

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA**

**MARCELO ALEXANDRE CARVALHO**

**ESTUDO FUNCIONAL DAS VIAS AUDITIVAS PERIFÉRICAS E CENTRAIS EM  
PACIENTES COM ACROMEGALIA**

**FORTALEZA**

**2012**

**MARCELO ALEXANDRE CARVALHO**

**ESTUDO FUNCIONAL DAS VIAS AUDITIVAS PERIFÉRICAS E CENTRAIS EM  
PACIENTES COM ACROMEGALIA**

Dissertação de Mestrado apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Não-Transmissíveis.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

**FORTALEZA**

**2012**

MARCELO ALEXANDRE CARVALHO

ESTUDO FUNCIONAL DAS VIAS AUDITIVAS PERIFÉRICAS E CENTRAIS EM  
PACIENTES COM ACROMEGALIA

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Coordenação do Curso de Pós-Graduação em  
Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Ceará, como requisito  
parcial para obtenção do Título de Mestre em  
Saúde Pública. Área de concentração:  
Epidemiologia das Doenças Não-  
Transmissíveis.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Marcos Rabelo de Freitas (Co-orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Sebastião Diógenes Pinheiro

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro

Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus

Aos meus pais, Humberto e Maria.

Aos meus irmãos, Márcio e Carla.

À minha sobrinha, Thaís.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder o dom da vida e ser a luz para o meu caminho.

Aos pacientes do ambulatório de acromegalia, por serem a razão maior deste projeto.

Obrigado pela cooperação, disponibilidade e compreensão.

À Universidade Federal do Ceará na qual me tornei médico e otorrinolaringologista.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela disponibilidade e excelente orientação.

Ao Prof. Dr. Marcos Rabelo de Freitas, por todos os ensinamentos e incentivo profissional ao longo da nossa convivência. Obrigado pela preciosa co-orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Sebastião Diógenes Pinheiro e demais professores da Disciplina de Otorrinolaringologia, obrigado pelo incentivo acadêmico, companheirismo e pelo exemplo de comportamento ético e humano.

Aos colegas de residência médica cujo convívio me tornou um melhor ser humano e profissional.

Aos colegas de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas. Em especial ao colega Hermano Melo pelos ensinamentos estatísticos fundamentais para realização deste estudo.

Aos funcionários dos serviços de Otorrinolaringologia e Endocrinologia cujo apoio e colaboração foram fundamentais para esse estudo.

As fonoaudiólogas Alessandra Teixeira Bezerra de Mendonça e Talita Parente, que sempre estiveram disponíveis e foram prestativas comigo e com os pacientes.

## RESUMO

Acromegalia é uma doença endócrina rara. Poucos estudos avaliaram sua associação com deficiência auditiva (DA) ou distúrbios de condução do impulso neural auditivo. Os resultados são conflitantes. O objetivo é avaliar a transmissão auditiva central e periférica em pacientes com acromegalia. Além disso, avaliar a prevalência e características da DA em pacientes com acromegalia. Foi feito um estudo transversal com 36 pacientes com acromegalia de um ambulatório especializado em Fortaleza-Ceará. Foram excluídos pacientes com otoscopia anormal ou com história familiar de deficiência auditiva, uso de ototóxicos ou exposição a ruído ocupacional. Inicialmente, o grupo foi avaliado por meio de audiometria tonal limiar. Considerou-se deficiência auditiva (DA) quando a média dos tons puros foi  $> 25\text{DbNA}$  para baixas frequências (250, 500, 1000 e 2000 Hz) ou altas frequências (3000, 4000, 6000 e 8000 Hz). O grupo foi dividido em: acromegalia com DA (Acro DA) e sem DA (Acro NDA) e comparados quanto aos níveis hormonais e parâmetros metabólicos. Posteriormente, este grupo de pacientes com acromegalia foi dividido em 2 subgrupos: com ( $n=16$ ) e sem ( $n=20$ ) diabetes ou intolerância à glicose de jejum (DM/IGJ). Os resultados foram comparados entre os subgrupos e grupo controle ( $n=20$ ) quanto aos parâmetros dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE). Para avaliar a normalidade da distribuição foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov quando necessário. Utilizou-se os testes qui-quadrado, *t de Student* e coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância estatística escolhido foi  $p < 0.05$  (statistical package for social sciences-SPSS 12.0). Dos 36 pacientes estudados, 14 (38,9%) mostraram DA sensorineural (Acro DA), sendo em 9 casos bilateral e 5 unilateral. Nenhum apresentou DA mista ou condutiva. A prevalência de DM/IGJ foi similar entre os grupos. As frequências de 250, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz foram as mais afetadas e com padrão similar em ambos os lados. O grupo com acromegalia apresentou latência da onda I em orelha direita aumentada em comparação ao grupo controle ( $p=0,007$ ), sem diferença quanto aos intervalos interpicos em nenhum dos lados. Esse padrão foi o mesmo quando se comparou o subgrupo com DM/IGJ com o controle. Também houve aumento da latência da onda I na orelha direita em relação à orelha esquerda no grupo com acromegalia. Em conclusão, mostrou-se uma elevada prevalência de DA sensorineural em pacientes com acromegalia. No entanto, não se observou relação dessa deficiência com características clínicas e metabólicas da doença. Pacientes com acromegalia associada DM/IGJ mostraram um retardo no impulso neural no nervo auditivo unilateralmente à direita, evidenciando um efeito neuropático não homogêneo dos distúrbios do metabolismo dos carboidratos sobre o nervo auditivo.

