necessitando de uma abordagem clínica e terapêutica específica e individualizada.

Os sintomas associados ao climatério frequentemente não persistem nas mulheres idosas. No entanto, essa associação não significa que todos os sintomas sejam específicos dessa faixa etária. Enquanto os sintomas vasomotores, como os fogachos, são típicos deste período, os sintomas neuropsíquicos, embora ocorram com certa frequência nesta época, principalmente nos países ocidentais, não são específicos do climatério. As alterações do humor, a ansiedade e a depressão também são encontradas em outras faixas etárias e, portanto, não têm relação exclusiva com a insuficiência estrogênica.

Durante a fase da transição menopausal, ocorrem alterações menstruais. Os ciclos menstruais apresentam variações na regularidade e nas características do fluxo. Inicialmente pode ocorrer uma tendência ao encurtamento gradativo da periodicidade, devido à maturação folicular acelerada e a consequente ovulação precoce, o que pode ser seguido por uma fase lútea com baixa produção de progesterona e instalação de ciclos pró ou polimenorreicos, com fluxo diminuído ou aumentado. Após essa fase inicial, comumente passam a ocorrer ciclos anovulatórios e o maior espaçamento entre as menstruações.

Os distúrbios neurovegetativos ou sintomas vasomotores constituem o sintoma mais comum nas mulheres, podendo ocorrer em qualquer fase do climatério. Manifestam-se como sensação transitória súbita e intensa de calor na pele (fogachos ou “ondas de calor”), principalmente do tronco, do pescoço e da face, que pode apresentar hiperemia, acompanhada na maioria das vezes de sudorese, além de desconforto e mal-estar. Sua intensidade varia muito, desde muito leves a intensos, ocorrendo esporadicamente ou várias vezes ao dia. A duração pode ser de alguns segundos a 30 minutos. A etiologia das ondas de calor é controversa, na maioria dos estudos é atribuída a alterações no centro termoregulador provocadas pelo hipoestrogenismo, levando a um aumento na noradrenalina e dos pulsos de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) e do LH. Outros sintomas neurovegetativos encontrados frequentemente são os calafrios, a insônia ou sono agitado, vertigens, parestesias, diminuição da memória e fadiga.

Os sintomas neuropsíquicos também são comuns e compreendem a labilidade emocional, ansiedade, nervosismo, irritabilidade, melancolia, baixa da autoestima, dificuldade para tomar decisões, tristeza e depressão. Esses sintomas podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto em algum período do climatério em intensidade variável. Do ponto de vista biológico, os estrogênios podem desempenhar uma ação moduladora sobre os neurotransmissores cerebrais, especialmente a serotonina, relacionada ao humor. A diminuição do estrogênio pode influenciar os níveis de serotonina e, conseqüentemente, relacionar-se a um aumento dos casos de depressão durante o climatério, em mulheres predispostas. Embora o aparecimento da

depressão no climatério seja mais comum que em outras etapas da vida, torna-se muito difícil a comprovação de que somente o hipoestrogenismo seja a sua origem, sugerindo uma etiologia multifatorial (ambiental, sociocultural e individual). Em relação aos fatores ambientais, aspectos extrínsecos – como estilo de vida (atividade física, dieta e tabagismo) – podem influenciar diretamente os sintomas na perimenopausa.

A maioria dos problemas relacionados à esfera sexual na peri ou após a menopausa referem-se às alterações anatomofuncionais deste período, a partir dos fenômenos de hipo ou atrofia no aparelho genitourinário. Entre as disfunções comportamentais, estão a diminuição da libido e da frequência e da resposta orgástica, relacionadas a questões psicosssexuais e hormonais (1).

As manifestações clínicas não transitórias do climatério serão citadas a seguir (1).

A etiologia dos prolapso genitais é relacionada a muitos fatores, como a constituição estrutural óssea e muscular da pelve, a qualidade da assistência obstétrica, a paridade, fatores raciais, o metabolismo do colágeno e o envelhecimento dos tecidos. A insuficiência estrogênica relativa que se inicia com o climatério desempenha papel relevante para o surgimento ou o agravamento das distopias, em razão da diminuição da elasticidade e da hipotrofia músculo-ligamentar.

A incontinência urinária ocorre por diversos fatores, como enfraquecimento do assoalho pélvico, adelgaçamento do tecido periuretral, danos secundários a partos, cirurgias, radiação, tabagismo, obesidade, distúrbios neurológicos e outros.

Em relação ao tecido (mucosa) que reveste o aparelho genitourinário, a maioria das mulheres, após a menopausa, apresenta algum grau de adelgaçamento, diminuição de lubrificação e maior fragilidade nas relações sexuais. Sintomas como disúria, síndrome uretral, urgência miccional, infecções urinárias, dor e ardor ao coito sugerem a necessidade de avaliação do grau de atrofia e instituição de tratamento.

A condição do hipoestrogenismo pode influenciar a elevação dos níveis de colesterol e triglicérides, ocorrendo um aumento nas taxas de LDL e

diminuição nas de HDL. Essa situação pode ser favorável à instalação de dislipidemia, aterosclerose, doença coronariana, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, que estão entre as principais causas de mortalidade nas mulheres. Além disso, podem ocorrer efeitos sobre a hemostasia, com o aumento de elementos envolvidos no mecanismo de coagulação. O aumento do fator VII (pró-coagulante), do fibrinogênio e do PAI-1 (ativador do inibidor do plasminogênio) pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, aumentando assim o risco de tromboembolismo no climatério.

A osteoporose é definida como uma doença sistêmica progressiva que leva a uma desordem esquelética caracterizada por força óssea comprometida, predispondo a um aumento do risco de fratura. Afeta indivíduos de maior idade, de ambos os sexos, principalmente mulheres após a menopausa, que também apresentam mais fraturas.

A genética contribui com cerca de 70% para o pico de massa óssea, enquanto o restante fica por conta da ingestão de cálcio, exposição ao sol, prática de atividades físicas durante toda vida, especialmente durante a puberdade – aproximadamente 60% da massa óssea são formados durante o desenvolvimento puberal. As mulheres no climatério podem apresentar uma diminuição acelerada da massa óssea após a última menstruação, a qual pode ser até 10 vezes maior do que a observada no período de pré-menopausa (1).

### **3.1.2 Terapia de Reposição Hormonal (TH)**

O tratamento pela administração de hormônios visa, em especial, combater os sintomas vasomotores e o ressecamento vaginal (que causa a dispareunia) e da pele, preservar a massa óssea, melhorar o sono, impedir a deteriorização da função cognitiva e estimular a libido.

As sociedades científicas internacionais entraram em consenso de que a TH deve ser iniciada para alívio dos sintomas desagradáveis relacionados à redução dos esteroides sexuais, como alterações menstruais, fogachos/sudorese e aqueles consequentes da atrofia urogenital. A dose ministrada deve ser a mínima eficaz para melhorar os sintomas, devendo ser interrompida assim que os benefícios desejados tenham sido alcançados ou os riscos superem os benefícios.

Atualmente, a TH não deve mais ser iniciada com o objetivo de prevenção primária ou secundária de doença cardiovascular. O mesmo ocorre em relação à osteoporose, em que a TH não é a primeira escolha de tratamento, já que existem outras condutas com resultados bastante satisfatórios, a não ser que haja também outras indicações para a terapia hormonal (1).

Existem algumas contraindicações absolutas ao uso da terapia hormonal (1), como: 1) câncer de mama; 2) câncer de endométrio; 3) doença hepática grave; 4) sangramento genital não esclarecido; 5) história de tromboembolismo agudo e recorrente; 6) porfiria.

Entre as contraindicações relativas (1) estão: 1) hipertensão arterial; 2) *diabetes mellitus* não controlado; 3) endometriose e 4) miomatose uterina.

Podemos citar como efeitos colaterais dos progestágenos (P) (1): dor nas mamas, cólicas abdominais, alterações de humor, fadiga, depressão, irritabilidade, alterações na pele, ganho de peso, ansiedade e dores generalizadas, dependentes da dose e tipo do progestágeno utilizado.

Em relação aos efeitos colaterais dos estrogênios (E) (1) estão: náuseas, distúrbios gastrointestinais (quando utilizados por via oral), sensibilidade mamária, dor de cabeça, retenção de líquido, edema, provável estímulo a leiomiomas e endometriose.

Há variações individuais e até mesmo entre os diferentes compostos estrogênicos, no que se refere aos efeitos colaterais (1).

Ao longo das últimas décadas, vários estudos sugeriram que o uso de TH na menopausa não apenas aliviava os sintomas vasomotores, como também reduzia o risco de várias doenças crônicas, como osteoporose e doença cardiovascular. Todavia, em 2002, os resultados de um estudo prospectivo randomizado realizado pela *Women's Health Initiative* (WHI) demonstrou que muitos dos benefícios identificados em estudos anteriores observacionais não estavam presentes na população randomizada estudada. Em resposta a esses achados da WHI, o uso da TH caiu drasticamente (8).

A WHI confirmou uma diminuição do risco de osteoporose e um aumento do risco de câncer de mama em mulheres em uso de estrógeno e progestina

(progesterona sintética), além de aumento de doença coronariana, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. Recentemente, existem também trabalhos sugerindo uma ligação entre TH e câncer de pulmão e ovário (8).

Em artigo recente (março de 2012), a *North American Menopause Society* (NAMS) (2) fez algumas considerações em relação à TH:

1) A TH com estrógeno (E) sozinho ou estrógeno com progesterona (E+P) é o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores da menopausa e suas consequências, como diminuição da qualidade do sono, irritabilidade, dificuldade de concentração e redução da qualidade de vida. A progesterona reduz os sintomas vasomotores, mas não tão efetivamente quanto o estrógeno.

2) Baixas doses de TH são efetivas em manter e melhorar a densidade mineral óssea, e podem ser utilizadas para prevenir a osteoporose na pós-menopausa.

3) A TH combinada não é recomendada para proteção coronariana em mulheres de qualquer idade. O início de TH por mulheres de 50 a 59 anos ou por aquelas com 10 anos de menopausa parece não aumentar o risco de doença coronariana. A reposição hormonal apenas com estrógeno no início da pós-menopausa parece reduzir o risco de doença coronariana.

4) Mulheres com história prévia de tromboembolismo venoso, obesas ou com mutação do fator V de *Leiden* possuem um elevado risco de tromboembolismo com o uso de TH.

5) Não há indicação de TH como prevenção de *diabetes mellitus* tipo 2.

6) Uso de TH apenas com estrógeno em mulheres com útero intacto está associado a um maior risco de câncer de endométrio. A TH não está recomendada para mulheres com história de câncer de endométrio.

7) Existe um maior risco de câncer de mama com o início da TH nos primeiros anos da pós-menopausa. O diagnóstico desta patologia aumenta com o uso de TH acima de 3 a 5 anos.

8) Os resultados sobre o risco de câncer de ovário são conflitantes.

9) Embora a TH tenha um efeito positivo no humor e no comportamento, não pode ser utilizada com o objetivo de agir como um antidepressivo.

10) Não existe confirmação de que a TH utilizada logo no início da menopausa aumenta ou diminui a taxa de declínio cognitivo ou demência. Por isso, não deve ser utilizada com esse objetivo.

Portanto, como conclusão, a NAMS recomenda que a TH deve ser iniciada perto do período da menopausa para tratar os sintomas relacionados a ela e prevenir osteoporose em mulheres com alto risco de fratura. O uso de estrógeno sozinho é mais favorável do que o uso de terapia hormonal combinada. A recomendação do uso de TH gira em torno de 3 a 5 anos, pelo risco de câncer de mama (2).

Várias formas de terapia de reposição hormonal têm sido avaliadas e utilizadas há aproximadamente 50 anos. Todavia, houve pouca mudança no modo de administração nos últimos 10 a 15 anos. Desde os anos 70, ficou clara a necessidade de administração de progesterona adicionada a estrógeno para as mulheres com útero intacto, para minimizar o risco de hiperplasia endometrial e de câncer de endométrio. Entretanto, alguns progestágenos têm causado vários efeitos colaterais e mudanças metabólicas indesejáveis. Com isso, a procura por novos progestágenos que sejam “metabolicamente amigos” continua.

Embora a via de administração de TH mais utilizada seja a oral, existem outras vias de administração, como os adesivos, a administração local intravaginal em forma de gel ou a administração local através de dispositivos intrauterinos. A administração contínua de estrógeno em combinação com progestágenos ou a utilização de novos compostos, como a tibolona, tem sido uma nova alternativa para o problema de sangramento regular, que muitas mulheres acham inaceitável (9).

## 3.2 ANATOMOFISIOLOGIA DA AUDIÇÃO

### 3.2.1 Via Auditiva Central

As conexões auditivas centrais são extremamente complexas. A organização do sistema auditivo é tonotópica. Desde a membrana basilar até o córtex auditivo, o sistema é organizado espacialmente de acordo com a frequência sonora (10). O número de fibras nervosas aumenta consideravelmente da periferia em direção ao lobo temporal (11).

#### 3.2.1.1 Núcleo Coclear (NC)

Todas as fibras aferentes do nervo coclear (VIII NC) terminam nos núcleos cocleares, que assim são designados: núcleo coclear dorsal (NCD), núcleo coclear ventral anterior (NCVA) e núcleo coclear ventral posterior (NCVP). Ao atingirem a região dos núcleos, os axônios do nervo coclear se bifurcam. Cada fibra envia um ramo ascendente para o NCVA e um ramo descendente para o NCD ou para o NCVP. Dessa forma, nos núcleos cocleares, inicia-se o processo de tratos paralelos característicos do sistema.

Os núcleos cocleares coletam informações auditivas e as distribuem às diferentes áreas de irradiação auditiva. Eles também desempenham importante função de análise de frequência e de tempo. Embora os núcleos cocleares recebam quase exclusivamente as fibras do nervo acústico homolateral, as fibras que deles se originam são distribuídas para diferentes tratos ascendentes.

O NCVA dá origem à estria acústica ventral, cujas fibras dirigem-se, direta ou indiretamente (através do núcleo medial do corpo trapezoide), ao complexo olivar superior. Esse trato destina-se essencialmente à convergência de informações provenientes das duas orelhas; pode-se dizer, assim, que se trata de um trato binaural.

O NCVP dá origem à estria acústica intermediária, cuja função não é bem conhecida. Sabe-se que ele está conectado aos núcleos periolivares e atinge os núcleos do lemnisco lateral e do colículo inferior.

O NCD dá origem à estria acústica dorsal ou trato monoaural contralateral, que leva apenas informações da orelha contralateral. Muitas fibras das estrias ventrais e dorsais terminam nos núcleos do lemnisco lateral; as restantes prosseguem diretamente ao núcleo central do colículo inferior (11).

#### 3.2.1.2 Complexo Olivar Superior (COS)

Após o NC, a maioria das fibras cruza o tronco cerebral para o complexo olivar superior contralateral (COS); um número menor de fibras segue ao COS ipsilateral.

O COS é considerado o primeiro centro ascendente do sistema auditivo, recebendo impulsos convergentes de ambas as orelhas. Os núcleos auditivos acima do COS podem ser excitatórios ou inibitórios. Tipicamente, estímulos da orelha contralateral são excitatórios e estímulos ipsilaterais, inibitórios. Na parte medial do COS originam-se as fibras eferentes contralaterais, que terminam nas células ciliadas externas e, na parte lateral, as fibras eferentes ipsilaterais, que terminam nas células ciliadas internas (10).

Estudos neurofisiológicos em que os complexos olivares superiores são seletivamente destruídos mostraram que eles são essenciais para a localização da fonte sonora. As lesões localizadas acima do complexo olivar superior resultam na incapacidade de localizar sons no hemisfério contralateral. Assim, por exemplo, uma lesão no lemnisco lateral esquerdo fará com que o paciente seja incapaz de localizar um som produzido a sua direita. As lesões a este nível, contudo, raramente constituem causa para surdez central (11).

### 3.2.1.3 Núcleos do Lemnisco Lateral (LL)

É um trato localizado na parte lateral do tronco cerebral que estabelece conexões entre advindos dos núcleos cocleares, do complexo olivar superior e do núcleo central do colículo inferior (11).

### 3.2.1.4 Colículo Inferior (CI)

São estruturas simétricas que se sobressaem no teto da parte média do cérebro. Estudos histológicos chegam a identificar dez áreas distintas, mas a maioria cita apenas três áreas clássicas: núcleo central (maior e mais bem estudado), núcleo externo e núcleo pericentral.

O núcleo central é passagem obrigatória para as fibras do lemnisco lateral.

O colículo inferior (CI) é um núcleo complexo que está provavelmente envolvido em várias funções auditivas, incluindo a diferenciação da frequência e da intensidade dos sons, audição binaural (10), além da localização espacial dos sons.

A sensibilidade às alterações de amplitude e frequência sonoras muito provavelmente condiciona os neurônios a identificarem os fonemas específicos e as entonações necessárias para o reconhecimento da fala. Está ligada, também, aos reflexos da atenção e envia projeções relacionadas com reflexos oculares.

A lesão bilateral causa incapacidade de discriminação auditiva. A lesão unilateral pode não acarretar nenhum problema auditivo (11).

### 3.2.1.5 Colículo Superior (CS)

Recebe informação sensorial de diversas origens – de áreas periolivares, do núcleo ventral do lemnisco lateral, do colículo inferior e do córtex cerebral. Dele originam-se fibras relacionadas com movimentos dos olhos, das orelhas, da cabeça e pescoço. Por essa razão, é considerado o centro coordenador dos movimentos que ocorrem como resposta a estímulos sonoros (11).

### 3.2.1.6 Corpo Geniculado Medial (CGM)

O corpo geniculado medial (CGM) constitui a principal estação auditiva intermediária do hipotálamo. Esse complexo nuclear possui pelo menos três subnúcleos: o ventral, o medial e o dorsal. O subnúcleo principal, e o mais bem compreendido, é o ventral, que recebe fibras do núcleo central do colículo inferior (homolaterais), do núcleo pericentral do colículo inferior (contralaterais), do núcleo reticular do tálamo (homolaterais) e do córtex auditivo. O subnúcleo ventral emite fibras para o córtex cerebral e para as áreas ao seu redor. Acredita-se que esse subnúcleo seja responsável pela transmissão de informações relacionadas com frequências, intensidades e binauralidade para o córtex (11).

### 3.2.1.7 Córtex Auditivo

O córtex auditivo está localizado na fissura de *Sylvian*, no lobo temporal, com várias áreas auditivas secundárias ao redor desta área primária. Em cada área, as células estão organizadas de forma tonotópica em colunas, com cada coluna responsável por um atributo especial. Uma coluna pode estar associada à intensidade auditiva, outra proporcionar resposta inibitória à estimulação de uma orelha e resposta excitatória na outra orelha.

Os núcleos dentro do CGM que enviam fibras para o córtex auditivo também recebem fibras de outras áreas do córtex. Lesões bilaterais do lobo temporal podem produzir uma variedade de efeitos, como por exemplo, “surdez cortical”, o que inclui problemas na discriminação auditiva, na localização do som, no processamento de informações etc. (10).

As áreas auditivas no córtex cerebral incluem uma área primária, chamada área AI, também denominada giro temporal transversal de *Helsh* (áreas 41 e 42 de *Brodmann*), localizada na fissura silviana. Outras áreas que estão localizadas ao seu redor são designadas conjuntamente como AII.

Imediatamente atrás, encontra-se o giro angular, que representa a região da área de *Wernicke*, ou plano temporal, responsável pelo reconhecimento dos estímulos linguísticos e da compreensão da fala. O plano

temporal é a região cortical mais posterior à fissura de *Sylvian*, correspondendo à região de associação temporal e relacionada à linguagem.

O sistema auditivo central é constituído pelas vias ascendentes, pelas vias descendentes, pelos seus núcleos e pelas inter-relações dessas estruturas (Figura 1). Essas vias, altamente complexas, mantêm nas fibras nervosas e nos núcleos uma distribuição tonotópica, ou seja, há uma distribuição espacial relacionada ao som (11).

Existe uma comunicação bilateral das áreas corticais auditivas através de um feixe de fibras nervosas, interconectando os dois hemisférios cerebrais, chamado de corpo caloso.

O sistema auditivo eferente e descendente origina-se no córtex auditivo e termina nas células sensoriais do órgão de Corti. Este sistema permite o controle dos centros superiores sobre os centros inferiores e sobre o órgão sensorial periférico.

Durante o seu trajeto descendente, o sistema auditivo eferente interage com o sistema aferente por meio de um controle de retroalimentação em praticamente todos os seus níveis. Existem projeções córtico-talâmicas, tálamo-coliculares, colículo-olivares e olivo-cocleares. Do complexo olivar, originam-se as fibras descendentes que fazem conexão direta, através da via motora facial e da via olivo-coclear, com as células ciliadas externas do órgão de Corti contralaterais em 75% dos casos e ipsilaterais em 25% dos casos, cuja função está relacionada com a inibição dos impulsos elétricos gerados no nervo acústico (10,11).