**Palavras-chave:** Acromegalia. Potenciais evocados auditivos do tronco encefálico. Perda auditiva sensorineural. Perda auditiva condutiva. Audição. Diabetes mellitus. Neuropatia auditiva.

## ABSTRACT

Acromegaly is a rare endocrine disease. Few studies have evaluated its association with hearing loss (HL) or disturbance in conduction of the auditory neural impulse. The results are conflicting. The aim is to evaluate central and peripheral auditory transmission in acromegalic patients. Besides, to evaluate the prevalence and characteristics of HL in patients with acromegaly. A cross-sectional study was carried out on 36 patients with acromegaly in a specialized ambulatory in Fortaleza-Ceará. Patients with abnormal otoscopy, family history of hearing loss, use of ototoxic drugs or occupational noise exposure were excluded. Initially, the group was evaluated by pure tone audiometry. HL was considered when pure tone average was  $> 25$  DBHL for low frequencies (250, 500, 1000 e 2000 Hz) or high frequencies (3000, 4000, 6000 e 8000 Hz). The whole group was divided in: acromegaly with HL (Acro HL) and without HL (AcroNHL) and compared in regards to hormonal levels and metabolic parameters. Additionally that group of patients with acromegaly was divided into 2 subgroups: with (n=16) and without (n=20) diabetes mellitus/impaired glucose tolerance (DM/IGT). The results were compared among these subgroups and a control group (n=20) regarding the brainstem auditory evoked potentials (BAEP) parameters. *Kolmogorov-Smirnov* test was used to evaluate the normality of distribution when necessary. Qui-quadrado, *Student t* test and Pearson correlation coefficient were carried out. The level of statistical significance chosen was at  $p < 0.05$  (statistical package for social sciences-SPSS 12.0). Among 36 patients evaluated, 14 (38,9%) showed sensorineural HL (Acro HL), being 9 bilateral and 5 unilateral cases. No one had mixed or conductive HL. The prevalence of diabetes/impaired glucose tolerance was similar between the groups. The frequencies 250, 3000, 4000, 6000 and 8000 Hz were the most affected and with a similar pattern in both ears. The group with acromegaly showed a prolonged peak I latency in the right ear in comparison to the control group ( $p=0,007$ ), with no difference regarding the interpeak intervals in any sides. This pattern was the same when comparing the DM/IGT subgroup to controls. Also, we found a prolonged peak I latency in the right ear in relation to the left ear in the group with acromegaly. In conclusion, a high prevalence of sensorineural HL was shown in patients with acromegaly. Nevertheless, no correlation was observed between this dysfunction and clinical or metabolic characteristics of the disease. Patients with acromegaly associated with DM/IGT showed a delayed neural impulse in the auditory nerve unilaterally in the right side, evidencing a non-homogenous neuropathic effect of the carbohydrate metabolism disturbances on the auditory nerve.

**Keywords:** Acromegaly. Brainstem auditory evoked potentials. Sensorineural hearing loss. Conductive hearing loss. Hearing. Diabetes mellitus. Auditory neuropathy.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

Acro DA	Acromegalia com deficiência auditiva
Acro NDA	Acromegalia sem deficiência auditiva
CT	Colesterol Total
CTE	Cirurgia Transesfenoidal
DA	Deficiência Auditiva
DANS	Deficiência Auditiva Neurossensorial
DbNA	Decibél Nivel de Audição
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
GH	Growth Hormone
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	High-density Lipoprotein
Hz	Hertz
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IGJ	Intolerância à Glicose de Jejum
IMC	Índice de Massa Corporal
KHz	Kilohertz
L	Litro
LDL	Low-density Lipoprotein
mg	Miligramas
ng	Nanograma
PEATE	Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico
PTA	Pure Tone Average
µg	Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Parâmetros audiológicos</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Parâmetros eletrofisiológicos</b> .....	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>29</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>30</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença endócrina rara com uma incidência de cerca de 5 casos novos por 1 milhão de habitantes a cada ano.<sup>1</sup> Na grande maioria dos casos trata-se de um adenoma hipofisário secretor de hormônio do crescimento (*Growth Hormone – GH*), que por sua vez induz à síntese do fator de crescimento insulina símile-1 (*Insuline-like growth factor – 1 / IGF-1*) que é o principal mediador das ações de proliferação celular e metabólicas do *GH*.<sup>1,2</sup>

Embora conhecida desde a antiguidade, foi Adrea Verga (Itália, 1864 – *Apud Colao*.) quem descreveu a “*prosopectasia*” (do Grego *prosopon*, face, e *ektasis*, alongamento) em uma mulher cujo exame pós-mortem evidenciou uma pituitária gigante.<sup>3</sup> Em 1886, Pierre Marie descreveu características clínicas da acromegalia em sua observação de dois casos tratados no hospital Salpêtrière em Paris.<sup>4</sup>

Os pacientes geralmente exibem, ao diagnóstico, fácies típica, aumento exagerado das extremidades e hipertrofia de tecidos moles. Além disso, podem estar presentes fadiga, pólipos colônicos, apneia do sono, desordens reprodutivas, complicações metabólicas (como resistência à insulina, diabetes mellitus (DM) ou intolerância a glicose de jejum (IGJ). Destacam-se ainda as alterações cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia cardíaca, arritmias e, raramente, insuficiência cardíaca congestiva), entre outras.<sup>1,2,5</sup>

A obstrução das vias aéreas consequente à macroglossia e hipertrofia dos tecidos moles da laringe e faringe pode levar a hipoventilação, ronco e apneia do sono em aproximadamente 50% dos pacientes. A exposição crônica a níveis elevados de *GH* e *IGF-1* também gera aumento de volume dos tecidos moles, do coração, rim, língua, cólon, pregas vocais além de espessamento dos tecidos periarticulares e articulares, resultando em osteoartrite.<sup>1</sup>

Há muito já se sabe sobre os efeitos do *GH* sobre o metabolismo humano. O *GH* tem a capacidade de modular a resposta tecidual à insulina de forma que seu excesso pode causar resistência à insulina seja no fígado ou no tecido periférico.<sup>2</sup> Assim, pacientes com acromegalia com frequência podem apresentar intolerância à glicose de jejum ou diabetes franco. A prevalência de DM na acromegalia varia entre 19-56% em diferentes séries.<sup>6</sup>

Ainda não está estabelecida a influência da acromegalia sobre o funcionamento das vias auditivas centrais e periféricas. No entanto, vários estudos já demonstraram que as vias auditivas retrococleares estão afetadas em pacientes com DM tanto do tipo 1 como do tipo 2. Lisowska et al. (2001)<sup>7</sup> demonstraram que as latências das ondas I e dos intervalos I-V estavam significativamente aumentadas em pacientes com diabetes tipo 1, indicando distúrbio periférico e central nas vias auditivas. Dolu et al.(2003)<sup>8</sup> encontraram aumento do intervalo I-V com ondas I normais em pacientes diabéticos tipo 2. Concluíram que as respostas auditivas de tronco encefálico estavam alteradas nos segmentos centrais nesses pacientes.