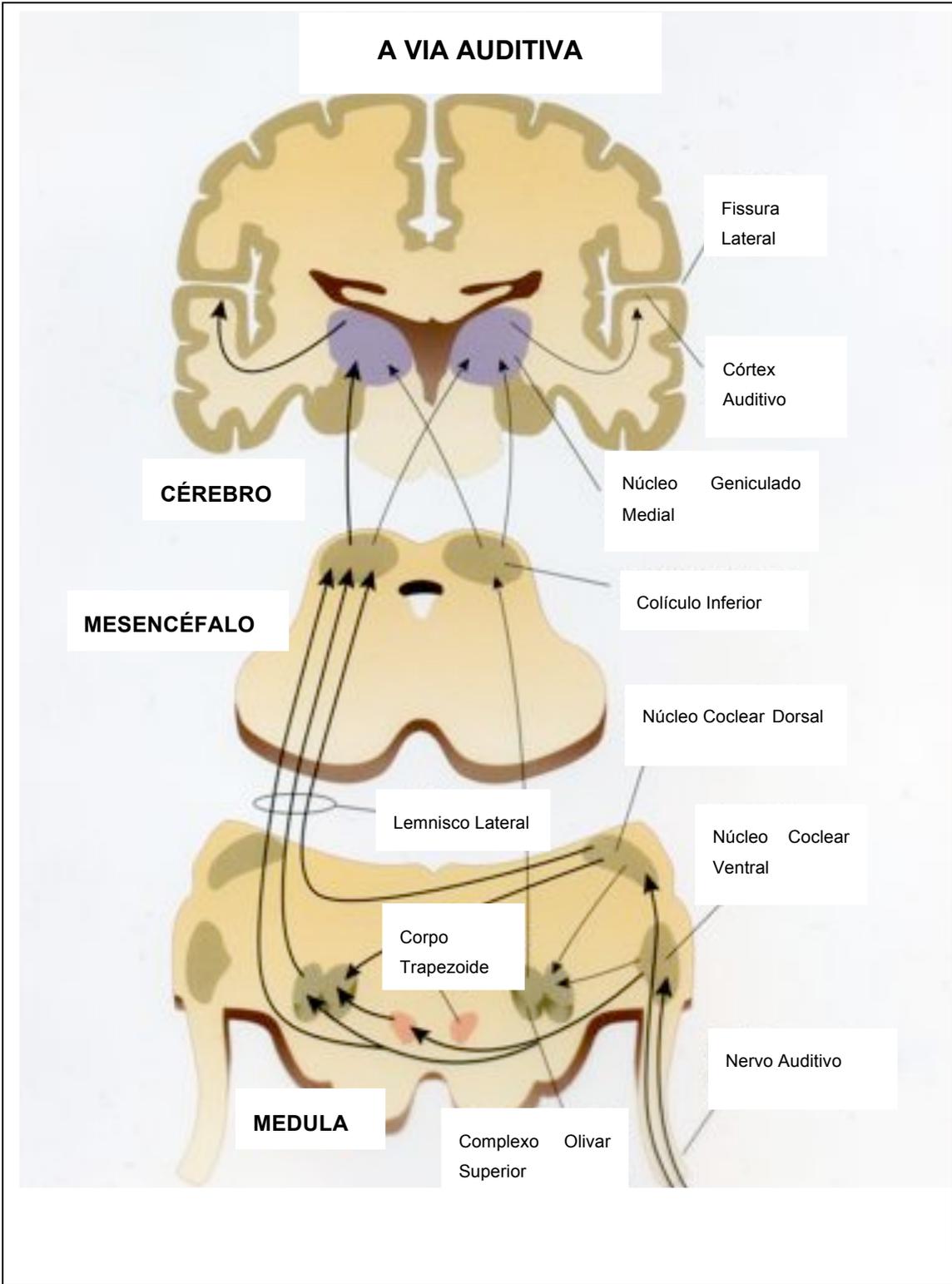


Figura 1 – Visão esquemática da via auditiva ascendente central desde a cóclea até o córtex auditivo (Fonte: <http://www.courses.washington.edu>. Acesso em: 2 abr. 2012)

### 3.2.2 Neurotransmissores da Via Auditiva

O neurotransmissor é uma molécula que aplicada em uma célula nervosa reproduz o efeito da estimulação elétrica.

O glutamato é o neurotransmissor liberado nas sinapses aferentes entre as células ciliadas internas e os neurônios aferentes, tendo uma função excitatória.

O óxido nítrico é um gás e pode provocar o relaxamento do endotélio vascular e atuar na neurotransmissão da regulação sanguínea. Está relacionado à regulação do glutamato. A inibição do mesmo pode causar redução do fluxo sanguíneo da orelha interna.

Além da inervação aferente, a cóclea é inervada por fibras eferentes que modificam o modo como a cóclea responde aos sons. A inervação eferente pode ser dividida em três grupos que diferem um do outro pelos neurotransmissores que a contêm. Esses grupos são o eferente medial e dois grupos eferentes laterais, onde existem vários neurotransmissores: acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA), dopaminas, encefalinas, dinorfinas, peptídeo ligado ao gene da calcitonina (CGRP). Estes neurotransmissores podem coexistir em um mesmo conjunto de neurônios ou em todos. Pode ocorrer inibição, potenciação ou modulação de um neurotransmissor em relação ao outro.

O sistema eferente medial nasce da porção medial do complexo olivar superior que é responsável por uma inervação substancial para a cóclea. As fibras são largas, mielinizadas e terminam nas células ciliadas externas. A acetilcolina é o neurotransmissor dessa via. Há uma população de fibras eferentes laterais que se origina na região da oliva superior lateral. São eferentes pequenos e não mielinizados e a maioria termina nas fibras aferentes radiais que inervam as células ciliadas internas. Muitos desses neurônios parecem ser colinérgicos e também contêm CGRP e encefalinas. O papel desse feixe natural eferente lateral não está claro. Uma segunda população de eferentes laterais pode usar o GABA. Essas fibras geralmente também inervam as fibras aferentes radiais embora ambas as populações de eferentes laterais

possam prover a inervação de células ciliadas externas, especialmente na região apical da cóclea.

A acetilcolina hiperpolariza a célula ciliada externa e altera as suas propriedades. A dopamina também é um neurotransmissor do sistema eferente lateral e modula o glutamato.

Portanto, pode-se concluir que o principal neurotransmissor do sistema aferente coclear é o glutamato (células ciliadas internas e externas), tendo propriedades excitatórias rápidas, sendo conhecido o seu efeito neurotóxico quando liberado em excesso ou reciclado incompletamente. Em relação ao sistema eferente coclear medial, o principal neurotransmissor é a acetilcolina e no sistema eferente lateral, o GABA. A neurotransmissão do GABA bloqueia o efeito ativador da acetilcolina e previne a superestimulação dos aferentes das células ciliadas internas (12,13).

No tronco auditivo cerebral, os principais neurotransmissores são o glutamato, a glicina, a acetilcolina e o GABA e dentro do SNC, o glutamato e a glicina (13).

Segundo Deniz et al. (14), existem fibras e terminações serotoninérgicas na maioria dos núcleos auditivos do colículo inferior, do lemnisco lateral e complexo olivar superior e estão envolvidas na modulação nos núcleos da cóclea, colículo inferior e amígdala. A disfunção da atividade serotoninérgica nas vias auditivas inibe a habituação na rede neural.

### 3.3 POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DO TRONCO ENCEFÁLICO (PEATE)

Os potenciais evocados auditivos consistem no registro da atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo, da orelha interna até o córtex cerebral, em resposta a um estímulo acústico. Têm-se tornado parte da bateria de testes audiológicos, com o objetivo de avaliar as manifestações dos vários complexos eletrofisiológicos associados à ativação do sistema auditivo (15).

Várias siglas são utilizadas para designar os potenciais evocados auditivos do tronco encefálico: BSER (*brainstem evoked response*), BAEP (*brainstem auditory evoked potencial*), BAER (*brainstem auditory evoked response*), ABR (*auditory brainstem response*), BERA (*brainstem evoked*

*response audiometry*) e, por fim, PEATE (*potencial evocado auditivo do tronco encefálico*), que é a tradução do nome do exame para o português (16).

Neste trabalho utilizaremos o termo PEATE para a descrição do potencial evocado auditivo do tronco encefálico.

O PEATE adquiriu um importante papel na audiologia e na otorrinolaringologia desde a sua descrição por Jewett & Williston em 1971 (5).

Convém recordar conceitos básicos de neurofisiologia – potencial de membrana (PM) e potencial de ação (PA). O PM é o resultado do excesso de ânions e cátions que se acumulam, respectivamente, nas faces interna e externa das células nervosas, por meio de transporte ativo ou gradiente de concentração, promovendo assim uma diferença de potencial de 85 mV.

PA é a sequência de alterações rápidas no potencial de membrana, deflagradas por qualquer agente elétrico, químico ou físico que perturbe o estado normal de repouso da fibra nervosa. A atividade bioelétrica provocada por uma estimulação auditiva é conhecida como potencial evocado auditivo ou potencial auditivo (15).

Jewett & Williston (5) registraram, em humanos, uma resposta composta de uma série de 5 a 7 picos e sugeriram representar a atividade neuroelétrica nos núcleos auditivos e tratos nervosos do tronco encefálico. Esses autores mostraram que as respostas evocadas por um estímulo de 75 decibéis no nível de audição (dB NA) podiam ser registradas por eletrodos localizados no vértex craniano e nas mastoides e consistiam em uma série de sete ondas, denominadas em numerais romanos de I a VII. Essas ondas têm sido utilizadas desde essa época para identificar os vários componentes da audiometria de tronco encefálico, sendo as cinco primeiras mais fáceis de serem visualizadas (16).

Os potenciais gerados no nervo coclear (ondas I e II) e os gerados no tronco encefálico (ondas III, IV e V), que geralmente aparecem no traçado analisado em uma janela de até 8,0 ms são considerados potenciais de curta latência (5). Os gerados na via talâmico-cortical (Na, Pa, Pb e Pc) apresentam latências entre 15 ms e 85 ms, sendo considerados potenciais de média latência. Os potenciais gerados no córtex cerebral (N1, P2 e P300) têm

latências entre 90 ms e 500 ms, sendo considerados potenciais de longa latência. A redução nas latências das ondas sugere uma melhora da função auditiva (15).

Na pesquisa dos potenciais evocados auditivos, a atividade elétrica gerada pelo sistema auditivo é considerada como sinal, enquanto a atividade elétrica captada pelos eletrodos – gerada por outras fontes, como atividade muscular, eletricidade e atividade cerebral – é considerada como ruído. Assim, todo sistema de registro de potenciais segue etapas que visam atenuar o ruído para que o sinal seja salientado e passível de visualização e análise.

O estímulo acústico básico a ser utilizado, gerado no computador, depende do tipo de potencial evocado auditivo que se pretende pesquisar. Entre os mais comuns estão o clique e o *tone burst* (17).

### **3.3.1 Janela**

É o tempo em milissegundos no qual a resposta vai ser promediada após a apresentação do estímulo, podendo ser de 10 ms a 20 ms (18).

### **3.3.2 Tipo de Estímulo**

A unidade neuronal é ativada pela despolarização celular. A atividade de um único neurônio é extremamente débil. Para registrar os potenciais evocados, com o ruído de fundo (incluindo a atividade elétrica gerada em outras partes do corpo) e a baixa amplitude da resposta, é necessária a ativação de um número significativo de neurônios. A resposta simultânea de um grande número de unidades neuronais, ou a sincronização da descarga neuronal, é melhor elicitada por um transitório acústico (clique). O clique tem início rápido, curta duração e é formado por uma faixa de frequência que provoca estimulação máxima entre 2.000 a 4.000 Hz, refletindo, portanto, uma atividade primordialmente da porção mais basal da cóclea.

Vários estímulos acústicos podem ser utilizados a fim de desencadear as respostas elétricas do tronco encefálico. Atualmente, o mais empregado é o clique, por apresentar um espectro amplo de frequências permitindo, dessa maneira, estimular uma quantidade maior de fibras, porém não permite uma

seletividade de frequências, enfatizando apenas as mais altas, por volta de 3.000 a 6.000 Hz. Para obtermos respostas específicas por frequências, podem ser empregados estímulos como o *tone burst*.

O estímulo acústico tipo *tone burst* permite obter respostas de faixas de frequência relativamente estreitas, principalmente as frequências mais baixas. A utilização do estímulo *tone burst* no PEATE mostra-se uma técnica precisa e de utilidade clínica para estimar a sensibilidade auditiva nas frequências de 500 a 4.000 Hz em crianças e adultos, pois os limiares eletrofisiológicos obtidos com este estímulo são compatíveis com os limiares para tons puros, apesar de se apresentarem maiores para a frequência de 500 Hz em relação à frequência de 4.000 Hz.

Por outro lado, diversos trabalhos ressaltam que a qualidade nas respostas do PEATE com estímulo *tone burst* é ruim, principalmente na frequência de 500 Hz, apresentando ondas complexas, difíceis de serem visualizadas e com grande variabilidade de respostas. Contudo, a qualidade das respostas obtidas com o estímulo *tone burst* em 1.000 Hz parece ser um pouco melhor do que a obtida na frequência de 500 Hz, porém ainda é necessário o uso de fator de correção de 30 a 40 dB NS nos limiares obtidos, demonstrando desta forma que o *tone burst* parece não ser um bom estímulo para ser utilizado na rotina clínica, levando-se em consideração a compatibilidade entre limiar para tons puros e limiar eletrofisiológico (apud Pinto FR. e Matas CG., 2007).

Existem diversos estudos na literatura utilizando o estímulo clique para a obtenção do PEATE. Porém, há poucos estudos em relação à padronização das respostas obtidas com o estímulo *tone burst* (19).

### **3.3.3 Polaridade**

O clique pode ser apresentado na sua fase de condensação (positivo), de rarefação (negativo) ou alternada (positivo e negativo). A determinação da polaridade a ser utilizada também é uma variável importante na pesquisa dos potenciais evocados auditivos de curta latência.

A latência da onda V difere estatisticamente, de forma significativa, de acordo com a polaridade do estímulo com a qual se definiu o padrão de normalidade do equipamento que está sendo utilizado (20).

### **3.3.4 Eletrodos**

Os eletrodos usados são de superfície, geralmente de prata clorada e, após a limpeza da pele e a aplicação de gel condutor devem ser colocados na seguinte derivação (16):

1. Eletrodo ativo (positivo): vértex do crânio ou fronte alta;
2. Eletrodo referência (negativo): mastoide ou lóbulo ipsilateral ao estímulo;
3. Eletrodo terra (neutro): mastoide ou lóbulo contralateral ao estímulo, ou ainda na região frontal.

### **3.3.5 Origem das Ondas**

Onda I – Porção distal do nervo auditivo, próximo à cóclea (16,18);

Onda II - Porção proximal do nervo auditivo, próximo ao tronco cerebral (16,18);

Onda III – Núcleos cocleares (16,18);

Onda IV – Complexo olivar superior com contribuição do núcleo coclear e do lemnisco lateral (16);

Onda V – Lemnisco lateral e colículo inferior (16,18);

Ondas VI e VII – Potenciais mesencefálicos e/ou talâmicos (18).

A figura 2 indica a provável localização dos geradores das ondas citadas acima.

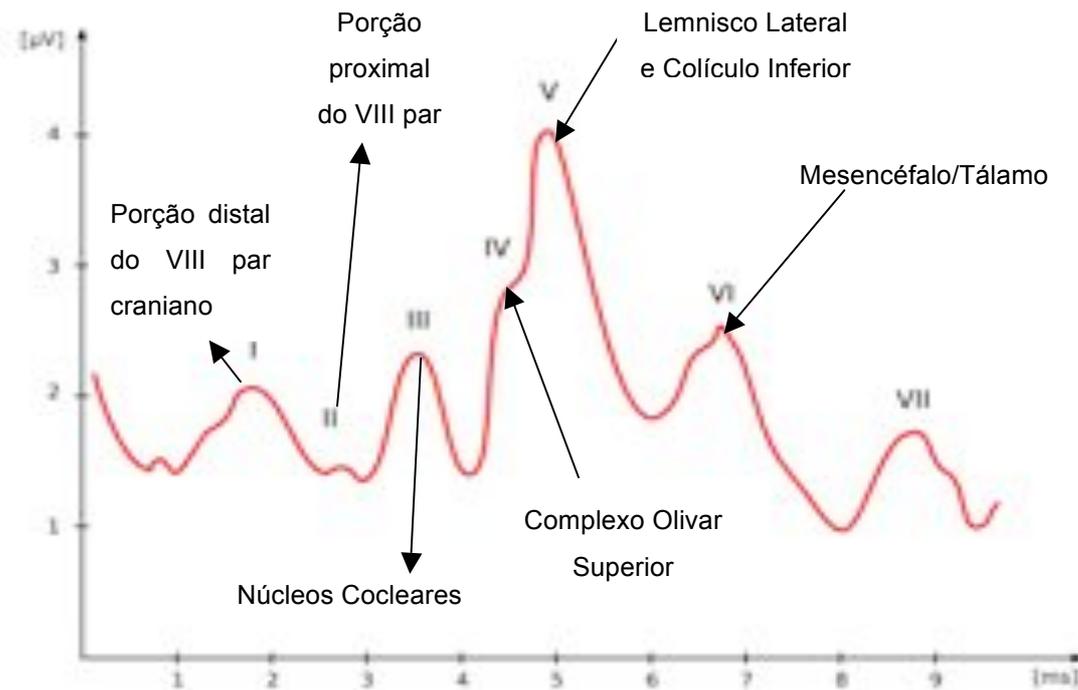


Figura 2 – Registro do PEATE. Latências medidas em seres humanos e correlações funcionais e anatômicas (Fonte: <http://www.it.wikipedia.org>. Acesso em: 15 abr. 2012)

As ondas IV, V, VI e VII do PEATE são complexas, com mais de uma estrutura anatômica contribuindo para cada pico e cada estrutura contribuindo para mais do que um pico de onda (16).

### 3.3.6 Interpretação das Ondas

Os potenciais evocados auditivos são mais bem interpretados à medida que vão se formando. A análise dos registros posterior, em impressões gráficas ou armazenamento em discos, pode levar a erros. A pesquisa da replicabilidade dos potenciais é importante para eliminar a subjetividade e a variabilidade das interpretações.

As ondas I, III e V são as mais proeminentes e, por essa razão, são as consideradas na análise do traçado. A onda V é a mais constante e a mais fácil de identificar, persistindo até o limiar auditivo. As ondas IV e V interagem numa grande variedade de padrões, denominando-se complexo IV/V. As ondas VI e VII podem não estar presentes mesmo em indivíduos normais e, portanto, não têm valor diagnóstico (16).

### 3.3.7 Análise dos Potenciais

Os valores de referência são usualmente obtidos a 70-90 dB NA. A latência (expressa em milissegundos ms) é considerada o parâmetro mais importante e demonstra a integridade funcional do sistema auditivo (16).

Os parâmetros que devem ser considerados na análise do traçado são (16):

1. Presença das ondas I, III e V;
2. Replicabilidade da latência de cada componente;
3. Latência absoluta de ondas I, III e V;
4. Latência interpico I-III, III-V e I-V;
5. Amplitude da onda V em relação à amplitude da onda I (V/I);
6. Diferença interaural da latência interpico I-V ou da latência da onda V.

Latência absoluta, expressa em milissegundos (ms), é o intervalo de tempo decorrido entre o estímulo e o pico da onda. A latência absoluta da onda situa-se normalmente entre 1,4 e 1,8 ms; da onda III, em torno de 3,7 ms; e da onda V, próximo a 5,7 ms, utilizando-se como estímulo o clique, numa intensidade de 70 a 90 dB NA (16) (Figura 3).

O espaço de tempo que ocorre entre os picos das ondas, também expresso em milissegundos (ms), é chamado de intervalo de latência, latência de interpicos ou interlatência e é considerado representativo do tempo de condução neural entre os componentes. O interpico I-III representa a atividade entre o nervo auditivo e o tronco encefálico baixo, ao passo que a III-V reflete a atividade do tronco encefálico alto. A latência interpico I-V é a mais importante, por representar toda a atividade, desde o nervo auditivo até os núcleos e tratos do tronco encefálico, e deve estar próxima a 4.0 ms ( $\pm 0.4$  ms) (16) (Figura 3).

A amplitude do potencial (expressa em microvolts) é a medida do pico positivo até o pico negativo que se segue (16).

Na pesquisa do PEATE, a sincronia dos elementos neurais das vias auditivas na porção do nervo coclear e do tronco encefálico, retratada pela

reprodutibilidade do traçado das ondas em pelo menos duas memórias do equipamento, a comparação interaural dos valores das latências absolutas dessas ondas (I, III e V) e a análise dos valores dos intervalos interpicos (I-III, I-V, III-V) são dados de extrema relevância para o diagnóstico neuroaudiológico. A amplitude das ondas não goza de tal privilégio por sua ampla variabilidade, não disponibilizando assim informações tão precisas (18).

É essencial a comparação da latência interpico I-V entre as duas orelhas, sendo que a diferença interaural não deve exceder a 0,3 ms nos indivíduos normais. A diferença interaural deve ser calculada entre as latências absolutas das ondas V, também não ultrapassando 0,3 ms nos indivíduos normais (16,18).

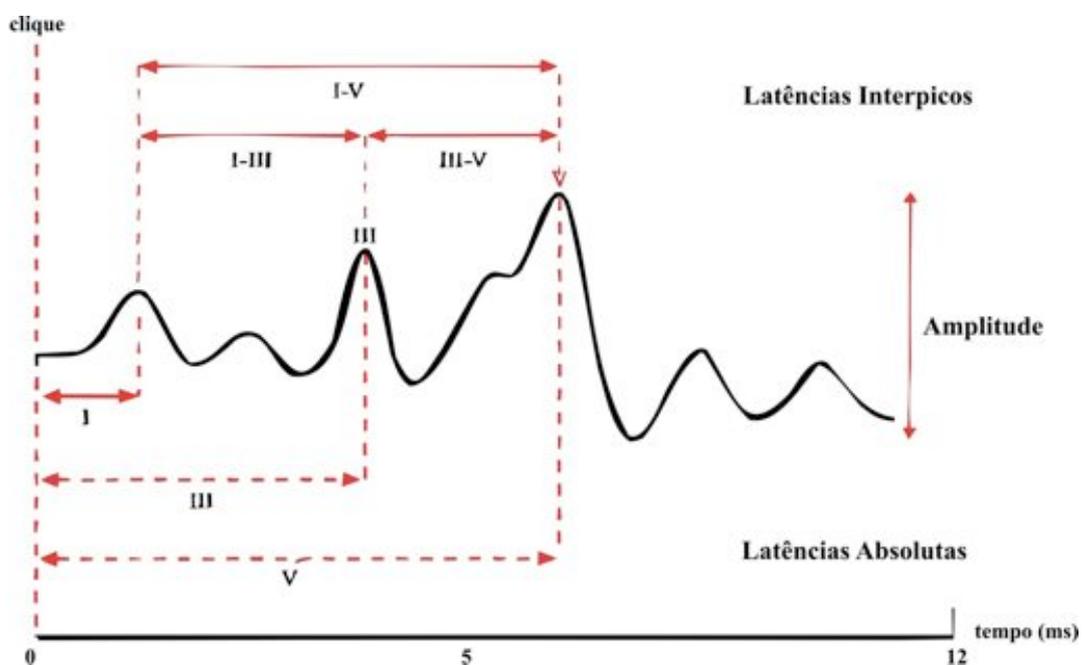


Figura 3 – Resposta do PEATE com demonstração das medidas das latências absolutas e latências interpicas

(Fonte: Figueiredo MS, Castro Jr NP. Potenciais evocados auditivos de troco encefálico (ABR). In: Figueiredo MS. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 91)

### 3.3.8 Tipos de Resposta do PEATE

Os potenciais evocados auditivos podem ser correlacionados com diferentes tipos de deficiência.

### 3.3.8.1 Condutiva

- Aumento da latência absoluta de todas as ondas (16);
- Latência interpico I-V normal (16);
- Limiar eletrofisiológico moderadamente elevado (16).

### 3.3.8.2 Coclear

- Latências absolutas de ondas I, III e V normais (16);
- Latências interpicos normais (16);
- Limiar eletrofisiológico elevado, apresentando boa concordância com o limiar psicoacústico em altas frequências (16).
- Ausência de todas as ondas – perda coclear profunda ou alteração retrococlear (18);
- Onda V com latência absoluta normal e diferença interaural normal – indivíduos normais ou perda coclear uni ou bilateral (18);
- Onda V com latência absoluta aumentada, com diferença interaural normal – perda coclear bilateral de grau moderado a grave em agudos (18).

### 3.3.8.3 Retrococlear

- Ausência de todas as ondas com limiar psicoacústico melhor que 60 dB NA nas frequências entre 2.000 e 4.000 Hz (16,18);
- Falta de replicabilidade (ondas com latência e morfologias instáveis) (16,18);
- Latência interpico I-V aumentada (16):
  - Se de forma uniforme (I-III e III-V prolongadas) – indicam comprometimento difuso das vias auditivas no tronco encefálico;
  - Se aumentada às custas de I-III – comprometimento de tronco encefálico baixo;

- Se aumentada às custas de III-V – comprometimento de tronco encefálico alto.
- Ondas I e III presentes ou ausentes com:
  - Diferença interaural de latência interpico I-V ou da latência absoluta da onda V, maior que 0,3 ms (16,18);
  - Amplitude da onda V menor que da onda I (16);
- Onda V ausente com ondas I e III presentes (18).

### **3.3.9 Aplicações Clínicas**

A medida do potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE) tem se tornado parte dos testes audiológicos destinados a avaliar as manifestações dos vários complexos eletrofisiológicos associados à ativação do sistema auditivo (5).

O PEATE tem duas importantes áreas de aplicação clínica: identificar anormalidades neurológicas no nervo auditivo e no tronco encefálico e estimar o limiar auditivo baseado na presença de resposta a vários níveis de intensidade de estímulo (16).

#### **3.3.9.1 Estimativa do Limiar Auditivo**

Já foi demonstrada uma boa correlação entre o limiar eletrofisiológico determinado pelo PEATE e os limiares para tons puros, na faixa de 2.000 e 4.000 Hz, obtidos por meio de testes audiométricos. O PEATE é o procedimento clínico de escolha para avaliar a audição quando testes comportamentais não são possíveis, ou quando os seus resultados são inconclusivos. Incluem-se, neste grupo, crianças e adultos com comprometimentos neurológicos ou não cooperantes (simuladores ou portadores de quadros psiquiátricos).

O PEATE também é considerado um dos principais testes para triagem auditiva nos recém-nascidos de alto risco. Nesta população é grande o número de crianças que podem apresentar comprometimento neural – determinado principalmente pelos fatores perinatais – o qual não seria detectado numa triagem realizada por intermédio das emissões otoacústicas. O resultado do

PEATE sofre influência do fenômeno da maturidade auditiva e não deve ser considerado definitivo, mas é importante para determinar um programa de acompanhamento audiológico (16).

### 3.3.9.2 Aplicações Neurológicas

O PEATE tem sido aplicado na avaliação de várias anormalidades neurológicas que ocorrem no nervo auditivo e no tronco encefálico (processos expansivos, lesões difusas, doenças desmielinizantes e anormalidades funcionais). É o teste mais importante para identificar tumores do nervo auditivo maiores do que 1 cm de diâmetro. É necessário para distinguir lesões da cóclea de lesões mais centrais, como nervo auditivo e tronco encefálico.

Pacientes com zumbido unilateral, perda auditiva unilateral ou assimétrica, surdez súbita, aqueles que apresentam sinais de comprometimento retrococlear nos testes convencionais (baixo índice de reconhecimento da fala, ausência de reflexo do músculo do estribo), suspeita de neuropatia auditiva, neonatos com hiperbilirrubinemia, monitorização intraoperatória do sistema auditivo durante cirurgias da fossa posterior, são todos candidatos à avaliação pelo PEATE. Recentemente, o PEATE passou a ser aplicado também em pacientes em estado comatoso, para avaliação prognóstica e determinação de morte cerebral (16,18).

## 3.4 EFEITOS DO ESTRÓGENO E DA PROGESTERONA NA VIA AUDITIVA

O estrógeno (E) é classicamente conhecido por influenciar o crescimento, a diferenciação e a reprodução do trato sexual de fêmeas e machos. Além disso, exerce uma vasta gama de efeitos biológicos em diferentes órgãos e sistemas (glândula mamária, sistema nervoso central, sistema imunológico, cardiovascular e esquelético) (21).

Em relação ao sistema nervoso central, os hormônios sexuais exercem influência regulatória de diversas maneiras. Eles ocasionam a diferenciação sexual do cérebro, o padrão das conexões neurais e a organização dos circuitos específicos de partes do cérebro (22).

Observações clínicas sugerem que mudanças nas funções gonadais modificam os limiares auditivos, olfatórios e do paladar (23).

Tem sido demonstrado que as mulheres possuem maior sensibilidade ao som do que os homens, especialmente nas altas frequências, e que esta diferença aumenta com a idade (24). As mulheres parecem ser mais responsivas aos estímulos sonoros do que aos visuais, quando comparadas com os homens, que possuem o efeito oposto (25).

Os efeitos do estrogênio e da progesterona na audição já foram investigados por vários autores que serão citados ao longo do texto, e os resultados são controversos e contraditórios.

Existem muitas circunstâncias que demonstram a relação entre o estrogênio e a audição (26). Na síndrome de *Turner* (45, X), em que uma das principais características é a baixa produção de estrógeno em razão da disgenesia ovariana, problemas na orelha e na audição são comuns. Essas pacientes desenvolvem frequentemente problemas na orelha média (otite média aguda, crônica e serosa) e na orelha interna, onde há um envelhecimento prematuro da orelha interna (presbiacusia) com um elevado índice de perda de audição neurossensorial nas frequências agudas, adicionado a um aparecimento precoce de perda neurossensorial nas frequências médias. Isso pode indicar um efeito de fatores genéticos, de falta de estrógenos ou uma combinação de ambos (27,28,29,30).

Em algumas pacientes com doença de *Ménière*, os ataques de vertigem, baixa acuidade auditiva, plenitude auricular e zumbido são exacerbados na fase pré-menstrual, uma época em que os níveis de estrogênio são relativamente baixos (31).

Além disso, uma série de estudos têm demonstrado que existem diferenças na função auditiva entre os gêneros e a idade, e que o estrogênio e a progesterona podem alterar os limiares auditivos e as latências do PEATE durante o ciclo menstrual normal, o uso de contraceptivos orais e durante a terapia de reposição hormonal, citados a seguir.

### 3.4.1 Mecanismo de Ação dos Hormônios Gonadais

Vários pesquisadores têm demonstrado a existência de receptores de estrógeno na orelha interna de humanos, ratos e camundongos e sugerem que o estrógeno age nos neurônios do eixo límbico-hipotalâmico, podendo influenciar no processo sensorial, incluindo o sistema auditivo. Mas essa associação ainda não está totalmente elucidada (32,33).

As ações fisiológicas do estrógeno são primariamente mediadas por meio de receptores de estrógeno alfa e beta ( $RE\alpha$  e  $RE\beta$ ) (34), que são membros de um receptor nuclear que regula a expressão gênica. Além disso, existem ações não genômicas do hormônio (35). Ainda não está totalmente elucidada qual seria a consequência biológica que os dois subtipos de RE possuem. A expressão deles varia nos diferentes tecidos e espécies animais, podendo ser encontrados no útero, ovário, próstata, mama, testículo, epidídimo, rim, glândula adrenal, bexiga, cérebro, pituitária, coração, vasos sanguíneos, ossos, fígado, intestino, pulmões e tireoide (36).

Ambos  $RE\alpha$  e  $RE\beta$  estão presentes na orelha interna (incluindo células ciliadas externas e internas, gânglio espiral, estria vascular e vasos sanguíneos cocleares), tanto em seres humanos quanto em animais (ratos e camundongos) (37,38). No cérebro, o estrógeno afeta a atividade e a conectividade de populações neuronais específicas e, portanto, modula tanto parâmetros fisiológicos importantes para a regulação da reprodução animal quanto eventos não reprodutivos, como o aprendizado e a memória (39).

$RE\beta$  possui um alto nível de expressão no sistema nervoso central, nos neurônios e nas células gliais. Estudos recentes indicam que a falta do  $RE\beta$  em animais leva a um déficit neuronal no córtex somatossensorial, que piora com o avanço da idade (40). Meltser et al. (41) observaram que o  $RE\beta$  protege contra o trauma acústico.

Em camundongos jovens com  $RE\beta$  nocauteado, a orelha interna parece estar normal aos três meses de idade, exceto pelo edema das terminações nervosas aferentes, levando à interpretação de que o  $RE\beta$  não é essencial durante a ontogenia da orelha interna (33).

A presença de receptores no gânglio espiral e nas células ciliadas internas e externas sugere que o estrógeno parece influenciar a transmissão auditiva, enquanto os receptores na estria vascular parecem afetar o balanço de eletrólitos nos fluidos cocleares (42). Adicionalmente, a presença de RE nos vasos sanguíneos cocleares parece estar relacionada à modulação do fluxo sanguíneo coclear (43).

Simonoska et al. (44), em recente estudo em camundongos com RE $\beta$  nocauteado, também observaram que houve um rápido declínio na função auditiva destes animais e que, aos 12 meses de idade, eles estavam virtualmente surdos. O órgão de Corti adquiriu a forma de um epitélio plano. Nenhuma célula ciliada interna ou externa foi observada na base da cóclea, além de haver perda das células ganglionares nesse mesmo nível. Essas alterações foram maiores na base da cóclea, mas também se espalharam até o ápice. A perda auditiva mais severa foi encontrada nas frequências de 3.000 a 6.000 até 16.000 Hz. Até o momento, não é possível concluir se este achado patológico na orelha interna depende primariamente de uma degeneração retrógrada resultante da perda de neurônios no córtex auditivo central ou se existe uma degeneração periférica primária das células ciliadas que leva à degeneração secundária das células ganglionares.

Muitos dos genes que, quando sofrem mutação causam surdez, são reguladores do RE $\beta$ . A conexina 26, caderina, miosina e procaderina 15 sofrem uma baixa expressão em camundongos com RE $\beta$  nocauteado. A eliminação do RE $\beta$  pode, como consequência, ser acompanhada de perda ou diminuição da expressão de múltiplos genes envolvidos na audição. Esses achados sugerem que o RE $\beta$  exerce um efeito importante na manutenção e na proteção da audição (45).

Todavia, o papel do RE $\alpha$  na audição não está bem elucidado, mas foi observado que camundongos com RE $\alpha$  deficiente não são tão sensíveis ao trauma acústico como os com RE $\beta$  nocauteado. O RE $\alpha$  parece não ser suficiente em manter a audição normal em camundongos com RE $\beta$  nocauteado (45).

A ação do estrógeno depende do equilíbrio entre a ativação de dois receptores (RE $\alpha$ , RE $\beta$ ), que em algumas situações podem opor-se um ao outro

nas suas ações (46). Uma característica importante do RE $\beta$  é sua capacidade de modular a atividade do RE $\alpha$ , uma vez que a interação do RE $\alpha$ /RE $\beta$  representa um exemplo do princípio do “*yin-yang*” (47), ou seja, são opostos e complementares.

Porém, a ligação entre a audição e os REs ainda não está totalmente elucidada, pois existem poucos estudos sobre esse assunto na literatura atualmente (44).

Têm sido demonstradas ações diferentes da progesterona *in vivo* e *in vitro* em humanos, as quais também são mediadas por receptores específicos. Estudos em ratos têm encontrado a presença de receptores de progesterona no interior da orelha interna (sistema auditivo e vestibular), tais como, saco endolímfático e estria vascular (48). Mas o papel funcional desses receptores de estrogênio e de progesterona na fisiologia e na fisiopatologia da audição ainda está começando a ser elucidado (37,18,48).

Os hormônios gonadais parecem influenciar a função auditiva através da modulação de neurônios gabaérgicos, serotoninérgicos e glutamaérgicos (49).

O estrógeno parece possuir efeito excitatório nas fibras do sistema auditivo e em outras áreas do Sistema Nervoso Central (SNC), possuindo também efeito neuroprotetor. Outro mecanismo proposto é a sua ação como antioxidante. Os níveis de estrógeno parecem afetar a reatividade das artérias cerebrais a estímulos vasoativos, como a serotonina, além de influenciar também o fluxo sanguíneo coclear e alterar, por conseguinte, o influxo de metabólitos nas células que processam a informação acústica (apud Kilicdag EB. et al., 2004).

A progesterona e seus metabólitos influenciam o sistema auditivo devido à interação com os receptores do ácido gama-amino–butírico (GABA), agindo como uma agonista do GABA. A progesterona parece também diminuir os níveis de serotonina, e isso pode afetar o processo auditivo indiretamente. Em geral, a progesterona possui efeitos inibitórios no SNC, possuindo provavelmente um efeito antagonista na ação do estrógeno na via auditiva (apud Al-Mana D. et al., 1996).

O estrógeno parece aumentar os níveis de vasopressina, o que possivelmente leva à retenção de fluidos que ocorre nas mulheres, principalmente no período pré-menstrual (50). O funcionamento da orelha interna depende da homeostase dos fluidos internos. Assim, as alterações da osmolaridade poderiam explicar as alterações nos limiares auditivos (4).

O estrógeno também estimula a expressão do receptor de opioides e estabiliza os níveis de  $\beta$ -endorfinas, que tendem a diminuir após a menopausa. A progesterona sozinha não afeta os níveis de  $\beta$ -endorfinas (49). O estrógeno parece também afetar o humor pela facilitação da função das encefalinas, que são importantes para o comportamento reprodutivo (apud Al-Mana D. et al., 1996).

Alguns estudiosos acreditam que a justificativa para os casos de perdas auditivas neurossensoriais associadas ao uso de contraceptivos orais estaria no fato de os hormônios sexuais interferirem no metabolismo lipídico e no da glicose, provocando aumento da viscosidade sanguínea, o que, por sua vez, prejudicaria a irrigação da cóclea (51,52,53). As perdas auditivas neurossensoriais irreversíveis também poderiam ser decorrentes da ação dos hormônios sexuais sobre a estria vascular, ocasionado lesão da parede arterial e consequente hipóxia do órgão de Corti (apud De Domenico ML. et al., 2002) (54).

### **3.4.2 Modificações na Via Auditiva e no PEATE relacionadas ao Gênero e à Idade**

As diferenças na audição e no processamento auditivo relacionadas à idade e sexo têm sido largamente estudadas e descritas na literatura. A função auditiva em homens e mulheres é diferente já a partir do nascimento, com evidências de alterações nas emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAT) significativamente mais fortes em meninas recém-nascidas do que em meninos recém-nascidos (55).

Jönsson et al. (56), na avaliação de um grande grupo populacional, demonstraram que as mulheres idosas tendem a desenvolver uma presbiacusia menos grave do que os homens da mesma idade. A diferença de

audição entre os sexos torna-se mais evidente após a 6ª década de vida. Em relação às frequências mais baixas, essa diferença não é tão grande – não ultrapassa 5 dB –, comparada com a perda observada nas frequências altas, em que as diferenças são maiores do que 20 dB (56,57).

Wharton & Church (58), Dehan & Jerger (59), Jerger & Hall (26) e Jerger & Johnson (55) relataram menores latências das ondas, principalmente da onda V, em mulheres mais jovens em comparação com homens mais jovens. Mas essa relação parece mudar com a idade, e as mulheres mais velhas, na pós-menopausa, apresentam quase os mesmos valores que os homens da mesma idade (57).

Alguns autores sugerem que essas variações estão relacionadas às diferenças anatômicas entre os sexos. Eles propõem que as fêmeas têm vias auditivas neurais mais curtas que os machos, o que faz com que os tempos de condução neurais sejam mais rápidos, resultando em menores latências do PEATE (24).

Todavia, Dehan & Jerger (59) postularam, em seu trabalho, que a diferença no PEATE pode ser explicada apenas em parte pela diferença do tamanho da cabeça. Quando esse tamanho da cabeça é corrigido, a diferença reduz para aproximadamente 50%, ou seja, as latências diminuem de 0,23 milissegundos para 0,10 milissegundos.

Além disso, o tamanho do tronco cerebral permanece constante durante toda a vida adulta. Com isso, as modificações entre os gêneros observadas no PEATE deveriam permanecer constantes se elas fossem decorrentes das diferenças anatômicas no tamanho do trato neural.

Portanto, acredita-se que essas modificações ocorram por alterações hormonais ou pela queda na temperatura e no metabolismo resultantes da menopausa (58).

No entanto, até agora, a causa dessa diferença ainda não está totalmente compreendida. O processo que inicia a perda relacionada à idade é desconhecido. Mas, nas mulheres, esse início coincide com o período de transição da menopausa (59).

Alguns estudos sugerem um efeito protetor do E, relatando que a terapia de reposição de estrogênio pode atrasar o início da perda auditiva em mulheres na pós-menopausa e que há uma associação entre os baixos níveis séricos de E e perda auditiva (60,61).

Outros não observaram alterações nos limiares auditivos entre as mulheres na pré-menopausa em comparação com mulheres na pós-menopausa, sugerindo que a deficiência estrogênica não acarreta aumento dos limiares auditivos (62).

Existe pouca informação acerca das mudanças hormonais nos homens. Com o envelhecimento, há uma redução da testosterona e um aumento do estrógeno, mas esse aumento não é muito significativo, sendo que a diferença nos limiares de estrógeno nos homens jovens em comparação com os mais velhos é relativamente pequena. Talvez isso explique porque a diferença nos limiares auditivos e no PEATE de homens mais velhos em relação aos mais jovens seja pequena, em comparação às mudanças que ocorrem nas mulheres mais jovens em relação às mais idosas (apud Wharton JA., Church GT., 1990).

A diferença nas latências do PEATE entre os gêneros parece não ser significativa em relação à onda I, mas torna-se significativa nas ondas III e V (59).

Algumas pesquisas observaram, além da influência hormonal e do gênero, a influência da temperatura corporal no PEATE, mostrando que a diminuição da temperatura corporal pode promover alterações nas latências das ondas. Observaram que a diminuição de 1°C na temperatura corporal estava associada com um aumento de 0,2 milissegundos na latência da onda V (63). Dehan & Jerger (59), em contrapartida, acreditam que a diferença de temperatura não possui um efeito significativo na latência da onda V nem na amplitude das ondas do PEATE.

### **3.4.3 Modificações dos Limiares Auditivos e do PEATE durante o Ciclo Menstrual e a Gestação**

Recentes estudos em humanos sugerem que os níveis de estrógeno podem alterar os limiares auditivos e as latências do PEATE (51, 64), porém os resultados são conflitantes, conforme pode ser observado abaixo.

Os achados no eletroencefalograma (EEG) durante o ciclo menstrual têm demonstrado que as frequências das ondas cerebrais aumentam durante a ovulação (65).

Baker & Weiler (22), Davis & Ahroon (66) e Miller & Gould (67) relataram uma melhora dos limiares auditivos em mulheres com ciclo menstrual normal durante a primeira metade do ciclo (menstruação) e piora dos limiares durante a fase lútea. Segundo Baker & Weiler (22), essa mudança cíclica não ocorreu nos homens nem em mulheres em uso de anticoncepcionais orais (ACO). Nesses três estudos, observou-se que houve piora dos limiares auditivos quando a progesterona estava mais elevada.

Todavia, Petiot & Parrot (68), Cox (69) e Swanson & Dengerink (70) relataram uma melhora na audição nas últimas fases do ciclo menstrual (ovulação e fase lútea) e piora dos limiares auditivos no período menstrual na frequência de 4.000 Hz nas mulheres sem uso de ACO, ou seja, quando o nível de progesterona e estrógeno estavam baixos.

Em relação ao PEATE, Dehan & Jerger (59) verificaram uma diminuição da latência da onda V durante a fase lútea (pico de progesterona) e durante a fase pré-menstrual (queda de estrógeno e progesterona). Nos primeiros dias da menstruação, a latência da onda V começa a aumentar até o último dia da menstruação, quando atinge o mesmo valor encontrado no pico de LH, levando à conclusão de que o estrógeno aumenta a latência da onda V e a progesterona a diminui. Em contrapartida, Fagan & Church (71) não observaram nenhuma mudança no PEATE durante o ciclo menstrual.

Porém, esses estudos não realizaram dosagem dos níveis hormonais durante o ciclo menstrual, acarretando dificuldades na detecção da fase exata do ciclo.

Serra et al. (72) dosaram os níveis de progesterona e realizaram ultrassonografia nos dias 10,12 e 15 do ciclo menstrual de 94 mulheres com audição normal para identificar o dia exato da ovulação. Eles observaram que houve um aumento da condução neural (da latência das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, I-V, III-V) do PEATE durante a ovulação.

Elkind-Hirsh et al. (64), em 1992, avaliaram o PEATE de 9 mulheres, realizando a dosagem hormonal sérica de estrogênio (E2) e progesterona (P) e investigação da mudança da temperatura corporal durante as 4 fases do ciclo menstrual: 1) folicular (dias 1 a 3 do ciclo); 2) meio do ciclo (dias 12 a 15); 3) lútea média (dias 17 a 22); 4) pré-menstrual (dias 25 a 27). O grupo controle foi composto de nove mulheres em uso de ACO. Os autores observaram um significativo aumento na latência das ondas III e V e do interpico I-V durante a metade do ciclo (pico de estrógeno).

Elkind-Hirsh et al., em outro estudo em 1994 (73), realizaram dosagens de estradiol (E2), LH, FSH, progesterona (P), prolactina, testosterona e DHEA (desidroepiandrosterona) nos pacientes estudados e compararam o PEATE de homens (n=5), com mulheres com ciclo menstrual normal sem uso de hormônio (n=9), mulheres em uso de ACO (n=9), mulheres com falência ovariana prematura em uso de reposição hormonal com estrógeno e progesterona (n=5), mulheres com hiperandrogenismo devido a ovário policístico, em uso de hormônio agonista da liberação de gonadotropinas – Lupron Depot® (n= 5), para suprimir a produção ovariana de esteroides. Os autores observaram, nesse trabalho, que o aumento da latência da onda V estava associado a níveis elevados de estrógeno ou testosterona. Postularam a hipótese de que o aumento da latência nos homens seria o resultado do efeito da aromatização da testosterona que se converte em estrógeno na via auditiva central. Esse mesmo achado ocorreu nas mulheres com ovários policísticos antes do uso do supressor de secreção ovariana de andrógeno. Esses achados sugerem que o tempo de condução neural na via auditiva do tronco encefálico seja lentificado pela concentração de estrógeno em ambos os sexos.

Yadav et al. (74) estudaram 20 mulheres com ciclos menstruais e audição normais e estabeleceram o momento exato da ovulação pela medição da temperatura corporal. Nesse estudo, não foram observadas modificações

nas latências das ondas do PEATE de curta, média e longa latência durante o ciclo menstrual, mas observou-se que existe uma tendência para aumento das latências de todas as ondas na metade do ciclo menstrual (pico de estrógeno) e para diminuição das latências na fase lútea (pico de progesterona), com valores das menores latências durante a menstruação (menores valores de estrógeno e progesterona). Os interpicos e amplitudes das ondas seguiram o mesmo padrão.

Durante a gestação já foram relatados aumentos significativos das latências do PEATE (apud Yadav A. et al., 2002).

#### **3.4.4 Modificações dos Limiares Auditivos e do PEATE com o Uso de Anticoncepcionais Orais**

Os anticoncepcionais orais hormonais (ACO) são medicamentos que contêm hormônios esteroides sexuais sintéticos, progestogênios isolados ou associados aos estrógenos, com a finalidade de anticoncepção. Eles atuam principalmente por inibição da liberação das gonadotrofinas e exercem grande influência sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, responsável pela manutenção da regularidade do ciclo menstrual que permite o fenômeno da ovulação e garante a possibilidade de concepção (54).