A audiometria tonal é o principal método de avaliação complementar do sistema auditivo. Trata-se de uma pesquisa dos limiares auditivos através da estimulação por via aérea (em 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz) e por via óssea (500, 1000, 2000, 3000 e 4000 Hz) em cada orelha separadamente. É realizado em cabine com isolamento acústico e estímulos sonoros emitidos para cada orelha separadamente. Através dos resultados identifica-se a ocorrência de DA, quais as frequências acometidas, qual sua intensidade e qual o tipo (condutiva, neurosensorial ou mista).

Outro exame de grande utilidade são os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) que são potenciais de curta latência gerados no nervo auditivo e no tronco encefálico pela ativação da cóclea nas frequências de 2000 a 4000 Hz. Essa ativação é realizada por meio de estimulação sonora com fones de ouvido em cada lado separadamente e são captadas por meio de eletrodos de superfície posicionados na cabeça do paciente. Caracterizam-se por uma série de ondas com picos positivos que surgem nos primeiros oito milissegundos (ms) e que representam a somatória da atividade neural de um ou mais sítios, sendo geradas pela despolarização do nervo coclear (ondas I e II) e das vias auditivas do tronco encefálico (ondas III, IV e V).<sup>9</sup> As mais importantes são as ondas I, III e V. Os PEATE encontram-se alterados em desordens neurológicas sejam elas tumorais, traumáticas, doenças desmielinizantes ou funcionais.

Maj et al. (1965) ao avaliarem um grupo de 34 pacientes portadores da acromegalia mencionaram que a maioria dos pacientes apresentou DA profunda condutiva ou mista, geralmente mais profunda para sons agudos.<sup>10</sup>

Otto Menzel (1966) relatou o caso de um paciente do sexo masculino de 72 anos, portador de acromegalia com deficiência auditiva (DA) sensorineural bilateral em torno de 30-40 dB em baixas frequências com limiares piores nos agudos. Ambas as orelhas exibiram

baixa discriminação. Segundo a opinião de Menzel, a surdez foi causada por aumento na pressão sobre o nervo acústico devido à hipertrofia óssea e estreitamento do conduto auditivo interno.<sup>11</sup>

Num estudo com 15 pacientes acromegálicos (9 mulheres, 6 homens, idades 31-64 anos), Richards (1968) encontrou DA condutiva bilateral em dois pacientes e unilateral em um paciente, todos com membrana timpânica íntegra. Os pacientes com perda bilateral foram submetidos a timpanotomia exploradora unilateral e, em ambos os casos, a platina do estribo estava fixada devido a otosclerose. A análise histopatológica das platinas removidas evidenciou otosclerose ativa em um paciente e inativa em outro. Ao analisar os limiares auditivos do grupo como um todo e compará-la a uma população controle, afirmou existir deficiência auditiva sensorineural em graus variados em 100% dos pacientes. Não houve relação estatisticamente significativa com o tempo de doença ou os níveis circulantes de *GH*, embora os resultados parecessem indicar que os limiares auditivos foram piores naqueles pacientes com níveis menores de *GH* circulante.<sup>12</sup>

Graham e Brackmann (1978) fizeram observações em três pacientes acromegálicos submetidos a cirurgia otológica. Caso 1: feminino, 69 anos, submetida a *shunt* subaracnóide-endolinfático como tratamento de vertigem grave persistente causado por Síndrome de Menière; caso 2: masculino, 40 anos, colesteatoma atical em orelha esquerda; caso 3: masculino, 68 anos, otite média crônica supurativa à direita. Em todos os casos, evidenciou-se extremo espessamento do córtex da mastóide com maior tendência a sangramento. Entretanto, as relações anatômicas entre as estruturas da orelha média e da cápsula ótica, isto é, janelas oval e redonda, canal semicircular horizontal e nervo facial estavam perfeitamente preservadas.<sup>13</sup>

Doig et al. (1984) realizaram estudo controlado com 56 indivíduos (22 homens, 34 mulheres; idade média 51,2, variando entre 25-71anos) com acromegalia, encaminhados para cirurgia hipofisária. Concluíram não haver diferença estatisticamente significativa entre os pacientes e controles com relação aos limiares auditivos por via óssea ou aérea. Concluíram também não haver diferença na incidência de otosclerose presuntiva (gap aéreo-ósseo maior que 15 dB na média das frequências de 500 e 1000Hz, com otoscopia normal) nos dois grupos (3 orelhas apresentaram o critério no grupo com acromegalia e 1 orelha no grupo controle).<sup>14</sup>

Crosara et al. (1985) realizaram estudo controlado com um grupo de 15 pacientes acromegálicos (5 homens; 10 mulheres, idades entre 39-67 anos), no qual utilizou-se

audiometria tonal, imitanciometria e Potencias Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE), além de estudo radiológico do osso temporal. Os resultados mostraram alta taxa de resultados anormais em todas as frequências testadas, principalmente em 4 e 8 KHz. Somente um paciente apresentou DA mista. Quanto aos PEATE, somente 11 pacientes foram avaliados e apenas 2 apresentaram resultados alterados. Em ambos os casos, a latência da onda I foi normal bilateralmente, enquanto em um paciente encontrou-se prolongamento do intervalo I-III e no outro os intervalos I-III e III-V estavam alterados. A avaliação radiológica não mostrou anormalidades na orelha média, cápsula ótica ou meato auditivo interno. Não houve correlação entre o grau de DA e a duração da doença ou entre a presença de DA com os níveis de *GH*.<sup>15</sup>

Ozata et al. (1997) realizaram uma avaliação do sistema nervoso central e periférico utilizando os PEATE em pacientes acromegálicos. Além disso, avaliaram potencias evocados somatosensoriais do nervo tibial e mediano num grupo de 10 acromegálicos (9 homens, 1 mulher, idades entre 21-65 anos) com doença ativa não tratada (*GH* maior que 1 ng/mL), comparando com 20 controles saudáveis. Pacientes com alteração no teste de tolerância à glicose ou hipotireoidismo foram excluídos do estudo. Finalmente, evidenciaram prolongamento significativo nas latências dos potenciais no nervo mediano e tibial, porém todos os componentes dos PEATE foram normais. Assim, os resultados sugeriram existir acometimento neural periférico, sem envolvimento neural central nos pacientes avaliados.<sup>16</sup>

Babic et al. (2006) realizaram avaliação em um grupo de 30 acromegálicos não-tratados comparados com grupo controle de 20 pacientes, na busca por evidências de perda auditiva condutiva. Foi evidenciado uma maior prevalência de problema de ventilação da orelha média nos pacientes acromegálicos, 7 pacientes (23%) contra nenhum do grupo controle,  $p=0,033$ . Tais pacientes foram significativamente mais velhos, com maior tempo de doença e níveis médios mais baixos de hormônio do crescimento em correlação aos acromegálicos sem esse problema.<sup>17</sup>

Pilecki et al. (2008) realizaram estudo com 37 acromegálicos (22 mulheres, 15 homens; média idade 51,7, variando entre 21,1-77,8) comparando a 47 controles saudáveis. Foram avaliadas a transmissão neural periférica, representada pela latência da onda I do PEATE, e a transmissão em nível de tronco encefálico, representada pelo intervalo interpico I-V. Em nenhum caso foi encontrada alteração na transmissão periférica. Quando analisados os 74 traçados, resultados normais da latência interpico I-V foram encontrados em 34 casos

(45,9%), prolongamento da latência em 33 casos (44.6%) e encurtamento em 7 casos (9,5%). Tais resultados sugeriram influência não homogênea da acromegalia sobre o funcionamento cerebral. Os autores sugeriram ainda que o prolongamento dos intervalos I-V encontrados poderiam sugerir uma diminuição da mielinização da vias auditivas no tronco cerebral, provavelmente decorrente de alterações no metabolismo da glicose presentes na acromegalia. Nesse estudo, 12 pacientes estavam no estágio ativo da doença enquanto o restante encontrava-se em fase inativa, porém não foram descritos os critérios de sucesso terapêutico utilizado para qualificar esses grupos.<sup>18</sup>