Apesar das inúmeras vantagens em se usar os anticoncepcionais orais, tais como, diminuição do fluxo menstrual, menstruações mais regulares e garantia de anticoncepção excelente (75), sempre existiu uma preocupação com os efeitos colaterais. Entre eles, não é incomum o aparecimento de doenças cardiovasculares, venosa e arterial, hipertensão, alterações no metabolismo lipídico e de glicose, alguns tipos de câncer, efeitos endócrinos e dificuldades com o retorno à fertilidade (76).

Além dos efeitos descritos anteriormente, também são referidas situações em que se observam presença de náuseas, vômitos, tontura, zumbidos, mudanças no comportamento, irritabilidade, deficiência da visão, da audição ou da fala (54).

É descrito na literatura que alterações hormonais durante o ciclo menstrual, gestação e menopausa podem resultar no comprometimento da

homeostase dos fluidos labirínticos, influenciando o bom funcionamento da orelha interna e, conseqüentemente, da audição (54).

Gonzalez et al. (52) registraram os primeiros casos de perda auditiva neurossensorial associada ao uso de contraceptivo oral. Desde essa descrição, vários autores têm apresentado casos clínicos semelhantes e hipóteses fisiopatológicas controversas sobre o assunto (57,77). Os autores referiram, ainda, que o uso prolongado de contraceptivos orais pode levar a comprometimento auditivo de caráter neurossensorial nas frequências agudas. O estrógeno e a progesterona levam à hiperinsulinemia, ao lado de hipotireoidismo e do aumento da viscosidade sanguínea por interferência no metabolismo lipídico, comprometendo qualquer órgão dependente da circulação terminal de capilares, à medida que esse desequilíbrio tende a facilitar a formação de coágulos que impedem a irrigação adequada da cóclea (54).

O uso de contraceptivos orais pode ocasionar rebaixamento dos limiares auditivos, principalmente nas frequências agudas, além de comprometimento vestibular total ou parcial, sem alteração do reflexo estapediano (77), bem como favorece a ocorrência de zumbido (54) e de tontura (78,79).

Bittar e Cruz (53), em um estudo experimental, administraram 1,5mg de estrógenos conjugados (Premarin®) por via intramuscular diariamente por 30 dias, em dezessete cobaias albinas, e observaram nítida elevação do limiar do PEATE em 8 animais (47%), com aumento da média dos limiares de 40 dB para 51,56 dB. Houve diminuição da média das latências mais significativamente observadas nas ondas I, III e V e diminuição das amplitudes de todas as ondas, exceto da onda V. O aumento dos limiares, ao lado da diminuição das amplitudes, leva à interpretação de um efeito ototóxico da droga, que estaria de acordo com os achados clínicos de surdez súbita descritos por Gonzalez et al. (52), Hanna (77) e Sellars (51). A diminuição das latências, ao contrário, sugere uma ação facilitadora da condutibilidade elétrica do sistema (53).

Em contrapartida, De Domenico et al. (54), observaram que o uso de ACO não determinou modificações nos limiares auditivos na audiometria tonal liminar e de altas frequências (250 a 18.000 Hz), em um estudo com 19

mulheres em uso de ACO comparadas com um grupo controle de 19 mulheres sem uso de ACO. Com relação à resposta global das emissões otoacústicas transientes (EOAT) obtidas nos dois grupos estudados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes, exceto uma diminuição na relação sinal-ruído na faixa de 2.000 Hz na orelha esquerda do grupo em uso de ACO. Foi observado também, por esses autores, um aumento da ocorrência de zumbido no grupo em uso de ACO. Fica difícil compreender esses achados nas EOAT terem ocorrido apenas na orelha esquerda, já que o mecanismo fisiológico coclear deveria atingir as duas orelhas e não apenas a orelha esquerda.

Baker & Wailer (22) e Swanson & Dengerink (70) verificaram que tanto os homens quanto as mulheres em uso de ACO não possuíam alterações cíclicas na audição. Concluíram, assim, que os hormônios sintéticos não possuem influência na audição.

Petiot & Parrot (68) e Cox (69) relataram limiares menores em 4.000 Hz durante a fase menstrual, em mulheres que faziam ou não uso de ACO, quando os valores de estrógeno e progesterona estavam mais baixos. Limiares auditivos melhores foram encontrados em mulheres sem uso de ACO na fase pós-ovulatória, quando a progesterona estava mais alta. Nas mulheres em uso de ACO, os limiares auditivos melhores foram encontrados durante o período em que a pílula estava sendo utilizada, o que inclui todas as fases do ciclo menstrual, exceto durante a menstruação.

Em relação ao PEATE, Elkind Hirsh et al. (64) não observaram alterações significativas nas latências em mulheres que usam contraceptivos orais. Por outro lado, Caruso et al. (79) mostraram que os esteroides contidos em contraceptivos orais podem afetar o PEATE.

Bittar et al. (81), em um outro estudo experimental com cobaias, verificaram mudanças nas latências e amplitudes das ondas do PEATE após a administração tanto de estrógeno como de progesterona, em grupos distintos, além de estrógeno + progesterona em um mesmo grupo, em comparação com o grupo que recebeu placebo. A principal alteração histológica observada foi a presença de infiltrado e vacuolização da estria vascular, levando à conclusão

de que tanto o estrógeno quanto a progesterona levam a lesões morfológicas e fisiológicas deletérias da cóclea.

### **3.4.5 Modificações dos Limiares Auditivos e do PEATE com o Uso de Reposição Hormonal na Menopausa**

Alterações na função auditiva foram observadas em mulheres na pós-menopausa e são atribuídas, em parte, aos menores níveis de hormônios ovarianos (3). Alguns estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que o estradiol e a progesterona têm um efeito positivo na manutenção da audição normal em mulheres jovens e de meia idade. Outros mostram efeito negativo ou nulo sobre a audição, conforme citado abaixo.

#### **3.4.5.1 Efeitos Positivos da Reposição de Estrógeno e Progesterona**

Hederstierna et al. (82) avaliaram a audiometria de 143 pacientes e enfatizaram, em seu trabalho, que a menopausa parece ser um "ponto de partida" para a perda de audição nas mulheres. Observaram que as mulheres na pós-menopausa que não faziam uso de TH apresentaram uma audição pior nas frequências de 2.000 e 3.000 Hz em comparação com mulheres na pré, peri- e pós-menopausa que faziam uso de TH. Concluíram que a TH possui um efeito protetor na audição de mulheres na pós-menopausa.

Caruso et al. (83), em 2000, observaram modificações das latências do PEATE em relação à idade e ao tratamento realizado em mulheres na pré e pós-menopausa. As mulheres na pós-menopausa que utilizaram TH apresentaram latências das ondas e dos interpicos do PEATE menores do que as mulheres na pós-menopausa que não utilizaram TH, sobrepondo também os valores do PEATE das mulheres na pré-menopausa, sendo que o grupo que utilizou E sozinho obteve melhores resultados (menores latências) em comparação com o grupo que utilizou E+P.

Caruso et al. (84), em outro estudo em 2003, demonstraram que as ondas e interpicos do PEATE de mulheres histerectomizadas apresentaram latências mais curtas após três meses de terapêutica de reposição hormonal com estrógeno transdérmico (gel;n=54 e adesivo;n=48), em relação à linha de base.

Coleman et al. (32) demonstraram que ratos ovariectomizados com uso de TH (Premarin® -3 grupos com doses diferentes – 10µg/Kg, 100 µg /Kg e 500 µg /Kg; n=24) apresentaram latências curtas e médias do PEATE menores quando comparados com o grupo controle (n=8) que não utilizou TH.

Kim et al. (61) relataram que os níveis séricos de estradiol e densidades minerais ósseas tiveram uma associação significativa com perda auditiva, o que sugere que baixos níveis de estradiol sérico podem aumentar o risco de perda auditiva em mulheres na pós-menopausa.

Kaliq et al. (85) avaliaram separadamente os efeitos de E e P e observaram diminuição das latências curtas, médias e longas do PEATE no grupo com E + P (n=32) e também no grupo que utilizou E sozinho (n=15). Eles concluíram que houve uma melhora no tempo de condução elétrica em ambos os grupos e que a progesterona não opõe nem potencializa os efeitos do estrogênio.

Sator et al. (86) realizaram um estudo prospectivo randomizado duplo-cego (n=24) e constataram um decréscimo nas latências das ondas II , III e V do PEATE durante o tratamento com tibolona, um esteroide sintético com efeitos estrogênicos, progestogênicos e androgênicos. As latências das ondas I e IV não apresentaram mudanças.

Köşüş et al. (87) também realizaram um estudo prospectivo e randomizado e verificaram uma melhora na audição após 6 meses de terapia com tibolona (n=23), em comparação com o grupo de controle, que não utilizou TH nem placebo (n=27). Houve uma grande melhora nas frequências graves, e pequena nas frequências agudas. Além disso, a melhora nas frequências graves foi mais proeminente na orelha direita.

#### 3.4.5.2 Efeito Nulo da Reposição de Estrógeno e Negativo da Reposição de Progesterona

O estudo relacionado a seguir sugere que o estradiol não protegeu nem danificou o sistema auditivo e que a adição de progesterona parece ter uma influência negativa sobre o sistema auditivo periférico e central (88).

Guimarães et al. (88) investigaram o sistema auditivo das mulheres na pós-menopausa que receberam tratamento hormonal combinado (estrogênio e progesterona) e compararam esse grupo com o que recebeu apenas estrogênio e com o grupo controle. Realizaram audiometria tonal liminar, timpanometria, emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), emissões otoacústicas transientes (EOAT) e audiometria com teste de ruído. Os resultados mostraram pior desempenho para o grupo do estrogênio (E) associado à progesterona (P) em comparação com o grupo que recebeu apenas E e o grupo controle, sendo que os valores do grupo que recebeu estrógeno foram iguais ao do grupo controle.

#### 3.4.5.3 Efeito Negativo da Reposição de Estrógeno e Positivo da Reposição de Progesterona

Elkind-Hirsh et al. (89) estudaram as contribuições independentes de E e P no PEATE de pacientes com falência ovariana prematura em terapia de reposição hormonal cíclica (TH). Eles avaliaram a latência do PEATE desses pacientes e observaram que um aumento dos níveis circulantes de estradiol modifica a velocidade com a qual a informação sensorial atravessa os núcleos do tronco cerebral auditivo. Essas modificações são mais acentuadas em regiões cerebrais mais rostrais. O aumento da latência da onda V e do interpico I-V na fase do estradiol sugere a existência de vias neurais do tronco encefálico sensíveis a um aumento nos níveis de estradiol, que possuiu efeito deletério à via auditiva. A diminuição subsequente na latência da onda V e interpico I-V na fase do estradiol + progesterona sugere que a progesterona pode ter um efeito antagonista ou anulatório da ação do estrogênio, ou seja, houve melhora da condutibilidade elétrica com a adição da progesterona. Enquanto aumentos de estrogênio ampliam a latência da onda V, a adição de progesterona diminui a latência onda V. Não foram observadas alterações na amplitude das ondas.

#### 3.4.5.4 Efeito Positivo da Reposição do Estrógeno e Nulo da Progesterona

Kilicdag et al. (60), em estudo prospectivo com 109 mulheres, observaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o

grupo controle (n=59) e o grupo que recebeu terapia combinada com E+P (n=30) em relação aos limiares audiológicos. Todavia, o grupo que utilizou E sozinho (n=20) apresentou melhores limiares auditivos do que o grupo controle e o grupo com E+P. Concluíram, portanto, que apenas o estrógeno é capaz de retardar a perda auditiva em mulheres na pós-menopausa.

#### 3.4.5.5 Efeitos Negativos da Reposição de Estrógeno e Progesterona

Price et al. (48), em estudo experimental com ratos, demonstraram que houve piora na audição no grupo que utilizou E + P (n=9;  $17\beta$  estradiol na dose=0,006mg/dia + progestina), em relação ao E sozinho (n=6;  $17\beta$  estradiol na dose=0,006mg/dia) e ao grupo com placebo (n=10). A TH foi administrada durante 4 meses. Um pequeno efeito negativo do E sozinho, em relação ao placebo, sobre os limiares do PEATE também ocorreu, mas não para as amplitudes EOAPD. Isso sugere que os efeitos prejudiciais do estrogênio sobre a cóclea não envolvem as células ciliadas externas.

Strachan (4), em 1996, relatou um caso de surdez súbita na orelha esquerda em uma paciente de 45 anos, após o segundo dia de uso de TH (Climaval® – valerato de estradiol), com boa recuperação da audição três dias após a suspensão da terapia hormonal e prescrição de corticoterapia por via oral. Seis semanas após, a paciente optou por reiniciar outro tipo de TH (Premarin® – estrógenos conjugados) para debelar os sintomas da falência ovariana. Após 12 meses de uso da nova TH, a paciente começou a apresentar novos episódios breves de perda auditiva, similares ao do primeiro episódio, além de zumbido e vertigem, mas que não interferiram no dia a dia. Com isso, ela optou pela continuação da TH.

#### 3.4.5.6 Efeito Nulo da Reposição Hormonal Combinada

Köşüş et al. (90), em estudo recente, avaliaram 83 pacientes e relataram que tanto mulheres na pós-menopausa em uso de tibolona quanto as que não estavam em uso de tibolona possuíam limiares auditivos piores do que as mulheres da mesma idade que continuavam a menstruar. A tibolona não teve efeito negativo nem positivo sobre a função auditiva. Foi observado apenas

envelhecimento auditivo das mulheres na pós-menopausa, em comparação com as da pré-menopausa, independentemente do uso ou não da TH.

Conforme já mencionado acima, Kilicdag et al. (60), em estudo prospectivo com 109 mulheres, também observaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle (n=59) e o grupo que recebeu terapia combinada com E+P (n=30) em relação aos limiares audiológicos na audiometria. Contudo, o grupo que utilizou E sozinho (n=20) apresentou melhores limiares auditivos do que o grupo controle e o grupo com E+P. Concluíram, portanto, que a TH combinada possui efeito nulo na audição, sendo que apenas o estrógeno sozinho é capaz de retardar a perda auditiva em mulheres na pós-menopausa.

***PACIENTES E MÉTODOS***

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

---

O presente estudo foi realizado no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), com a colaboração do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional do Gama do Distrito Federal (HRG) e do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Posto de Saúde do Lago Sul (QI 21). Os exames foram realizados no período de janeiro de 2009 a março de 2012.

### 4.1 DELINEAMENTO DOS PACIENTES

Este é um estudo prospectivo do tipo ensaio clínico aberto, não randomizado, em que foi administrada terapia de reposição hormonal convencional oral combinada (TH) a pacientes na pós-menopausa por um período de três meses comparando-as com o grupo controle.

Trata-se de uma amostra não aleatória do tipo conveniência de 44 (quarenta e quatro) mulheres na pós-menopausa (ou oitenta e oito orelhas) com audição social normal, ou seja, com limiar auditivo tonal normal nas frequências da fala (até 25 dB NA nas frequências de 500 Hz a 2.000 Hz), admitindo-se perda auditiva leve nas frequências agudas, isto é, limiar auditivo tonal de até 40 dB nas frequências de 3.000 a 8.000 Hz, com idade entre 45 a 60 anos. A escolha da alocação das pacientes nos dois grupos (Grupo de Estudo e Grupo Controle) foi realizada pelos dois Ginecologistas colaboradores da pesquisa.

#### 4.1.1 Grupo de Estudo (GE)

Este grupo foi composto de 19 (dezenove) pacientes (38 orelhas) que fizeram uso de terapia de reposição hormonal por via oral contínua (SUPRELLE® – 0,5 mg de acetato de noretisterona + 1 mg de estradiol - laboratório BIOLAB) durante três meses.

#### **4.1.2 Grupo Controle (GC)**

Este grupo foi constituído de 25 (vinte e cinco) mulheres (50 orelhas) que não fizeram uso de terapia de reposição hormonal ou placebo.

#### **4.1.3 Indicações ao Uso de Terapia de Reposição Hormonal (TH)**

Foram consideradas indicações ao uso de terapia de reposição hormonal (TH) (1,91): alívio dos sintomas desagradáveis relacionados à redução dos esteroides sexuais e a presença de sintomatologia típica do climatério, a saber: 1) fenômenos vasomotores (fogachos); 2) parestesias; 3) insônia; 4) nervosismo/irritabilidade; 5) tristeza; 6) fraqueza; 7) mialgia; 8) cefaleia; 9) palpitações; 10) formigamento; 11) secura vaginal; 12) dispaurenia; e 13) diminuição da libido. Esta indicação foi baseada no Índice Menopausal de *Kupperman* (IMK) (anexo I), em que mulheres com  $IMK \geq 20$  apresentam indicação de TH, e mulheres com  $IMK < 20$  não apresentam indicação de TH.

#### **4.1.4 Contraindicações Absolutas ao Uso de Terapia de Reposição Hormonal Oral**

Foram consideradas contra-indicações absolutas ao uso de terapia de reposição hormonal (TH) oral (1): 1) ausência de sintomatologia típica de climatério; 2) insuficiência venosa crônica com tromboembolismo agudo ou recorrente; 3) endométrio com espessura maior do que 5 (cinco) mm; 4) câncer de mama; 5) hipertensão arterial descontrolada; 6) história de sangramento uterino a esclarecer; 7) coagulopatias; e 8) hepatopatias.

#### **4.1.5 Contraindicações Relativas ao Uso de TH**

Foram consideradas contra-indicações relativas ao uso de terapia de reposição hormonal (TH) oral (1): 1) presença da dosagem de triglicerídeos acima de 350mg/dl; 2) história familiar de câncer de mama; 3) passado de aumento da espessura endometrial sem atipias celulares; 4) presença de alterações mamárias benignas ou mama com densidade aumentada; 5) *diabetes mellitus* não controlada; 6) endometriose; 7) miomatose uterina.

#### **4.1.6 Critérios Gerais de Inclusão**

Foram considerados como critérios gerais de inclusão: 1) exames laboratoriais dentro da normalidade (Anexo VI - hemograma completo, lipidograma, TSH, T4 livre, ureia, creatinina, glicemia de jejum, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, VDRL); 2) limiar auditivo tonal menor ou igual a 25 dB nas frequências de 500 Hz a 2.000 Hz e menor ou igual a 40 dB nas frequências de 3.000 a 8.000 Hz; 3) teste de imitanciometria normal; 4) presença de útero e ovários; 6) ausência de menstruação por no mínimo 1 ano; 7) idade entre 45 a 60 anos.

#### **4.1.7 Critérios Específicos de Inclusão**

Foram considerados como critérios específicos de inclusão no Grupo de Estudo (GE): 1) ausência de contraindicações absolutas ao uso de TH por via oral; 2) Índice Menopausal de *Kupperman*  $\geq 20$ ; 3) desejo em utilizar TH para alívio dos sintomas vasomotores; 4) presença de algumas contraindicações relativas ao uso de TH, como: história familiar de câncer de mama; passado de aumento da espessura endometrial sem atipias celulares; presença de alterações mamárias benignas ou mama com densidade aumentada; endometriose e miomatose uterina.

Foram considerados como critérios específicos de inclusão no Grupo Controle (GC): 1) ausência de contraindicações absolutas ao uso de TH por via oral; 2) Índice Menopausal de *Kupperman*  $< 20$ ; 3) falta de desejo ou receio em utilizar a TH.

#### **4.1.8 Critérios Gerais de Exclusão**

Como critérios gerais de exclusão foram considerados: 1) uso de outro tipo de TH (via oral, gel intravaginal, adesivos, entre outros) no mínimo 6 (seis) meses antes do início da pesquisa; 2) perda auditiva maior do que 25 dB nas frequências da 500 a 2.000 Hz ou maior do que 40dB nas frequências de 3.000 a 8.000 Hz; 3) ausência de útero e ovários; 4) alterações na mamografia que indicassem malignidade ou suspeita desta; 5) alterações na ultrassonografia transvaginal que sugerissem hiperplasia ou câncer do endométrio ou ovário; 6) alterações nos exames laboratoriais (hemograma, lipidograma, TSH, T4 livre, ureia, creatinina, glicemia de jejum, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações e VDRL); 7) hipertensão arterial descontrolada; 8) história de sangramento uterino a esclarecer; 9) presença de alterações auditivas prévias (história de trauma acústico, exposição crônica a ruído, doenças do ouvido médio, tratamento com drogas ototóxicas, cirurgia otológica prévia); 10) presença de doenças neurológicas, vasculares e/ou metabólicas; 11) coagulopatias; 12) hepatopatias; 13) alterações vestibulares; 14) ingestão recente de ácido acetil salicílico (AAS) ou outras medicações, tais como, antiinflamatórios, antidepressivos, ansiolíticos, diuréticos de alça, antimaláricos, antineoplásicos, antiretrovirais; 15) uso de cocaína, maconha ou outras drogas ilícitas.

#### **4.1.9 Aspectos Éticos**

O presente projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal em janeiro de 2009 (Parecer n.º 363/08; Anexo II).

#### **4.1.10 Coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Foi coletada a assinatura de consentimento das participantes por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – (Anexo III).

#### **4.1.11 Levantamento da Saúde Geral e Ginecológica**

Foram obtidos dados de cada paciente acerca da saúde geral e ginecológica, por dois Ginecologistas (um do Hospital Regional do Gama do DF e outro do Posto de Saúde do Lago Sul –DF – QI 21). Eles realizaram exame ginecológico completo, exames laboratoriais (hemograma, lipidograma, TSH, T4 livre, ureia, creatinina, glicemia de jejum, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações e VDRL – valores de referência no Anexo VI), mamografia, ultrassonografia transvaginal, além de aplicação de questionário para avaliação do Índice Menopausal de *Kupperman* (Anexo I) e investigação da existência ou não de contraindicações relativas ou absolutas ao uso de TH.

Depois de efetuada toda a avaliação descrita acima, foi indicada ou não a utilização de TH, pelos dois Ginecologistas colaboradores da pesquisa, e as pacientes foram encaminhadas à Unidade de Otorrinolaringologia do Hospital de Base de Brasília (HBDF) para a realização da avaliação otorrinolaringológica e dos exames audiológicos citados a seguir.

#### **4.1.12 Levantamento da Saúde Geral e Auditiva**

Após o encaminhamento das pacientes pelos Ginecologistas à Otorrinolaringologia do HBDF, foram obtidos dados de cada uma delas acerca da saúde geral, da saúde auditiva e de fatores de riscos familiares, sociais e ocupacionais, por meio de questionário em formato pré-estruturado, admitindo-se respostas sim/não para alguns itens e respostas abertas para outros (Anexo IV). Procedeu-se a exame físico otorrinolaringológico completo em todas as pacientes antes da realização dos testes auditivos discriminados abaixo.

#### **4.1.13 Aferição de Limiar Tonal**

Foi realizada audiometria tonal, em cabine acústica, nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 e 8.000 Hz, no intuito de se obter informações sobre a audição. O equipamento utilizado foi um audiômetro de dois canais – *AC 40 Clinical Audiometer® – Interacoustics*, Dinamarca. O fone padrão *TDH 39* foi utilizado para aferição do limiar tonal de 250 a 8.000 Hz.

Nas frequências baixas (500 a 2.000 Hz) foram admitidos limares auditivos tonais menores ou iguais a 25 dB na via aérea e nas frequências agudas (3.000 a 8.000 Hz) foi admitida perda de até 40 dB.

#### **4.1.14 Imitanciometria**

Todas as participantes foram submetidas à imitanciometria para assegurar a integridade da orelha externa e média, tendo sido utilizado o Imitanciômetro *AT 235H® – Interacoustics*, Dinamarca.

A imitanciometria em todas as participantes deveria ser normal, com curva tipo “A”, com complacência estática entre 0,2 e 1,3, e a presença de reflexos estapedianos ipsi e contralaterais nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, com um estímulo sonoro de 90 dB.

#### **4.1.15 Teste do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (PEATE)**

As pacientes foram submetidas ao exame do PEATE, no Hospital de Base do DF, com o aparelho CHARTR EP® (*Illinois*, EUA).

A impedância dos eletrodos foi considerada adequada quando estava abaixo de 5 Kohms, e a diferença entre os eletrodos abaixo de 3 Kohms. Foi utilizada janela de 15 milissegundos. A estimulação sonora foi aplicada por meio de fones de inserção, com cliques na faixa de 3.000 a 6.000 Hz. A duração dos cliques foi de 100 microssegundos, com polaridade rarefeita e frequência de 21,1 cliques por segundo, totalizando 1.000 a 2.000 promediações. A intensidade utilizada foi de 80 dB NA. Empregou-se filtro de 100 a 3.000 Hz e sensibilidade de 2.5 microvolts.

Os exames foram realizados por uma mesma fonoaudióloga que não conhecia o grupo a qual as pacientes pertenciam. Todos os exames foram realizados com o mesmo equipamento e protocolo (Anexo V), em sala com pouca luminosidade e isolada eletricamente para evitar interferência de artefatos que pudessem prejudicar a obtenção de um traçado bem definido. As participantes foram acomodadas confortavelmente em uma maca com colchão e foram orientadas a relaxar e manter os olhos fechados (Figura 4). Cada orelha e via auditiva central foi avaliada separadamente, sendo que o exame foi

sempre iniciado pela orelha com melhor audição ou, no caso de desconhecimento dos limiares auditivos, pela orelha direita e, logo a seguir, pela orelha com pior audição ou na orelha esquerda.



Figura 4 – Foto da Sala e do Equipamento (PEATE) utilizados na pesquisa atual, localizados na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF.

(Fonte: Foto tirada em 15 de janeiro de 2012, na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF)

Foram utilizados dois Fones de Inserção (*ICS Medical®*; 300 Ohms; EUA) e quatro Eletrodos de Superfície (*GN Otometrics®*; EUA) (Figura 5). O eletrodo ativo foi posicionado na frente (Fz), os eletrodos referenciais na mastoide direita e esquerda (M1 e M2) e o eletrodo terra (GND), na frente, na posição lateral direita ao eletrodo ativo. A Figura 6 mostra o posicionamento dos eletrodos. As latências das ondas foram medidas posicionando-se o cursor do *mouse* do computador no pico positivo da onda. A duplicação de cada registro foi realizada para assegurar a reprodutibilidade e a fidedignidade do estudo. Posteriormente, as ondas foram registradas definitivamente em papel, por meio de uma impressora que faz parte do equipamento utilizado no estudo.

Os resultados obtidos no Grupo de Estudo foram comparados com os verificados no Grupo Controle.

Apesar de os parâmetros de normalidade obtidos em diferentes laboratórios serem relativamente uniformes, acredita-se que seja essencial estabelecer uma padronização relacionada à aparelhagem disponível, em virtude do grande número de variáveis extrínsecas e intrínsecas a que está sujeito o exame.

Neste estudo, foram analisados oito parâmetros do PEATE, bilateralmente:

- Latência absoluta das ondas I, III e V;
- Latência dos interpicos I-III, III-V e I-V;
- Diferença interaural da latência da onda V;
- Diferença interaural do interpico I-V.

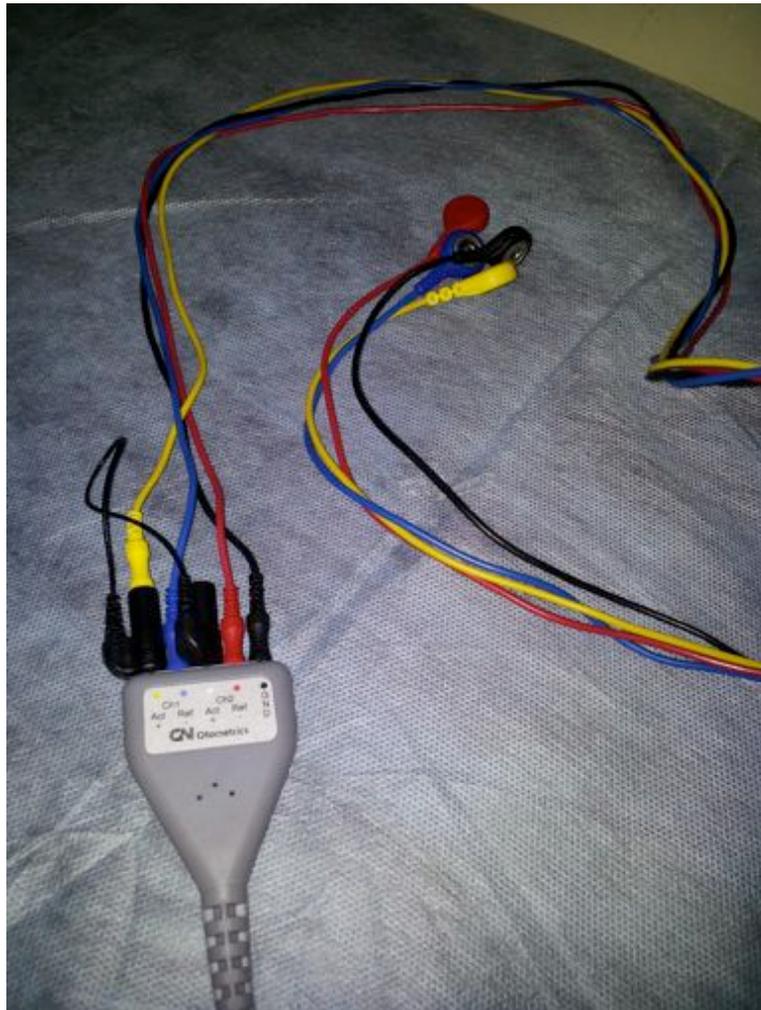


Figura 5 – Eletrodos utilizados no exame do PEATE na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF

(Fonte: Foto dos eletrodos do PEATE utilizados na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF, tirada em 15 de janeiro de 2012)

Legenda: Eletrodo vermelho - referencial direito; Eletrodo azul - referencial esquerdo; Eletrodo preto – terra; Eletrodo amarelo - ativo.

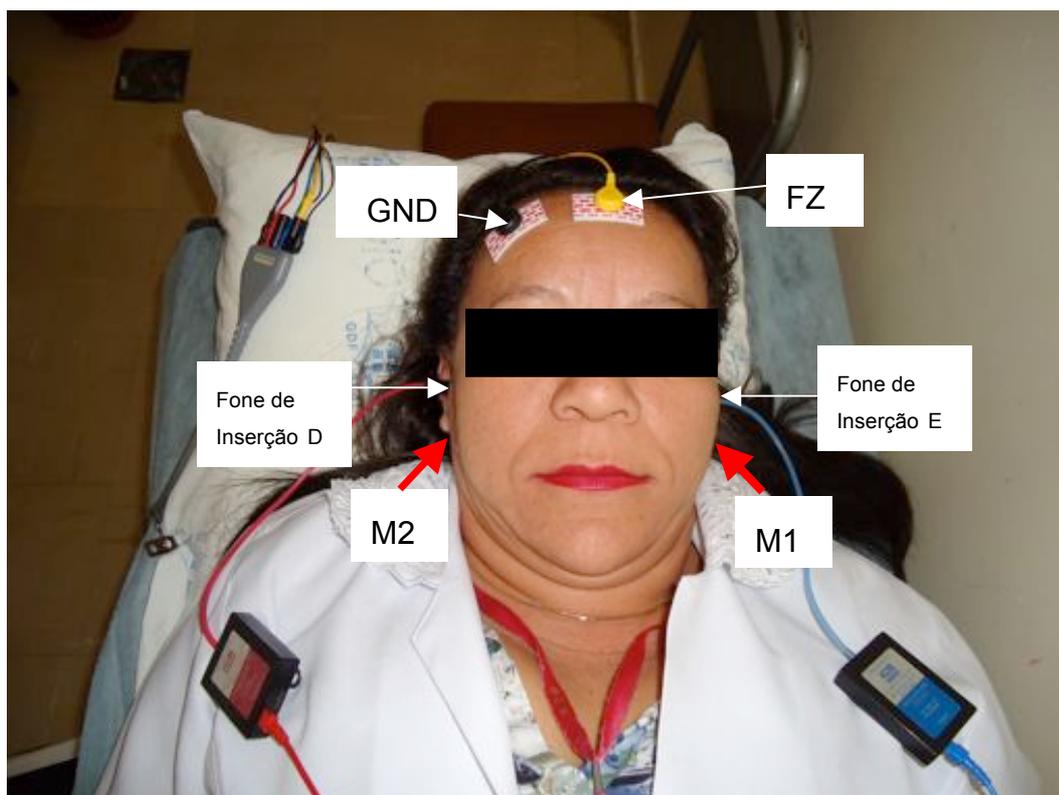


Figura 6 – Posicionamento dos quatro eletrodos e dos dois fones de inserção para o exame do PEATE

(Fonte: Foto de paciente realizando o PEATE na Unidade de Otorrinolaringologia do HBDF, tirada em 15 de janeiro de 2012)

Legenda: M2 - eletrodo referencial direito, posicionado na mastoide direita; M1- eletrodo referencial esquerdo, posicionado na mastoide esquerda; GND – eletrodo terra; Fz- eletrodo ativo; D – direito; E - esquerdo

Foram adotados como referência os valores de normalidade utilizados pela fonoaudióloga do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) - Braga SCL, 2008 (Anexo V).

Os exames audiológicos e eletrofisiológicos foram realizados no início do estudo e repetidos após três meses nos dois grupos (GE e GC).

#### 4.1.16 Análise Estatística dos Dados

O processamento da base de dados foi feito no aplicativo *Excel*® para *Windows*®. As análises estatísticas foram feitas com o *software PASW Statistics*® (*Statistic Package for the Social Sciences, Chicago, IL, Fabricação Americana*) versão 18 para *Windows*®.

Foram analisados neste trabalho, em ambos os grupos (GE e GC), tanto no início quanto no final do estudo (após três meses), os seguintes fatores: 1) resultados gerais do PEATE (normal e alterado); 2) análise dos 8 parâmetros do PEATE (latência absoluta das ondas I, III e V; latência dos interpicos I-III, III-V e I-V; diferença interaural da latência da onda V e do interpico I-V); 3) presença do sintoma “zumbido”; 4) resultados da audiometrias; 5) valores do IMK; 6) média de idade das pacientes.

A comparação entre os grupos das médias de idade foi feita com o teste t para medidas independentes.

As possíveis associações entre o tratamento e os resultados dos exames do PEATE foram realizadas por meio do teste do chi-quadrado. A correção do nível de significância estatística em todas as tabelas de contingência 2x2 foi feita por meio do teste exato de *Fisher*.

A análise entre as variáveis - presença do sintoma “zumbido” e grupo - foi realizada através do teste do chi-quadrado.

As análises dos 8 parâmetros do PEATE, das audiometrias e do IMK foram feitas com um modelo de ANOVA de desenho misto.

No PEATE, as variáveis utilizadas para a análise dos parâmetros foram: Grupo (GC e GE, variável entre sujeitos), Tempo (início e fim, medida repetida) e Orelha (direita e esquerda, medida repetida). Os resultados de cada onda do teste do PEATE foram analisados separadamente.

Em relação às audiometrias, foi realizada avaliação (Grupo e Tempo) das médias tritonais entre os dois grupos nas frequências baixas (500 a 2.000 Hz) e nas frequências altas (3.000 a 8.000 Hz), além das médias totais de todas as frequências analisadas (500 a 8.000 Hz), tanto no início como após os três meses do estudo.

Para a análise dos resultados do IMK, os fatores utilizados foram: Grupo (dois níveis, entre-sujeitos) e Tempo (dois níveis, medida repetida).

Utilizou-se o método de *Greenhouse-Geisser* para a correção dos graus de liberdade (esfericidade não assumida), porém são apresentados os valores originais dos graus de liberdade. O procedimento de comparações múltiplas tomou por base o método de *Bonferroni* para a correção do nível de significância estatística.

Para as análises das diferenças interauriculares foram considerados resultados de 44 participantes. Nas demais análises, foram utilizados dados correspondentes a 88 orelhas.

Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão (ep) e valores mínimo e máximo das médias. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05\%$ ). Todos os testes foram bicaudais.

**RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

---

No recrutamento das pacientes houve a perda de aproximadamente 106 pacientes. As causas foram: 1) 15 (quinze) - perda auditiva acima dos critérios aceitáveis; 2) 20 (vinte) - doenças sistêmicas ou alterações nos exames laboratoriais; 3) 6 (seis) - uso de outra forma de TH nos 6 meses prévios ao estudo; 4) 12 (doze) - ausência de útero ou ovários; 5) 16 (dezesesseis) - uso de medicações que afetavam a audição; 6) 20 (vinte) - fora da faixa etária predeterminada; 7) 11 (onze) - não retornaram após os três meses para a realização da segunda bateria de exames audiológicos; 2) 06 (seis) - pararam de utilizar a TH antes de completar os três meses do estudo, devido aos efeitos colaterais indesejados, como cefaleia e mastalgia.

Portanto, a amostra final foi de 44 mulheres na pós-menopausa (ou 88 orelhas), sendo 19 (dezenove) pacientes do GE e 25 (vinte e cinco) do GC.

A média de idade do Grupo Controle ( $52,9 \pm 0,6$  anos) não foi estatisticamente diferente à do grupo com TH ( $51,5 \pm 0,7$  anos) ( $t=1,477$ ;  $p=0,147$ ).

A TH foi realizada de forma sistemática, com todas as pacientes recebendo a mesma dose e tempo de uso (três meses contínuos), tendo sido aplicado o IMK (91) (Anexo I) para avaliação da presença de sintomas típicos do climatério antes e após a reposição hormonal. Todas as 19 (dezenove) pacientes do GE apresentaram IMK  $<20$  após o uso de TH por três meses.

No início do estudo, 5 pacientes (20%) apresentaram PEATE anormal no GC, e 5 pacientes (26,3%) apresentaram alteração do PEATE no GE.

Não houve associação estatisticamente significativa ( $\chi^2=0,2450$  gl=1,  $p=0,723$ ) entre as variáveis Grupo e Resultado do PEATE (normal e alterado) no início do estudo (Tabela 1).

**Tabela 1 - Resultado do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início do Estudo**

Grupo	PEATE Inicial		Total
	Alterado	Normal	
<b>Grupo Controle</b>	N = 5 (20,0%)	N = 20 (80,0%)	N = 25 (100%)
<b>Grupo Estudo</b>	N = 5 (26,3%)	N = 14 (73,7%)	N = 19 (100%)
<b>Total</b>	N = 10 (22,7%)	N = 34 (77,3%)	N = 44 (100%)

(Teste Chi-quadrado) \*p=0,723.

Legenda: PEATE – Potencial auditivo evocado do tronco cerebral; N – Número da amostra; % - Porcentagem

Ao final de três meses, 3 pacientes (12%) apresentaram PEATE anormal no GC e 5 ( 26,3%) no GE.

A mesma análise entre as variáveis Grupo e Resultado do PEATE (normal e alterado) no final do estudo (Tabela 2) demonstrou que não houve associação significativa entre as variáveis ( $\chi^2 = 1,487$ , gl=1, p=0,262).

**Tabela 2 - Resultado do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo ao Final de Três Meses**

Grupo	PEATE Final		Total
	Alterado	Normal	
<b>Grupo Controle</b>	N = 3 (12,0%)	N = 22 (88,0%)	N = 25 (100%)
<b>Grupo Estudo</b>	N = 5 (26,3%)	N = 14 (73,7%)	N = 19 (100%)
<b>Total</b>	N = 8 (18,2%)	N = 36 (81,8%)	N = 44 (100%)

(Teste Chi-quadrado) \*p=0,262.

Legenda: PEATE – Potencial auditivo evocado do tronco cerebral; N – Número da amostra; % - Porcentagem

As análises dos resultados do PEATE mostraram que não houve efeito significativo do fator orelha sobre nenhuma das medidas avaliadas ( $F < 0,882$ ,  $p = 0,353$ ). Portanto, esse fator foi excluído das análises e foram utilizados dados de orelhas (n=88) para as análises posteriores.

A Tabela 3 apresenta as médias (erro padrão) e valores mínimos e máximos das médias dos oito parâmetros registrados nos exames de PEATE no início do estudo. A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos no final do estudo. ANOVA de desenho misto não encontrou efeito estatisticamente significativo do fator Grupo ( $F < 2,319$ ,  $p > 0,132$ ) nem do fator Tempo ( $F < 2,234$ ,  $p > 0,139$ ), tampouco da sua interação ( $F < 2,652$ ,  $p > 0,107$ ) sobre as médias de latência das ondas I, III, V, diferença interaural da onda V, latência interpicos I-V, I-III, ou sobre a diferença interaural da latência interpicos I-V.

**Tabela 3 – Resultados dos Parâmetros do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início do Estudo**

Parâmetro	Início		p-valor
	Grupo Controle	Grupo Estudo	
<b>Latência das ondas</b>			
<b>(N=88)</b>			
<b>I</b>	1,62 ( 0,02 ) 1,3 – 2,1	1,61 ( 0,02 ) 1,3 – 2,0	0,570
<b>III</b>	3,74 ( 0,02 ) 3,75 – 4,1	3,77 ( 0,03 ) 3,4 – 4,2	0,336
<b>V</b>	5,59 ( 0,03 ) 5,1 – 6,0	5,50 ( 0,04 ) 5,1 – 6,0	0,172
<b>Latência Interpico</b>			
<b>(LIP) (N=88)</b>			
<b>I-V</b>	3,97 ( 0,03 ) 3,6 – 4,4	3,9 ( 0,04 ) 3,3 – 4,4	0,396
<b>I-III</b>	2,12 ( 0,02 ) 1,9 – 2,4	2,16 ( 0,03 ) 1,7 – 2,5	0,132
<b>III-V</b>	1,85 ( 0,03 ) 1,5 – 2,2	1,73 ( 0,03 ) 1,2 – 2,3	<b>0,003</b>
<b>Diferença Interaural</b>			
<b>(DIF IA) (N=44)</b>			
<b>Onda V</b>	0,11 ( 0,02 ) 0 – 0,4	0,13 ( 0,02 ) 0 – 0,3	0,248
<b>LIP I-V</b>	0,13 ( 0,02 ) 0 – 0,4	0,18 ( 0,03 ) 0 – 0,4	0,394

(Teste ANOVA). Resultados apresentados em média (erro padrão) e valores mínimos e máximos. Todos os parâmetros em milissegundos (ms)

Legenda: Dif IA- Diferença interaural; LIP- Latência Interpicos; N - Número de orelhas

**Tabela 4 – Resultados dos Parâmetros Avaliados no Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico no Grupo Controle e no Grupo de Estudo Após Três Meses**

Após Três Meses – Final			
Parâmetro	Grupo Controle	Grupo Estudo	p-valor
<b>Latência das ondas</b>			
<b>(N=88)</b>			
<b>I</b>	1,63 ( 0,02 ) 1,4 - 2,1	1,6 ( 0,02 ) 1,4 - 2,0	0,570
<b>III</b>	3,73 ( 0,02 ) 3,4 – 4,1	3,77 ( 0,03 ) 3,4 – 4,2	0,336
<b>V</b>	5,59 ( 0,04 ) 5 – 6,1	5,54 ( 0,05 ) 5 – 6,1	0,172
<b>Latência Interpico</b>			
<b>(LIP) (N=88)</b>			
<b>I-V</b>	3,96 ( 0,03 ) 3,6 – 4,4	3,95 ( 0,04 ) 3,5 – 4,5	0,396
<b>I-III</b>	2,1 ( 0,03 ) 1,6 – 2,4	2,17 ( 0,03 ) 1,9 – 2,6	0,132
<b>III-V</b>	1,86 ( 0,03 ) 1,6 – 2,3	1,78 ( 0,03 ) 1,4 – 2,1	<b>0,003</b>
<b>Diferença Interaural</b>			
<b>(DIF IA) (N=44)</b>			
<b>Onda V</b>	0,09 ( 0,02 ) 0 - 0,3	0,12 ( 0,02 ) 0 – 0,3	0,248
<b>LIP I-V</b>	0,14 ( 0,02 ) 0 – 0,3	0,13 ( 0,02 ) 0 – 0,3	0,394

(Teste ANOVA). Resultados apresentados em média (erro padrão) e valores mínimos e máximos. Todos os parâmetros em milissegundos (ms)

Legenda: Dif IA- Diferença interaural; LIP- Latência Interpicos; N= Número de orelhas

Nas latências interpicos III-V, foi possível demonstrar um efeito estatisticamente significativo do fator Grupo ( $F_{1, 85} = 9,483$ ;  $p = 0,003$ ). A média do Grupo Controle foi significativamente superior tanto no início quanto no final do estudo (Figura 7 e Tabelas 3 e 4). Não houve efeito significativo do fator Tempo ( $F_{1, 85}=2,234$ ,  $p=0,139$ ) nem da interação Grupo x Tempo ( $F_{1, 85}=1,194$ ,  $p=0,278$ ).

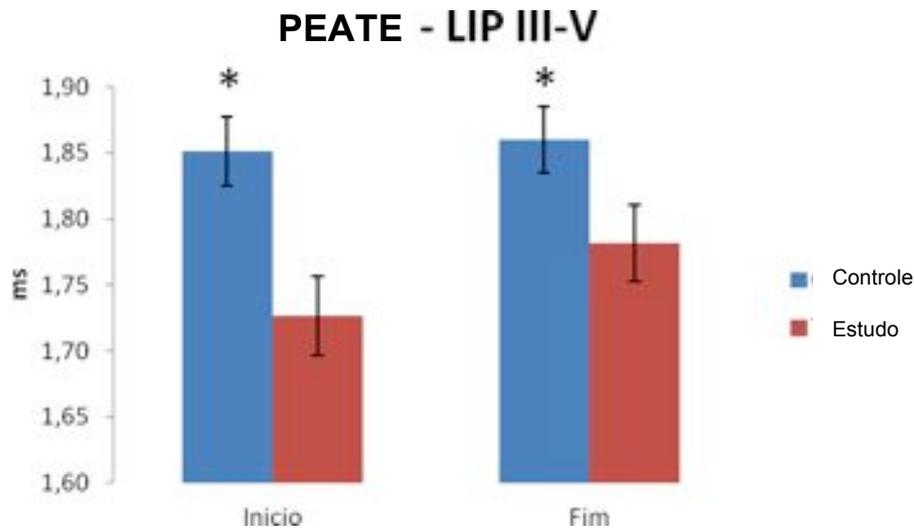


Figura 7 – Média das Latências dos Interpicos III-V Registradas no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início e ao Final de Três Meses.

Legenda: PEATE – Potencial Auditivo Evocado do Tronco Encefálico; LIP – Latência Interpico; ms – milissegundos  
 Controle > Estudo, \*  $p=0,019$

Em relação aos valores das audiometrias dos dois grupos antes e após os três meses do estudo, não houve efeito significativo do fator Grupo ( $F<2,950$ ;  $p>0,089$ ) sobre a média tritonal das frequências baixas (500 a 2.000 Hz) e nem sobre a média tritonal das frequências altas (3.000 a 8.000 Hz). Isto é, não houve diferença entre o Grupo Controle e o Grupo de Estudo quando são comparadas as médias gerais das frequências auditivas nas audiometrias (antes e depois de 3 meses).

Houve efeito do fator Tempo nas três medidas ( $F>5,020$ ;  $p<0,027$ ) (indicado através dos asteriscos na Figura 8). Isto é, quando considerados os dois grupos em conjunto (GC e GE), é possível observar que as médias da segunda sessão são menores que as médias da primeira sessão.

Não houve efeito da interação entre os fatores Grupo e Tempo ( $F<0,592$ ;  $p>0,443$ ). A diferença observada entre as sessões não é devida a diferenças em um grupo só. Os dois grupos se comportaram de forma similar.

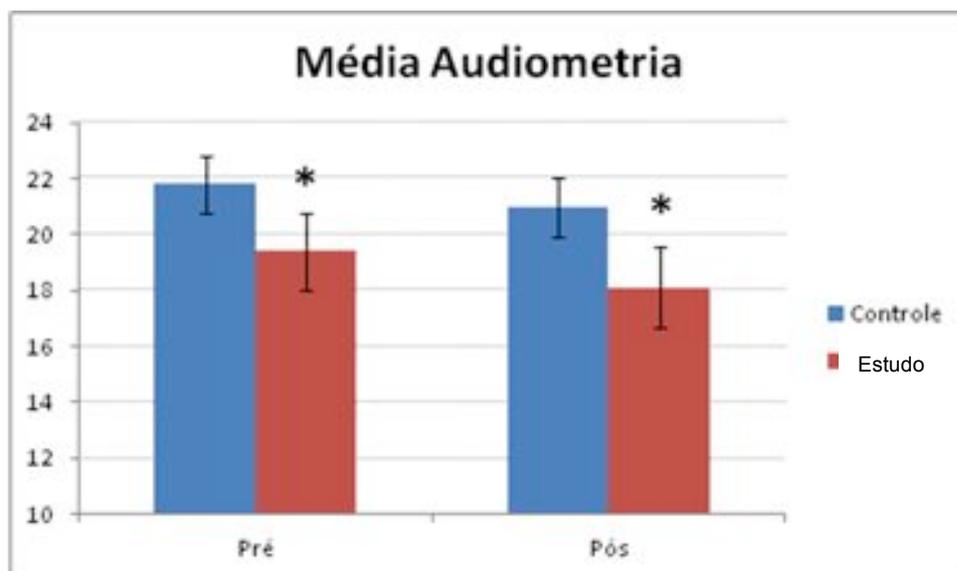


Figura 8: Média Geral dos Limiares Audiométricos (em decibéis - dB) das Frequências de 500 a 8.000 Hz Registradas no Grupo Controle e no Grupo de Estudo no Início e ao Final de Três Meses

Legenda: Pré – início do estudo; Pós- após 3 meses

\* $p < 0,027$

Quando foi realizada a análise sobre a presença do sintoma “zumbido” em ambos os grupos, observamos que não houve associação significativa entre as variáveis Grupo e Zumbido ( $\chi^2=1,225$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,351$  [Fisher]). A porcentagem de pacientes com zumbido em cada grupo não foi significativamente diferente (Tabela 5).

**Tabela 5 – Avaliação da Presença de Zumbido no Grupo de Estudo e no Grupo Controle no Início do Estudo**

Grupo	Presença de Zumbido		Total
	Não	Sim	
<b>Grupo Controle</b>	N = 15 (57,7%)	N = 11 (42,3%)	N = 26 (100%)
<b>Grupo Estudo</b>	N = 14 (73,7%)	N = 5 (26,3%)	N = 19 (100%)
<b>Total</b>	N = 29 (64,4%)	N = 16 (35,6%)	N = 45 (100%)

(Teste Chi-quadrado) \* $p=0,351$ .

Legenda: N - Número da amostra; % - Porcentagem

Em relação aos valores do IMK, houve diferença significativa entre os dois grupos (GC e GE) no início do estudo, sendo que a média do GE ( $33,58 \pm 1,8$ ) foi significativamente maior do que a do GC ( $19,76 \pm 2,9$ ) ( $p < 0,001$ ). Em relação ao fator Tempo, houve também efeito significativo sobre as médias de IMK ( $F_{1,25}=45,059$ ;  $p < 0,001$ ). As médias antes do estudo foram significativamente maiores do que as médias depois do estudo, quando analisados os valores dos dois grupos conjuntamente. Além disso, a interação Grupo  $\times$  Tempo mostrou efeito significativo sobre as médias de IMK ( $F_{1,25}=41,799$ ;  $p < 0,001$ ). Análises *pos hoc* (teste t-pareado) mostraram que no Grupo Controle não houve diferenças no IMK antes e depois dos três meses de estudo ( $p=0,740$ ). Já no Grupo de Estudo, as médias após o estudo foram significativamente menores em comparação ao início do estudo ( $p < 0,001$ ).

***DISCUSSÃO***

## 6 DISCUSSÃO

---

Neste trabalho, procuramos minimizar os vieses, selecionando um Grupo de Estudo em que todas as pacientes apresentavam audiometria normal nas frequências de 500 Hz a 2.000 Hz e perda auditiva de até 40 dB nas frequências de 3.000 a 8.000 Hz; amenorreia por no mínimo 1 ano; ausência de uso de medicações com interferência na via auditiva durante o período de estudo (ingestão recente de medicações ototóxicas ou outras, tais como, aspirina (AAS), antiinflamatórios, antidepressivos, ansiolíticos, diuréticos de alça, antimaláricos, antineoplásicos, antiretrovirais; uso de cocaína, maconha ou outras drogas ilícitas,); ausência de uso de TH por no mínimo 6 meses antes da pesquisa; presença de útero e ovário (devido ao uso de TH combinada – estrógeno com progesterona); ausência de contraindicações absolutas ao uso do TH; ausência de doenças na orelha média, de doenças neurológicas, cardiovasculares, metabólicas, hematológicas, hipertensão arterial descompensada, exposição crônica ao ruído, história de trauma acústico; ausência de episódios verdadeiros de vertigem com tratamento realizado nos últimos 6 meses.

As pacientes deviam apresentar também exames de imagem e laboratoriais normais, como mamografia, ultrassonografia transvaginal, hemograma completo, glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, ureia, creatinina, VDRL, T4 livre, TSH, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações (Anexo VI), tendo em vista que as alterações desses exames podem estar associadas a possíveis disfunções auditivas e sistêmicas que interferem na avaliação do exame audiológico e na indicação da TH, entre elas, a anemia, infecções sistêmicas, neoplasias malignas de mama, útero e ovário, diabetes, dislipidemias, hepatopatias, disfunção renal, sífilis, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, entre outras (1,91).

Em razão da faixa etária das pacientes, foram aceitos alguns critérios para inclusão no estudo: presença de leve presbiacusia, ou seja, audição social normal (entre 500 a 2.000 Hz) com perda auditiva de até 40 dB nas frequências

de 3.000 a 8.000 Hz; dosagem de colesterol até 250mg/dl (devido à alteração do perfil lipídico secundário à menopausa) e presença de hipertensão arterial controlada.

Tivemos dificuldades no recrutamento das pacientes, com perda de 106 pacientes, principalmente pelos rígidos critérios de inclusão e exclusão e pela difícil adesão das pacientes à pesquisa e ao uso da TH.

Antes do início deste estudo, havíamos realizado a proposta de utilizar outro tipo de TH – Angeliq® (17β-estradiol [1,033mg] + drospirenona [2,0 mg]). Todavia, tivemos que mudar o tipo do hormônio para Suprelle® (17β-estradiol [1mg] + acetato de noretisterona [0,5 mg]), por conta dos efeitos colaterais do primeiro, que impediram as pacientes de terminar os três meses de uso de TH.

Em razão dessas dificuldades, ocorreram atrasos na coleta de pacientes e redução da amostra, sendo o número da amostra final igual a 44 mulheres na pós-menopausa (ou 88 orelhas), sendo 19 (dezenove) pacientes do GE e 25 (vinte e cinco) do GC.

A TH foi realizada de forma sistemática durante três meses contínuos. Todas as 19 (dezenove) pacientes do GE apresentaram IMK <20 após o uso de TH por três meses, o que caracteriza uma boa eficácia da TH.

Os exames auditivos foram realizados antes e após três meses e comparados dentro do mesmo Grupo de Estudo (início e final) e com o Grupo Controle (início e final). A indicação da TH foi baseada nos mesmos critérios e realizada por dois ginecologistas, que encaminharam as pacientes ao setor de Otorrinolaringologia do HBDF com indicação precisa do uso ou não da TH.

Para classificar as pacientes como audiologicamente normais nas frequências de 500 a 2.000 Hz, foram utilizados os critérios propostos por Silman e Silverman (93), que estabelece como normal o limar auditivo tonal menor ou igual a 25 dB na via aérea. Foi admitida perda de até 40 dB nas frequências agudas de 3.000 a 8.000 Hz, em razão da idade avançada das pacientes e possível presença de presbiacusia (envelhecimento auditivo).

Em relação à normalidade da impedanciometria, utilizou-se o critério proposto por Jerger (94), que classifica como normal a curva tipo “A”, com complacência estática entre 0,2 e 1,3, e a presença de reflexos estapedianos

ipsi e contralaterais nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, com um estímulo sonoro de 90 dB.

Foram adotados como referência no PEATE os valores de normalidade utilizados pela fonoaudióloga do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) - Braga SCL, 2008 (Anexo V), cuja normatização foi baseada nos valores sugeridos por Figueiredo & Castro Júnior (16) e Hall (95,96).

Em relação aos resultados do trabalho, pode-se afirmar o seguinte:

Os grupos formados não apresentaram diferença estatisticamente significativa, quando comparados por idade. A média de idade do Grupo Controle ( $52,9 \pm 0,6$  anos) não foi estatisticamente diferente à do Grupo de Estudo ( $51,5 \pm 0,7$  anos) ( $p=0,147$ ).

A diferença interaural da latência da onda V e do interpico I-V são medidas entre as duas orelhas do mesmo indivíduo. A diferença interaural de ambos os parâmetros não deve exceder 0,3 ms nos indivíduos normais (97).

Em relação às amplitudes das ondas, a medida isolada tem pouco valor prático, por ser um parâmetro muito variável. Na prática clínica, a medida da amplitude é menos utilizada que a medida das latências e dos interpicos na detecção de problemas no tronco cerebral (95) e por isso não foi utilizada neste estudo.

Os resultados do PEATE no GC foram anormais em 5 pacientes (20%) no início do estudo e em 3 pacientes (12%) após três meses de estudo. No GE, o PEATE foi anormal em 5 pacientes (26,3%) no início do estudo e em 5 (26,3%) após três meses de TH.

Todas as alterações do PEATE foram de origem coclear. Não houve nenhuma alteração de origem condutiva ou retrococlear. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a esses resultados ( $p>0,05$ ) (Tabelas 1 e 2). Isso revela que os grupos iniciaram o estudo de forma homogênea e terminaram também homogeneamente, não havendo influência significativa da TH nos resultados do PEATE entre os dois grupos.

A média (erro padrão) e valores mínimos e máximos das latências das ondas I, III e V, dos interpicos I- III, III -V, I-V e das diferenças interaurais da

latência da onda V e do interpico I-V dos Grupos de Estudo e Controle são fornecidas nas Tabelas 3 e 4.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às latências das ondas I, III, V, quando realizamos a comparação do Grupo de Estudo com o Grupo Controle no início e após 3 meses de estudo ( $p > 0,05$ ). Também não houve diferença significativa em relação à diferença interaural da latência da onda V e do intervalo interpico I-V entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ).

Ocorreu um viés em relação ao interpico III-V do Grupo Controle (GC), uma vez que esse intervalo foi significativamente maior desde o início do estudo ( $p = 0,003$ ) e permaneceu maior do que o interpico III-V do Grupo de Estudo também após os três meses do estudo. Mas não houve efeito significativo desse fato na avaliação final dos resultados entre os grupos, pois não houve alteração do interpico III-V dentro do Grupo de Estudo (GE) antes e após os três meses (Figura 5).

Em relação aos resultados das audiometrias dos dois grupos, antes e depois de três meses de estudo, observamos que não houve diferença entre o GE e o GC, sendo os grupos homogêneos em relação a esta avaliação. Todavia, foi observada uma diferença entre as duas sessões em ambos os grupos, ou seja, as médias da primeira sessão foram significativamente superiores às da segunda sessão nas frequências auditivas testadas (500 a 8.000 Hz). Uma das hipóteses para esta ocorrência se deve ao fato deste exame ser subjetivo e necessitar da atenção da pacientes. Acreditamos que no segundo exame as pacientes estavam mais bem preparadas para responder aos estímulos auditivos solicitados. A melhora dos limiares audiométricos para ambos os grupos anula a hipótese da diferença do interpico III-V no GC ser devido à presença de limiares audiométricos mais baixos no GC em comparação ao GE.

Em relação à presença do sintoma “zumbido” nos dois grupos, não houve associação significativa entre as variáveis Grupo e Zumbido ( $p = 0,351$ ). A porcentagem de pacientes com zumbido em cada grupo não foi significativamente diferente.

Ikner & Hassen (98), em estudo onde avaliaram o PEATE de pacientes portadores de zumbido, constataram um aumento no interpico III-V nas orelhas dos pacientes com zumbido, quando comparadas com orelhas sem zumbido. Cassvan et al (99), relataram em estudo semelhante que, além do alargamento significativo do interpico III-V, ocorreu um alargamento significativo do interpico I-III. Lemaire & Beutter em 1995 (100) também relataram alargamentos significativos relacionados à presença de zumbido em todos os interpicos analisados, I-III, III-V e I-V. Kehrlé et al. (101), observou tendência ao prolongamento de todos os interpicos do PEATE nos pacientes com zumbido, apesar de apenas o interpico III-V apresentar diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

Uma explicação para a ocorrência da diferença do interpico III-V no GC tanto no início quanto no final do presente estudo poderia ser devido à ocorrência de mais casos de zumbido no GC. Todavia, esta hipótese não foi confirmada no estudo atual.

Não houve diferença estatística significativa em relação aos interpicos I-III e I-V entre os grupos (GC e GE) no início e no final do estudo ( $p > 0,05$ ).

Em relação aos valores do IMK, houve diferença significativa entre os dois grupos (GC e GE) no início do estudo, sendo que a média do Grupo de Estudo ( $33,58 \pm 1,8$ ) foi significativamente maior do que a do Grupo Controle ( $19,76 \pm 2,9$ ) ( $p < 0,001$ ). Além disso, no Grupo Controle não houve diferenças significativas no IMK antes e depois dos três meses de estudo ( $p = 0,740$ ). Já no Grupo de Estudo, as médias após o estudo foram significativamente menores em comparação ao início do estudo ( $p < 0,001$ ). Com isto, podemos dizer que o GE apresentava mais sintomas relacionados ao climatério do que o GC no início do estudo e que as médias dos valores do IMK no GE diminuíram e no GC permaneceram inalteradas após os três meses, comprovando a eficácia da TH no tratamento dos sintomas típicos do climatério.

Os efeitos do estrogênio sobre a audição já foram investigados por vários autores, e os resultados permanecem contraditórios. As alterações na função auditiva observadas em mulheres na pós-menopausa são atribuídas, em parte, aos menores níveis de hormônios ovarianos (3). Outros autores, porém, não observaram alterações auditivas nas mulheres na pós-menopausa

em comparação com as da pré-menopausa, causando contradições em relação a este fato (62). Alguns estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que o estrogênio possui efeitos positivos na manutenção de uma audição normal em mulheres de meia idade (32,60,61,82,83,84,85,86,87). Outros mostram efeito negativo (4,48,89) ou nulo (88,90) sobre a audição. Em relação à progesterona, também há relatos de efeitos positivos (89,61,82,83,86,87), negativos (4,48,88) ou nulos (60,90) na audição de mulheres que utilizaram TH.

Nosso objetivo neste estudo foi avaliar o efeito da TH combinada (progestina + estradiol) no PEATE de mulheres na pós-menopausa e verificamos que não houve diferença significativa nos resultados entre os dois grupos (GE e GC) em termos das latências, interpicos ou diferenças interaurais do PEATE após três meses de TH.

Muitos estudos (citados anteriormente e a seguir), não descrevem o tipo de TH utilizada. Outros analisam uma grande quantidade de formas e posologias de TH dentro do mesmo grupo e não padronizam o tempo de uso. Além disso, nem sempre existe a preocupação na realização de uma avaliação completa da saúde auditiva prévia ou recente, nem o questionamento sobre a saúde geral, uso de medicações, alteração de exames laboratoriais e/ou presença de doenças sistêmicas que possam influenciar na audição. Em nosso estudo, procuramos eliminar esses vieses utilizando apenas um tipo e posologia da TH para comparar com o Grupo Controle e realizamos um questionário de investigação clínica e exames laboratoriais para averiguação da presença ou não de doenças sistêmicas, uso de medicações, exposição a ruído ou outras doenças que pudessem influenciar na audição (Anexo IV).

Price et al. (48), em estudo experimental com ratos, não relatou o tipo nem a dose de progestina utilizada. A amostra utilizada nessa pesquisa (E+P; n=9 e E; n=6) também foi muito pequena para maiores conclusões. Houve piora na audição no grupo que utilizou E+P por 4 meses em comparação com E sozinho e ao grupo placebo. Este resultado não foi semelhante ao observado no estudo atual.

Strachan (4), em 1996, relatou um caso de surdez súbita na orelha esquerda em uma paciente de 45 anos, após o segundo dia de uso de TH (Climaval® – valerato de estradiol). Porém, não foi descrita a dose da TH

utilizada, nem se a paciente apresentava outras comorbidades clínicas ou auditivas prévias ou concomitantes.

Hederstierna et al. (82) avaliaram a audiometria de 143 pacientes e incluíram casos de perdas auditivas condutivas no estudo, o que não é o ideal, uma vez que podem ocorrer alterações auditivas nesses casos durante o estudo, que podem não possuir correlação com o uso de TH. Não foram avaliados neste estudo os seguintes itens: uso de medicações ou doenças sistêmicas que interfiram na audição, exposição a trauma acústico, nem foram caracterizados o tipo e a dose da TH. Foi observado que as mulheres na pós-menopausa que não faziam uso de TH apresentaram uma audição pior nas frequências de 2.000 e 3.000 Hz em comparação com as mulheres na pré-, peri- e pós-menopausa que faziam uso de TH. Como não foi caracterizado o tipo de TH utilizado, não podemos concluir sobre qual o tipo de hormônio (estrógeno ou progesterona ou ambos) que apresentou influência positiva na audição.

Caruso et al. (83), em 2000, observaram que as mulheres na pós-menopausa que utilizaram TH apresentaram latências das ondas e dos interpicos do PEATE menores do que as mulheres na pós-menopausa que não utilizaram TH, sobrepondo também os valores do PEATE das mulheres na pré-menopausa, sendo que o grupo que utilizou E sozinho obteve melhores resultados (menores latências) em comparação com o grupo que utilizou E+P. Houve neste estudo uma delimitação da faixa etária (47 a 55 anos), um bom número de pacientes (n = 125), no entanto a TH foi utilizada por período variável de 6 meses a 2 anos, com tipos e doses diferentes dentro do mesmo Grupo de Estudo (estrógeno oral conjugado 0,625 mg + acetato de medroxiprogesterona 5 mg – Premelle® e estradiol transdérmico semanal 3,9 mg – Climara® + acetato de nomegestrol 5 mg – Luteryl® durante 12 dias por mês, por via oral). Foram admitidas pacientes com audiometria e imitanciometria normais. Não foram realizados exames laboratoriais para avaliar sobre a presença de alterações audiológicas prévias ou recentes, doenças sistêmicas, uso de medicações que possam influenciar na audição, história de exposição a ruído e presença ou não de perda auditiva. O grupo que utilizou E+P neste trabalho possuiu efeitos positivos em relação ao grupo

controle na avaliação do PEATE, sendo que este resultado difere do verificado no presente estudo.

Caruso et al. (84), em estudo prospectivo e randomizado em mulheres histerectomizadas e ovariectomizadas, mostraram que as ondas e os interpicos do PEATE apresentaram latências mais curtas após três meses de terapêutica com estrógeno, em comparação com a linha de base. Neste experimento, não houve grupo controle e foi realizada a comparação do PEATE em dois grupos: 1) gel transdérmico; e 2) adesivo transdérmico, sendo que dentro do mesmo grupo houve dosagens diferentes de estradiol. O grupo n.º 1 (n=55) utilizou hemidrato de estradiol (adesivo transdérmico) em duas diferentes posologias (10mg e 3.9mg/semana), e o grupo n.º 2 (n=55) também utilizou hemidrato de estradiol (gel transdérmico) em duas diferentes posologias (1g e 0.75mg/dia), o que acarreta viés na análise dos resultados. Em relação aos aspectos positivos, foi realizada uma avaliação dos sintomas das pacientes semelhante a esta pesquisa, por meio do Índice Menopausal de *Kupperman* (91), questionário sobre a saúde geral e auditiva das pacientes, com exclusão de pacientes com alterações significativas de nariz, garganta e ouvido, com doenças sistêmicas significantes (sem citar quais seriam as doenças), em uso de antidepressivos, drogas ilícitas e cigarro. Foram realizados exames laboratoriais e de imagem, como dosagem de glicose, lipídios e enzimas hepáticas, além de exame ginecológico completo e mamografia, que deveriam estar normais para inclusão no estudo. Foi realizada também dosagem de FSH (> 40 UI/ml) e E2 (< 30 pg/ml). O tempo de uso da TH foi semelhante ao nosso (3 meses). Contudo, não se utilizou nenhum grupo com terapia combinada e nem se questionou sobre uso de drogas ototóxicas, exposição prévia a ruído nem foram explicitadas as características da audiometria das pacientes. O uso apenas do estrógeno dificulta a comparação deste trabalho com os resultados obtidos no estudo atual.

Kim et al. (61) relataram que os níveis séricos de estradiol e densidades minerais ósseas tiveram uma associação significativa com perda auditiva, o que sugere que baixos níveis de estradiol sérico podem aumentar o risco de perda auditiva em mulheres na pós-menopausa. Eles excluíram pacientes com doenças otológicas, como otite externa, otite média, labirintite

serosa e doença de *Ménière*. Analisaram um total de 1.830 mulheres, das quais 181 faziam parte do grupo com perda auditiva e 1.649 eram do grupo controle; 56 estavam fazendo uso de TH e 1.774 não estavam. Compararam a idade, a densidade mineral óssea e os níveis de estradiol. No entanto, não houve avaliação sobre doenças sistêmicas, nem sobre o uso de medicações, bem como não foi padronizado o tipo, dose e tempo de uso da TH, o que não permite comparações com o presente estudo em relação à TH utilizada.

Guimarães et al. (88) investigaram o sistema auditivo das mulheres na pós-menopausa que receberam tratamento hormonal combinado (E+P) e compararam este grupo com o que recebeu apenas E com o grupo controle. Realizaram audiometria tonal liminar, timpanometria, emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD), emissões otoacústicas transientes (EOAT) e audiometria com teste de ruído. Os resultados mostraram pior desempenho para o grupo do estrogênio (E) associado à progesterona (P) em comparação com o grupo que recebeu apenas E e o grupo controle. Foram comparados os grupos de estudo (E; n=30 e E+P; n=32) com o grupo controle (n=62), que não recebeu TH nem placebo. Obtiveram como critérios de exclusão: uso de medicações ototóxicas, presença de alguma doença sistêmica grave (não especifica quais), doenças neurológicas, *Ménière*, labirintite, tabagismo pesado (não indicaram o número de cigarros), trauma acústico, perda auditiva condutiva, audiogramas configurando dano por ruído (índice de discriminação < 80%) e reprovação em testes cognitivos. Mas consideraram perdas neurossensoriais com outras etiologias não citadas e não foram realizados exames laboratoriais. Não foram citadas no artigo as THs utilizadas, tampouco as doses das mesmas. O tempo de uso de TH variou entre 5 a 35 anos (variação grande), com idades entre 60 a 86 anos. Obtiveram resultados diferentes do estudo atual, uma vez que o grupo que utilizou E+P obteve piores resultados do que o grupo controle e a avaliação foi realizada por meio da comparação dos limiares audiométricos e não por meio do PEATE.

Elkind-Hirsh et al. (89) estudaram as contribuições independentes de E e P no PEATE de pacientes com falência ovariana prematura em uso de terapia de reposição hormonal cíclica (TH) e observaram que o aumento da latência da onda V e do interpico I-V na fase do estradiol sugere a existência de vias

neurais do tronco encefálico sensíveis a um aumento nos níveis de estradiol. A diminuição subsequente na latência da onda V e interpico I-V na fase do estradiol+ progestina sugere que a progesterona pode ter um efeito antagonista ou anulatório da ação do estrogênio. Neste estudo fica bem evidente o mecanismo de ação dos hormônios gonadais que se deve, provavelmente, à modulação de neurotransmissores na via auditiva central, sendo que progesterona parece ter efeito contrário ao estrógeno (apud Kilicdag EB. et al., 2004). Este estudo foi realizado em apenas 6 mulheres (amostra bastante pequena). A avaliação da saúde geral e auditiva das pacientes foi bastante reduzida, tendo sido realizada a exclusão apenas de patologias na orelha média. Houve a padronização do tipo e dose de TH, mas não do tempo de uso, e o PEATE foi realizado com um tempo mínimo de 1 mês de uso de TH, sem discriminação de um tempo máximo ou delimitação precisa do tempo. Os resultados obtidos diferem do estudo atual.

Kaliq et al. (85) avaliaram separadamente os efeitos de E e P e observaram diminuição nas latências curtas e médias das ondas do PEATE no grupo com E + P (n=32) e também no grupo que utilizou E sozinho (n=15). Eles concluíram que houve uma melhora no tempo de condução elétrica em ambos os grupos e que a progesterona não opõe nem potencializa os efeitos do estrogênio. Neste estudo, os autores consideraram como critérios de exclusão da pesquisa: uso de medicação ou terapia para depressão, história de trauma craniano, AVC, infarto agudo do miocárdio ou alcoolismo e perda auditiva maior do que 40 dB. Padronizaram a faixa etária (45 a 70 anos), a TH e o seu tempo de uso (6 meses) e fizeram o registro do PEATE antes e após o tratamento, sendo que as pacientes dentro de cada grupo utilizaram a mesma dose de TH (Grupo 1– estrógeno equino conjugado 0,625 mg+ didrogesteron 10 mg do 1º ao 12º dia do mês; Grupo 2 – estrógeno equino conjugado 0,625 mg). Todavia, não foram realizados exames laboratoriais nem pesquisa de outras doenças, exceto as citadas acima, para afastar outras causas de alterações auditivas (sistêmicas ou medicamentosas), tampouco os grupos de estudo foram comparados com um grupo controle. O grupo que utilizou E+P por 6 meses obteve resultados melhores no PEATE do que o Grupo Controle, o que difere dos achados do estudo atual, onde a TH utilizada foi diferente tanto no tipo,

dose quanto no tempo de uso. A diferença dos resultados deste estudo com o estudo atual, leva à hipótese de que talvez o tempo de uso e tipo de TH possa influenciar nos resultados.

Sator et al. (86) realizaram estudo prospectivo randomizado duplo-cego e constataram no PEATE um decréscimo nas latências das ondas II, III e V durante o tratamento com tibolona (n=12), um esteroide sintético (efeito estrogênicos + progestogênicos + androgênicos), em comparação com o grupo controle (n=12). As latências das ondas I e IV não apresentaram mudanças. Eles definiram como critérios de inclusão: idade entre 50 e 65 anos; FSH > 30 mU/ml e estradiol sérico (E2) <50 pg/ml; amenorreia por no mínimo 1 ano; ausência de uso de TH sistêmica ou local nos últimos dois anos. Os critérios de exclusão foram: presença de limiar auditivo menor ou igual a 20 dB nas frequências de 250 a 8.000 Hz. As mulheres foram alocadas nos grupos de forma randomizada, recebendo TH com tibolona (2,5 mg via oral/dia durante três meses) ou placebo. Todas as pacientes realizaram audiometria, imitanciometria e PEATE antes e após os três meses do estudo. Quando comparamos a metodologia do presente estudo com o estudo de Sator et al., verificamos que não foram realizados neste último, exames laboratoriais e investigação sobre o uso de medicações que possam afetar a audição. Além disso, não foram analisados alguns parâmetros do PEATE, como os valores dos interpicos e as diferenças interaurais das ondas V e do interpico I-V. No presente estudo, não pudemos utilizar placebo por conta de uma restrição do Comitê de Ética de Pesquisa Científica da Secretaria de Estado de Saúde do DF. Outra dificuldade ocorrida foi em relação à dosagem sérica de FSH e E2, pois não foi possível obtê-las de forma gratuita pela SES/DF, por falta constante de reagentes nos laboratórios da rede hospitalar. Com isso, foi utilizado o IMK (anexo I) antes e após o tratamento com TH como avaliação da presença ou não de sintomatologia típica do climatério antes e após o uso da TH. O tempo de TH utilizado neste estudo foi semelhante ao estudo atual (3 meses), porém o tipo de TH e os resultados obtidos foram diferentes.

Köşüş et al. (87), em 2011, também realizaram um estudo prospectivo e randomizado e encontraram os mesmos resultados positivos que Sator et al. (86) em 23 mulheres na pós-menopausa que utilizaram tibolona. Foi verificada

uma melhora na audição após 6 meses de terapia hormonal, em comparação com o grupo de controle, que não utilizou TH nem placebo (n=27). Eles definiram como critérios de inclusão: amenorreia por no mínimo 1 ano, FSH >40mUI/ml e E2 <30pg/ml. Foram coletados dados sobre a história clínica pessoal e familiar e realizados exame ginecológico e otorrinolaringológico completo, exames laboratoriais para avaliação da tireoide, rins, coagulação e enzimas hepáticas. Foram excluídas pacientes com sintomas otológicos prévios ou recentes, presença de doenças neurológicas ou sistêmicas (não citam quais) que podem afetar a audição, uso de ototóxicos ou medicação hormonal prévia ao estudo, gap aéreo-ósseo maior do que 15 dB na curva audiométrica e alterações na orelha média. Não foram excluídos casos de perda auditiva neurossensorial. Os critérios de inclusão e exclusão do estudo relatado são semelhantes ao presente estudo, exceto pelos seguintes detalhes: inclusão de perda auditiva neurossensorial de qualquer intensidade, realização de dosagem de FSH e E2. Neste trabalho, de forma semelhante ao trabalho atual, houve uma preocupação na investigação de doenças sistêmicas e exames laboratoriais que pudessem ter alguma influência na audição, porém os resultados foram discordantes.

Kilicdag et al. (60) estudaram a audiometria de 109 pacientes e utilizaram a mesma TH que foi utilizada no presente estudo, mas com o dobro da dose de E+P ( $17\beta$  - estradiol [2mg] + acetato nortisterona [1mg]). Compararam este grupo (E+P; n=30) com o grupo que utilizou E sozinho (n=20) e grupo controle (n=59). Relataram que os limiares da audiometria das mulheres na pós-menopausa em uso de terapia de estrogênio (E) sem progesterona foram melhores em comparação com aqueles que usaram E+P e com o grupo controle, ou seja, a reposição de estrogênio foi positiva e a não reposição hormonal ou a adição de P não apresentou resultados tão positivos quanto a adição de E sozinho. Além disso, eles obtiveram resultados semelhantes ao presente estudo, com diferença na utilização de tipo diferente de avaliação audiológica (audiometria) e não o PEATE. Contudo, algumas falhas ocorreram na metodologia deste trabalho. Os critérios de inclusão foram: amenorreia por no mínimo 1 ano, FSH > 40 mUI/ml e E2 < 30 pg/ml. Foram incluídas pacientes com perda auditiva condutiva, o que não é o ideal, uma vez

que a perda condutiva pode apresentar melhora ou piora do quadro, independente da influência hormonal. Além disso, foram excluídas apenas pacientes com história prévia de sintomas otológicos e doenças neurológicas. Não foram realizados outros exames laboratoriais nem investigação de outras doenças sistêmicas ou uso de medicações que podem potencialmente afetar a orelha interna.

Köşüş et al. (90), em estudo recente randomizado, avaliou a audiometria de 83 pacientes e verificou que tanto mulheres em uso de tibolona quanto as que não estavam em uso de tibolona possuíam limiares auditivos mais pobres do que as mulheres da mesma idade que continuavam a menstruar. A tibolona não possuiu efeito negativo nem positivo sobre a função auditiva de mulheres na pós-menopausa, mas concluiu-se que mulheres que ainda menstruam possuem audição melhor do que as que estão na pós-menopausa com ou sem uso de TH. Foram incluídas pacientes com E2 < 30 pg/ml e FSH > 40 mUI/ml, amenorréia por no mínimo um ano, orelha média normal e excluídas doenças neurológicas ou outras doenças sistêmicas que pudessem afetar a audição (não cita quais), patologias como otosclerose, doença de *Ménière*, otite externa ou média, gap aéreo-ósseo > 15 dB, uso de medicações ototóxicas (não cita quais) e uso de TH prévia. Foram aceitas perdas auditivas neurosensoriais e não foram realizados exames laboratoriais para investigação de possíveis alterações sistêmicas. O uso mínimo de TH para inclusão no estudo foi de 1 ano, sendo a média de uso de TH igual a 17,4 ± 3,5 meses. Todavia, não foi especificado no início do estudo qual seria o tempo máximo de uso de TH permitido.

No presente estudo, de forma análoga a Köşüş et al. (90) e a Kilicdag et al. (60), foi observado que a TH não teve efeito negativo nem positivo sobre a função auditiva, em comparação ao Grupo Controle. Todavia, a forma de avaliação da audição variou (audiometria [90,60] x PEATE [estudo atual]). Talvez a dose de TH e o tempo de avaliação tenham sido muito curtos para modificar a audiometria e o PEATE dessas pacientes. O número de pacientes é outro fator que pode ter contribuído para esses resultados.

Os resultados da revisão dos estudos descritos acima são contraditórios e não permitem conclusões claras sobre os reais efeitos da TH

sobre a audiometria, o PEATE e os mecanismos fisiológicos exatos envolvidos nas ações dos hormônios gonadais femininos na audição (56). Em parte, estes resultados controversos podem ter ocorrido pelo fato de a ação do estrógeno depender do equilíbrio entre a ativação de dois receptores ( $RE\alpha$ ,  $RE\beta$ ), que em algumas situações podem opor-se um ao outro nas suas ações (46). Outra possibilidade para a presença de resultados tão contraditórios seria devido ao fato de algumas mulheres na pós-menopausa ainda possuírem uma produção basal mínima de estradiol e progesterona, muitas vezes capaz de manter o equilíbrio endocrinológico e clínico nesta fase, sendo que a adição de E ou E+P ou P teria, assim, efeitos diferentes em cada organismo, acarretando a multiplicidade de respostas.

Contudo, observamos uma tendência de efeito positivo do estrógeno e efeito negativo ou nulo da progesterona na via auditiva, baseado na observação dos trabalhos da literatura relatados. Podemos sugerir, portanto, que o uso de TH com E sozinho possui efeito positivo e melhor do que o uso de E+P, que por sua vez possui efeito igual ou melhor do que o não uso de TH e, por fim, esta última situação possui resultados melhores ou iguais ao uso de P sozinha na via auditiva.

Acreditamos que exista a necessidade de um novo estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, com uma grande amostra, maior tempo de uso de TH e com mais grupos (E+P, E sozinho, P sozinha, homens e placebo) para possibilitar a determinação decisiva sobre a influência dos hormônios gonadais sobre a audição.

**CONCLUSÃO**

## 7 CONCLUSÃO

---

A partir da análise dos resultados obtidos no estudo, podem ser apresentadas as seguintes conclusões:

Não houve diferença significativa no PEATE em relação à latência absoluta da onda I nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Não houve diferença significativa no PEATE em relação à latência absoluta da onda III nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Não houve diferença significativa no PEATE em relação à latência absoluta da onda V nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Não houve diferença significativa no PEATE em relação ao interpico I-III nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Não houve diferença significativa no PEATE em relação ao interpico III-V nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Não houve diferença significativa no PEATE em relação ao interpico I-V nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Houve diferença significativa no PEATE em relação ao interpico III-V nas pacientes que não utilizaram TH combinada (GC), tanto no início quanto no final do estudo.

Não houve diferença significativa no PEATE em relação à latência interaural da onda V nas pacientes que utilizaram TH combinada.

Não houve diferença significativa interaural no PEATE em relação ao interpico I-V entre as orelhas das pacientes que utilizaram TH combinada.

Nossos achados sugerem, portanto, que a terapia de reposição hormonal oral combinada com acetato de noretisterona e estradiol (E+P) não alterou os valores do PEATE em mulheres na pós-menopausa.

***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1) Ministério da Saúde. Manual de atenção à mulher no Climatério/Menopausa. Brasília, DF: O Ministério; 2008.
- 2) North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012 Mar; 19(3):257-71.
- 3) Al-Mana D, Ceranic B, Djahanbakhch O, Luxon LM. Hormones and the auditory system: a review of physiology and pathophysiology. *Neuroscience*. 2008 Jun 2; 153(4):881-900.
- 4) Strachan D. Sudden sensorineural deafness and hormone replacement therapy. *J Laryngol Otol*. 1996; 110:1148 –50.
- 5) Jewett DL, Williston JS. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*. 1971; 94: 681-96.
- 6) Hedge GA, Colby HD, Goodman RL. *Fisiologia Endócrina Clínica*. Rio de Janeiro: Interlivros;1988. p. 177-207.
- 7) Organización Mundial de La Salud (OMS). Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa. Genebra: A Organização; 1996. (Série de Informes Técnicos, n. 866).
- 8) Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):255-64. Review.
- 9) Ellerington MC, Whitcroft SI, Whitehead MI. HRT: developments in therapy. *Br Med Bull*. 1992 Apr; 48(2):401-25. Review.
- 10) Mills JH, Adkins WY, Weber PC. Anatomy and physiology of hearing. In: Bailey BJ. *Head and Neck Surgery – Otolaryngology*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott; 1998. p. 1869-89.
- 11) Albernaz PLM. Vias auditivas centrais. In: Campos CAH, Costa HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Rocca; 2003. p. 401-5.
- 12) Albernaz PLM. Neurotransmissores e orelha interna. In: Campos CAH, Costa HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Rocca; 2003. p. 156-77.
- 13) Hunter C, Doi K, Wenthold RJ. Neurotransmission in the auditory system. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992 Oct;25(5):1027-52. Review.
- 14) Deniz M, Bayazit YA, Celenk F, Karabulut H, Yilmaz A, Gunduz B, et al. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in tinnitus. *Otol Neurotol*. 2010 Jan; 31(1):19-24.
- 15) Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Coser PL. Conceitos básicos e fundamentos neurofisiológicos. In: *Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas*. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 7-8.
- 16) Figueiredo MS, Castro Jr NP. Potenciais evocados auditivos de troco encefálico (ABR). In: Figueiredo MS. *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e BERA*. São José dos Campos: Pulso; 2003. p. 85-97.

- 17) Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Coser PL. Sistema de registro dos potenciais. In: Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 9-14.
- 18) Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Coser PL. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE). In: Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 49-87.
- 19) Pinto FR, Matas CG. A comparison between hearing and tone burst electrophysiological thresholds. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 Jul-Aug;73(4):513-22.
- 20) Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Coser PL. Características do estímulo para gerar potenciais evocados. In: Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. São Paulo: Tecmedd; 2008. p.15-27.
- 21) Charitidi K, Meltser I, Tahera Y, Canlon B. Functional responses of estrogen receptors in the male and female auditory system. *Hear Res.* 2009 Jun; 252 (1-2):71-8.
- 22) Baker MA, Weiler EM. Sex of listener and hormonal correlates of auditory thresholds. *Br J Audiol.* 1977; 11: 65-8.
- 23) Velle W. Sex differences in sensory functions. *Perspect Biol Med.* 1987; 30:491-523.
- 24) Corso JF. Age and sex differences in thresholds. *J Acoust Soc Am.* 1959;31:489-507.
- 25) Watson JS. Operant conditioning of visual fixation in infants under visual and auditory reinforcement. *Dev Psychol.* 1969;1:508-16.
- 26) Jerger J, Hall J. Effects of the menstrual cycle on the auditory brainstem response. *Arch. Otolaryngol.* 1980;106:387-91.
- 27) Stenberg AE, Wang H, Fish J, Schrott-Fisher A-L, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's Syndrome. *Hear Res.* 2001; 157:87-92.
- 28) Stenberg AE, Nylen O, Windh M, Hultcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res.* 1998; 124 (1-2): 85-90.
- 29) Hultcrantz M, Simonoska R, Stenberg AE. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126 (1):10-4.
- 30) Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view: characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. *Hear Res.* 2009 Jun; 252(1-2):3-8.
- 31) Andrews JC, Ator GA, Honrubia V. The exacerbation of symptoms in Meniere's disease during the premenstrual period. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118: 74-8.
- 32) Coleman JR, Campbell D, Cooper WA, Welsh MG, Moyer J. Auditory brainstem responses after ovariectomy and estrogen replacement in rat. *Hear Res.* 1994;80:209-15.
- 33) Stenberg AE, Wang H, Sahlin L, Stierna P, Enmark E, Hultcrantz M. Estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of the 'Turner mouse' and an estrogen receptor beta knockout mouse. *Hear Res.* 2002 Apr;166(1-2):1-8.

- 34) Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 5925-30.
- 35) Whelings M. Specific, nongenic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 1997; 59:365-93.
- 36) Tylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of estrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol*. 2000; 24:145-55.
- 37) Stenberg AE, Wang H, Fish J 3rd, Schott-Fisher A, Sahlin L, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. *Hear Res*. 2001 Jul;157(1-2):87-92.
- 38) Stenberg AE, Wang H, Sahlin L, Hultcrantz M. Mapping of estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of mouse and rat. *Hear Res*. 1999; 136(1-2):29-34.
- 39) Kuiper GGJM, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Gustafsson JA. The estrogen receptor  $\beta$  subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 1998;19: 253-86.
- 40) Wang L, Andersson S, Warner M., Gustafsson JA. Morphological abnormalities in the brains of receptor beta knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Febr; 98(5): 2792-96.
- 41) Meltser I, Tahera Y, Simpson E, Hultcrantz M, Charitidi K, Gustafsson JA, et al. Estrogen receptor  $\beta$  protects against acoustic trauma in mice. *J Clin Invest*. 2008 April;118 (4):1563-70.
- 42) Lee JH, Marcus DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated stria vascularis. *Hear Res*. 2001;158(1-2):123-30.
- 43) Laugel GR, Dengerick HA, Wright JW. Ovarian steroid and vasoconstrictor effects on cochlear blood flow. *Hear Res*. 1987; 31(3):245-51.
- 44) Simonoska R, Stenberg AE, Duan M, Yakimchuk K, Fridberger A, Sahlin L, et al. Inner ear pathology and loss of hearing in estrogen receptor-beta deficient mice. *J Endocrinol*. 2009 Jun;201(3):397-406.
- 45) Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, et al. Estrogen receptor (ER) beta reduces ER alpha-regulated gene transcription, supporting a 'ying yang' relationship between ER alpha and ER beta in mice. *Molec Endocrinol*. 2003;17:203-8.
- 46) Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiao AK, Uht RM, et al. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000 Nov 30;74(5):311-17.
- 47) Weihua Z, Saji S, Mäkinen S, Cheng G, Jensen EV, Warner M, et al. Erb, a modulator of ER $\alpha$  in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97: 5936-41.
- 48) Price K, Zhu X, Guimaraes PF, Vasilyeva ON, Frisina RD. Hormone replacement therapy diminishes hearing in peri-menopausal mice. *Hear Res*. 2009 Jun;252(1-2):29-36.
- 49) Genazzani AR, Stomati M, Morittu A, Bernardi F, Monteleone P, Cesarosa E. Progesterone, progestagens and the central nervous system. *Hum Reprod*. 2000;15(Suppl 1):14-27.

- 50) Tollan A, Oian P, Fadnes HO, Maltau JM. Evidence for altered transcapillary fluid balance in women with premenstrual syndrome. *Acta Obst Gynecol Scand.* 1993;72(4);238-42.
- 51) Sellars SL. Acute deafness associated with Depoprogesterone. *J Laryngol Otol.* 1971 Mar;85(3):281-82.
- 52) Gonzalez G, Istre C, Rubin W. Labyrinthine catastrophe: is the pill? *J Louisiana Med Soc.* 1968;120:487-94.
- 53) Bittar RSM, Cruz OLM. Estudo experimental da ação da estrogênio-terapia sobre os potenciais auditivos evocados do tronco cerebral em cobaias. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1990;56:80-2.
- 54) De Domenico ML, Lório MCM. Avaliação audiológica em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais orais. *Pró-fono.* 2002 set-dez;14(3): 415-24.
- 55) Jerger J, Johnson K. Interactions of age, gender, and sensorineural hearing loss on ABR latency. *Ear Hear.* 1988; 9:168–76.
- 56) Jönsson R, Rosenhall U, Gause-Nilsson I, Steen B. Auditory function in 70- and 75-year-olds of four age cohorts. *Scand Audiol.* 1998; 27:81-93.
- 57) Hederstierna C, Hultcrantz M, Collins A, Rosenhall U. The menopause triggers hearing decline in healthy women. *Hear Res.* 2010 Jan;259(1-2):31-5.
- 58) Wharton JA, Church GT. Influence of menopause on the auditory brainstem response. *Audiology.* 1990; 29(4):196–201.
- 59) Dehan CP, Jerger J. Analysis of gender differences in the auditory brainstem response. *Laryngoscope.* 1990; 100:18-24.
- 60) Kilicdag EB, Yavuz H, Bagis T, Tarim E, Erkan AN, Kazanci F. Effects of estrogen therapy on hearing in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):77-82.
- 61) Kim SH, Kang BM, Chae HD, Kim CH. The association between serum estradiol level and hearing sensitivity in postmenopausal women. *Obstet.Gynecol.* 2002; 99: 726–30.
- 62) Oghan F, Coksuer H. Comparative audiometric evaluation of hearing loss between the premenopausal and postmenopausal period in young women. *Am J Otolaryngol.* 2012 May;33(3):322-5.
- 63) Marshall NK, Donchin E. Circadian variation in the latency of brainstem responses and its relation to body temperature. *Science.* 1981 Apr 17; 212 (4492): 356-8.
- 64) Elkind-Hirsch KE, Stoner WR, Stach BA, Jerger JF. Estrogen influences auditory brainstem responses during the normal menstrual cycle. *Hear Res.* 1992 Jul;60(2):143-48.
- 65) Creutzfeldt OD, Arnold PM, Becker D, Langenstien S, Tirsh W, Wilhekm H. EEG changes during spontaneous and controlled menstrual cycles and their correlation with psychological performance. *Electro Encephalogr Clin Neurophysiol.* 1976;40:113-31.
- 66) Davis MJ, Ahroon WA. Fluctuations in susceptibility to noise-induced temporary threshold shift as influenced by menstrual cycle. *J Aud Res.* 1982 Jul; 22(3): 173-87.
- 67) Miller MH, Gould WJ. Fluctuating sensorineural hearing impairment associated with the menstrual cycle. *J Audiol Res.* 1967; 7:373-85.

- 68) Petiot JC, Parrot JE. Effects of ovarian and contraceptive cycles on absolute thresholds, auditory fatigue and recovery from temporary threshold shifts at 4 and 6 KHz. *Audiology*. 1984; 23(6):581-98.
- 69) Cox JR. Hormonal influence on auditory function. *Ear Hear*. 1980 Jul-Aug; 1(4):219-22.
- 70) Swanson SJ, Dengerink HA. Changes in pure-tone thresholds and temporary threshold shifts as a function of menstrual cycle and oral contraceptives. *J Speech Hear Res*. 1988;31:569-74.
- 71) Fagan PL, Church GT. Effect of the menstrual cycle on the auditory brainstem response. *Audiology*. 1986; 25:321-8.
- 72) Serra A, Maiolino L, Agnello C, Messina A, Caruso S. Auditory brain stem response throughout the menstrual cycle. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003 Jun;112(6):549-53.
- 73) Elkind-Hirsch KE, Wallace E, Malinak LR, Jerger JJ. Sex hormones regulate ABR latency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110 (1):46-52.
- 74) Yadav A; Tandon OP; Vaney N. Auditory evoked responses during different phases of menstrual cycle. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2002 Oct;46(4):449-56.
- 75) Royal Collegue of General practioners. Oral contraceptives and health. In: Interim Report. London: Pitman; 1974.
- 76) Halbe HW. Anticoncepção hormonal oral. In: Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca; 1990. p. 425-46.
- 77) Hanna GS. Sudden deafness and contraceptive pill. *J Laryngol Otol*. 1986;100:701-6.
- 78) Bittar RSM. Labirintopatias hormonais: Hormônios esteróides, estrógeno e progesterona. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 1997;1(4):32.
- 79) Miltre EI, Figueira AS, Rocha AB, Alves SMC. Avaliação audiométrica e vestibular em mulheres que utilizavam o método contraceptivo hormonal oral. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006;72(3):350-54.
- 80) Caruso S, Maiolino L, Rugolo S, Intelisano G, Farina M, Cocuzza S, et al. Auditory brainstem response in premenopausal women taking oral contraceptives. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):85-9.
- 81) Bittar RS, Cruz OL, Lorenzi MC, Marone SA, Miniti A. Morphological and functional study of the cochlea after administration of estrogen and progesterone in the guinea pig. *Int Tinnitus J*. 2001;7(1):41-5.
- 82) Hederstierna C, Hultcrantz M, Collins A, Rosenhall U. Hearing in women at menopause. Prevalence of hearing loss, audiometric configuration and relation to hormone replacement therapy. *Acta Otolaryngol*. 2007 Feb;127(2):149-55.
- 83) Caruso S, Cianci A, Grasso D, Agnello C, Galvani F, Maiolino L, et al. Auditory brainstem response in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy: a pilot study. *Menopause*. 2000 May-Jun;7(3):178-83.
- 84) Caruso S, Maiolino L, Agnello C, Garozzo A, Di Mari L, Serra A. Effects of patch or gel estrogen therapies on auditory brainstem response in surgically postmenopausal women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2003; 79: 556–61.

- 85) Khaliq F, Tandon OP, Goel N. Differential effects of exogenous estrogen versus a estrogen-progesterone combination on auditory evoked potentials in menopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005 Jul-Sep;49 (3):345-52.
- 86) Sator MO, Franz P, Egarter C, Gruber DM, Wöfl G, Nagele F. Effects of tibolone on auditory brainstem responses in postmenopausal women - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 1999 Nov;72(5):885-8.
- 87) Köşüş N, Köşüş A, Turhan NÖ, Kurtaran H. Effect of tibolone on audiologic functions in menopausal women. *Climacteric*. 2011 Apr;14(2):262-7.
- 88) Guimaraes P, Frisina ST, Mapes F, Tadros SF, Frisina DR, Frisina RD. Progestin negatively affects hearing in aged women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 14246–9.
- 89) Elkind-Hirsch KE, Wallace E, Stach BA, Jerger JF. Cyclic steroid replacement alters auditory brainstem responses in young women with premature ovarian failure. *Hear Res*. 1992 Dec; 64(1):93-8.
- 90) Köşüş N, Köşüş A, Turhan NÖ, Kurtaran H. Hearing levels in menopausal women and the effect of tibolone on audiological functions. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Apr;32(3):294-7.
- 91) Sousa RL, Sousa ESS, Silva JCB, et al. Test-retest reliability in application of the Blatt and Kupperman Menopausal Index. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(8):481-7.
- 92) Moussalle SK, Ferreira P, Baú AW. Diagnóstico diferencial das disacusias. In: Campos CAH, Costa HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Rocca; 2003. p. 330-7.
- 93) Silman S, Silverman CA. Basic Audiologic testing. In: *Auditory diagnosis principles and applications*. San Diego: Singular Publishing group Inc; 1997. p. 10-29.
- 94) Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch. Otolaryng*. 1970; 92 (4): 311.
- 95) Hall 3rd JW. Calibration and Normative Data. In: *Handbook of auditory evoked responses*. Boston: Allyn & Bacon; 1992. p. 263-331.
- 96) Hall 3rd JW. Waveform analysis. In: *Handbook of auditory evoked responses*. Boston: Allyn & Bacon; 1992. p. 221-60.
- 97) Hood LJ. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. *Laryngoscope*. 1999; 109(11):1745-48.
- 98) Ikner CL, Hassen AH. The effect of tinnitus on ABR latencies. *Ear Hear* 1990; 11(1):16-20.
- 99) Cassvan A, Ralescu S, Moshkovski FG, Shapiro E. Brainstem auditory evoked potential studies in patients with tinnitus and/or vertigo. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Jul; 71(8):583-86.
- 100) Lemaire MC, Beutter P. Brainstem auditory evoked responses in patients with tinnitus. *Audiol*. 1995 Nov-dec; 34(6):287-300.
- 101) Kehrlé HM, Granjeiro RC, Sampaio AL, Bezerra R, Almeida VF, Oliveira CA. Comparison of auditory brainstem response results in normal-hearing patients with and without tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jun;134(6):647-51.



## ANEXO I - IMK (ÍNDICE MENOPAUSAL DE KUPPERMAN)

Sintomas	P	Avaliação 1 (Antes da TH) Data:	Avaliação 2 (Depois do uso de TH por 3 meses) Data:
Ondas de Calor	4		
Sudorese	2		
Parestesia	2		
Insônia	2		
Artralgia/Mialgia	1		
Cefaleia	1		
Irritabilidade	1		
Vertigem	1		
Depressão	1		
Fadiga	1		
Palpitação	1		
Labilidade Emocional	1		
<b>Total</b>			

Legenda:

P = Fator Ponderal; I = Intensidade (Ausente = 0; Leve = 1; Moderado = 2; Acentuado = 3)

Sintomas Leves < 20

Sintomas Moderados 20 – 35

Sintomas Acentuados > 35

## ANEXO II - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**Projeto Nº**

363/08

### PARECER COMPLEMENTAR

#### I – IDENTIFICAÇÃO

**Título:** "Estudo do efeito da terapia hormonal nas emissões otoacústicas e no potencial evocado auditivo de mulheres na menopausa com queixa de zumbido e audição normal.

**Pesquisador responsável:** Médica otorrinolaringologista

**Data de entrada no CEP:** 28/01/2009

#### II – PENDÊNCIAS

-A pesquisadora atendeu a pendência solicitada.

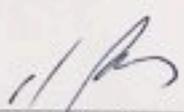
#### III – PARECER DO CEP FRENTE ÀS RESOLUÇÕES 196/96 CNS/MS E COMPLEMENTARES

A pendência foi atendida.

#### IV –PENDÊNCIA A PROJETO

.Projeto aprovado.

Brasília, 28 de janeiro de 2009.

  
**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes**  
Coordenadora CEP/SES-DF

## EMENDA A PROJETO

PESQUISA TÍTULO:

***“Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal nas emissões otoacústicas e no potencial evocado auditivo de mulheres na menopausa com queixa de zumbido e audição normal”***

PROTOCOLO DO CEP: 363/08

Encaminhamos para análise e conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa as seguintes alterações no projeto acima mencionado:

1 - Prorrogação do projeto e mudança no título, para:

***“Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal nas emissões otoacústicas e no potencial evocado auditivo de mulheres na pós-menopausa”***

2- Mudança do tipo de hormônio utilizado na reposição hormonal: Angeliq® (Estradiol – 1mg e Drospirenona – 2mg), do laboratório SHERING DO BRASIL, para Suprelle® (acetato de noretisterona (0,5mg) + estradiol (1,0 mg), do laboratório BIOLAB.

3 - Materiais e métodos –alargamento dos critérios de recrutamento: a) Grupo de Estudo: mulheres na menopausa **com ou sem zumbido** que utilizarão a medicação de reposição hormonal durante 3 meses ( o mesmo período anterior)

b) Grupo Controle – mulheres na menopausa **com ou sem zumbido** que **não** utilizaram a medicação de reposição hormonal ou placebo.

4-Modificação da análise de apenas um dos parâmetros do potencial evocado auditivo. Em vez de analisarmos a “relação entre a amplitude da onda V e a onda I”, utilizaremos a “diferença interaural do interpico I-V”.

5 - Não será avaliada a gravidade do zumbido por meio do questionário THI.

6 - Diminuição do número de pacientes avaliadas. No total serão 44 pacientes (88 orelhas), sendo 19 do Grupo de Estudo e 25 do Grupo Controle.

7- Delimitação da faixa etária recrutada para 45 a 60 anos de idade.

### **(Justificar as alterações mencionadas)**

1) Dificuldade de obtenção de mulheres na pós-menopausa que possuam zumbido e que tenham limiar auditivo normal nas frequências da fala, exames laboratoriais normais e não façam uso de medicação com influência na audição.

Pretendemos modificar a avaliação desta pesquisa para mulheres na pós-menopausa que possuam ou não queixa de zumbido, ou seja, serão incluídas também no estudo pacientes sem zumbido. Os outros critérios de inclusão e exclusão na pesquisa permanecem os mesmos.

A mudança na palavra **menopausa** para **pós-menopausa** foi devido ao conceito das duas palavras citadas, a saber: *A pós-menopausa começa 1 ano após o último período menstrual. A menopausa corresponde ao último período menstrual, sendo assim reconhecida após passados 12 (doze) meses da sua ocorrência (ref.1).*

2) Presença de efeitos colaterais relatados pelas pacientes com uso do hormônio Angeliq®, como por exemplo cefaleia e mastalgia, o que levou à descontinuidade do tratamento por algumas participantes. A aceitação do hormônio Suprelle® foi melhor.

3) Modificação dos Grupos de Estudo e Controle devido ao já relatado no item 1 da justificativa.

4) Modificação de um dos parâmetros analisados devido à maior relevância da “diferença interaural do interpico I-V” em comparação com a “relação entre a amplitude da onda V e a onda I”.

5) Não será aplicado o questionário de gravidade do zumbido devido à mudança do perfil do Grupo de Estudo e Controle.

6) A diminuição do total de pacientes foi devido à dificuldade de recrutamento das pacientes, uma vez que possuímos critérios bastante rígidos para a seleção de pacientes, além da pouca adesão das mesmas ao uso da reposição hormonal contínua durante três meses.

7) A delimitação da faixa etária dos grupos estudados foi necessária para homogeneização dos grupos para análise estatística.

### ANEXO III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Tema da pesquisa: Terapia hormonal em pacientes menopausadas

*“Estudo do efeito da terapia de reposição hormonal no potencial evocado auditivo de mulheres na pós-menopausa”*

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa. O documento a seguir contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações a seguir e não se apresse em se decidir. Se você decidir participar, basta preencher com os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida, pode esclarecê-la com a responsável pela pesquisa. Obrigada pela atenção, compreensão e apoio.

Eu, \_\_\_\_\_, residente e domiciliada em \_\_\_\_\_, portadora da Carteira de Identidade RG n.º \_\_\_\_\_ nascida em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, (\_\_\_ anos), do sexo feminino, concordo, de livre e espontânea vontade, em participar como voluntária da pesquisa sobre avaliação da terapia de reposição hormonal na audição de mulheres na pós-menopausa, a ser executada pela médica Otorrinolaringologista Dra. Taciana Sarmiento Cardoso de Oliveira, como um dos requisitos para obtenção do grau de Mestre, na Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, sob orientação do Prof. Dr. Carlos Augusto C. Pires de Oliveira.

Esta pesquisa busca compreender a existência ou não de alteração na audição de mulheres na pós-menopausa com o uso de terapia de reposição hormonal. Os resultados obtidos contribuirão para alertar os profissionais de saúde acerca dos efeitos da terapia hormonal na audição de pacientes na pós-menopausa, possibilitando melhor qualidade no atendimento à população e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida.

Nenhuma paciente participante do Grupo de Estudo deverá ter contraindicações clínicas absolutas para o uso de reposição hormonal. O Grupo de Estudo utilizará terapia de reposição hormonal por via oral (com estrógeno e progesterona) após manifestar interesse e consentimento ao uso da medicação e o Grupo Controle (segundo grupo) não utilizará terapia hormonal por ausência de sintomas típicos do climatério, por questões individuais subjetivas ou por decisão conjunta com o ginecologista, devido a receio ou por alguma contraindicação presente. A medicação hormonal SUPRELLE® (0,5 mg de acetato de noretisterona + 1 mg de estradiol), do laboratório BIOLAB, será fornecida por este laboratório, através de amostras grátis, ao Grupo de Estudo, pela pesquisadora, em um total de 90 comprimidos para cada paciente. O Grupo de Estudo deverá utilizar a medicação por via oral, diariamente, durante 3 (três) meses de forma contínua, sendo que a parada da utilização da medicação, por qualquer motivo, deverá ser informada imediatamente à pesquisadora, no ambulatório de Otorrinolaringologia do HBDF. A fonoaudióloga que realizará os exames audiológicos não saberá qual paciente faz uso da medicação hormonal ou não.

A pesquisa será realizada por meio de questionário de avaliação da saúde geral de cada participante, conjuntamente com testes auditivos

(audiometria tonal; imitanciometria; otoemissões acústicas por produtos de distorção; otoemissões acústicas transientes; potencial evocado auditivo central), que avaliam a audição, a orelha média e a orelha interna. Serão realizados, ainda, exames sanguíneos laboratoriais: hemograma completo, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, VDRL (sorologia para sífilis) e dosagem de hormônios tireoideanos, para verificar o estado de saúde da paciente e a existência ou não de contraindicações ao uso do hormônio. Os testes auditivos serão realizados em ambiente silencioso, com a paciente sentada confortavelmente, sendo utilizado um fone e, em seguida, uma sonda no canal da orelha através da qual serão feitos os registros do exame, com duração de, no máximo, um minuto para os exames de: imitanciometria; otoemissões acústicas por produtos de distorção; otoemissões acústicas transientes e 30 minutos para cada exame de: audiometria e potencial evocado auditivo central. Os exames de sangue serão realizados por meio de coleta sanguínea no antebraço. O material sanguíneo será utilizado exclusivamente para o projeto da pesquisa proposta.

Os testes auditivos serão realizados no ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Base do Distrito Federal, gratuitamente. Os resultados serão repassados para as participantes por meio do prontuário médico, assim como as orientações e o tratamento realizado.

Os resultados da pesquisa serão divulgados para fins científicos, sem a identificação de suas participantes, ficando garantidos o sigilo e a privacidade.

Ao final de três meses serão repetidos os testes audiológicos no ambulatório de Otorrinolaringologia. Após o término da pesquisa, as paciente poderão modificar a sua escolha, sendo que poderão manter a terapia hormonal ou parar o seu uso (as do Grupo de Estudo) ou ainda iniciá-lo (as do Grupo Controle), após nova decisão feita em parceria com o Ginecologista participante do estudo ou com outro Ginecologista de escolha própria. A medicação poderá ser adquirida gratuitamente nas farmácias dos hospitais da SES/DF, na formulação padronizada pela REME de: Estrogênios conjugados, drágea de 0,625mg e Medroxiprogesterona (acetato) comprimido de 2,5mg, uso diário, contínuo (sem interrupção).

As participantes terão acesso, em qualquer etapa do estudo, à profissional responsável pela pesquisa, para esclarecimento de eventuais dúvidas, no ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Base do Distrito Federal, ou pelos telefones (61) 3315-1292, 3315-1354. O telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da SES/DF é (61) 3325-4955.

É permitido à paciente, em qualquer momento, deixar de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Estando de acordo com os procedimentos acima informados, a participante e o pesquisador assinam.

Brasília, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012.

Assinatura da Participante \_\_\_\_\_

Assinatura da Pesquisadora \_\_\_\_\_

Telefone do CEP/SES/DF: (61) 3325-4955.

## ANEXO IV - QUESTIONÁRIOS EM FORMATO PRÉ-ESTRUTURADO

### Protocolo

Nome: \_\_\_\_\_  
Data de Nascimento \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Raça: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_  
Tel.: \_\_\_\_\_ Reg.: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_

---

### Histórico

Doenças otológicas  Sim  Não \_\_\_\_\_  
Trabalha em ambiente ruidoso  Sim  Não \_\_\_\_\_  
História prévia de trauma acústico  Sim  Não \_\_\_\_\_  
Cefaleia  Sim  Não \_\_\_\_\_  
Cervicalgia  Sim  Não \_\_\_\_\_  
ATM  Dor  Outros \_\_\_\_\_  
Nariz  Obstrução  Rinite  Outros \_\_\_\_\_  
Hábitos  Cigarro  Etilismo  Café  Chocolate  Doces  
ACV  HAS  ICC  Arritmias  Outros \_\_\_\_\_  
Metabólico  DM  Disfunção da tireoide  
Psicológico  Realiza terapia  Usa antidepressivo  Outros \_\_\_\_\_  
Sistema Neurológico  Enxaqueca  Outros \_\_\_\_\_  
Doenças infecciosas  AIDS  Outros \_\_\_\_\_  
Medicamentoso  Antiinflamatório  Outros \_\_\_\_\_

### EXAME FÍSICO

PA \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg FC \_\_\_\_ bpm  
Ouvido  Normal  Outros \_\_\_\_\_  
Nariz  Normal  Outros \_\_\_\_\_  
Orofaringe  Normal  Outros \_\_\_\_\_  
PESCOÇO  Normal  Outros \_\_\_\_\_

## ANEXO V - NORMATIZAÇÃO DO PEATE

<b>Latências Absolutas das Ondas (milissegundos)</b>	
I	1,32 – 1,85
III	3,32 – 3,97
V	5,02 – 6,02
<b>Latências dos Interpicos – IP (milissegundos)</b>	
I-V	3,37 – 4,51
I-III	1,71 – 2,43
III-V	1,48 -2,28
<b>Diferença Interaural (milissegundos)</b>	
Latência Onda V	< 0.3
IP I-V	< 0,3

Normatização do HBDF realizada por Braga SCL, 2008; baseada nos critérios de Hall (95,96).

## ANEXO VI - EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES	VALOR REFERÊNCIA
Hematócrito	33-47%
Hemoglobina	12-15,8 g/dl
Leucócitos Totais	2.600 – 11.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	130-450 mil/mm <sup>3</sup>
Colesterol Total	< 200mg/dl
Colesterol HDL	> 49mg/dl
Colesterol LDL	< 129mg/dl
Triglicerídeos	<150 mg/dl
Ureia	10-45mg/dl
Creatinina	0,5-1,2mg/dl
Glicose	70-99 mg/dl
T4 livre	0,7-1,8 ng/dl
TSH	0,35-5,5 uUI/ml
VDRL	Negativo
TGO	13-35 U/l
TGP	10-49 U/l
Bilirrubinas totais	Até 1,2 mg/dl
Bilirrubina direta	Até 0,4 mg/dl
Bilirrubina indireta	Até 0,8 mg/dl

Valores de referência do Laboratório de Análises Clínicas da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) - janeiro de 2009 a março de 2012.