Aydin et al. (2012) publicaram recentemente os resultados de avaliação funcional e estrutural da audição em um grupo de 44 pacientes. Foram realizadas, além da avaliação por audiometria e impedanciometria, tomografia computadorizada dos ossos temporais e ressonância nuclear magnética das estruturas da orelha. Os pacientes foram ainda divididos em 3 subgrupos de acordo com a atividade da doença. A média dos limiares (*pure tone average-PTA*) tonais foi determinada baseado nos níveis de condução aérea em cada orelha nas frequências de 500, 1000e 2000 KHz.  $PTA > 15$  dBNA foi considerado perda auditiva. Segundo esse critério, 21 pacientes (48%) demonstraram perda auditiva em pelo menos uma orelha. Além disso, 4 pacientes (9%) tiveram perda condutiva, 13 (30%) neurosensorial e 8 (18%) perda mista em pelo menos um lado acometido. Não houve diferenças entre os subgrupos quanto à prevalência de perda auditiva. A avaliação por TC revelou a presença de degeneração da articulação temporomandibular bilateral em 22 pacientes. As estruturas neurais do nervo facial e vestibulococlear apresentaram-se normais à ressonância magnética.<sup>19</sup>

Podemos notar claramente que as conclusões acerca de DA em acromegálicos são contraditórias. A escassez de estudo e o número limitado de pacientes são fatores determinantes nas avaliações. Os estudos mais antigos realizaram apenas audiometria, enquanto Crosara et al.<sup>11</sup> foram os primeiros a utilizar também a avaliação por imitanciometria e PEATE nesses pacientes. Apenas três estudos utilizaram os PEATE para avaliação das vias auditivas periféricas e centrais e somente um realizou também concomitantemente a avaliação dos limiares tonais. Tais limiares podem, sabidamente, interferir nos resultados dos potenciais evocados.

A acromegalia não parece afetar, pelo menos diretamente, o funcionamento do sistema auditivo. Até hoje, poucos estudos buscaram encontrar uma relação entre Acromegalia e perda auditiva. Os resultados existentes são conflitantes.

Estima-se que 50% dos casos de DA podem ser prevenidos.<sup>20</sup> As consequências da DA são bem conhecidas. Em crianças, por exemplo, podem acarretar atraso no desenvolvimento da fala e da linguagem, resultando em perda da capacidade de comunicação oral/aural. Em adultos podem ocorrer dificuldades de compreensão da fala, principalmente na presença de ruído de fundo ou competitivo. Além disso, intolerância aos sons altos, zumbido e queixas vestibulares podem estar presentes. Ocorre isolamento social progressivo, depressão e situações de constrangimento ao dar respostas inadequadas ou erradas às perguntas. Somente com medidas preventivas oportunas, diagnóstico preciso, precoce e com intervenções adequadas como utilização de aparelhos de amplificação sonora ou implante coclear, podemos contribuir para um adequado funcionamento do sistema auditivo e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Recentemente, definiram-se novos critérios para determinar o estado de atividade da acromegalia. De acordo com o publicado por Giustina et al. (2010)<sup>21</sup>, pacientes com GH basal < 1.0 µg/litro e níveis de IGF-1 normais para o sexo e idade foram classificados como doença controlada. Os demais pacientes são classificados com tendo doença em atividade.

Observa-se ser de fundamental importância o desenvolvimento de pesquisas adicionais que investiguem de forma adequada a relação entre aparelho auditivo e acromegalia, de forma a esclarecer as possíveis relações entre ambas. Além disso, verificar possíveis associações com comorbidades frequentes em acromegalia, em especial as alterações do metabolismo dos carboidratos (DM, IGJ, resistência à insulina) cujas relações com deficiência auditiva tem sido relatada em vários estudos. Tais pesquisas poderão revelar padrões específicos de acometimento, que somente depois de identificados poderão ser adequadamente prevenidos, tratados ou reabilitados. O estudo aqui proposto possui plena viabilidade técnica e ética, sendo fundamental para a preservação da saúde auditiva da população de pacientes portadores de acromegalia e para um melhor planejamento da sua atenção em saúde. Preservando essa função neurossensorial poderemos contribuir para uma melhor qualidade de vida e integração social desses pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o funcionamento do sistema auditivo central e periférico em pacientes portadores de acromegalia associada ou não aos distúrbios do metabolismo dos carboidratos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- a) Avaliar a prevalência de deficiência auditiva em um grupo de pacientes com acromegalia
- b) Descrever os padrões audiológicos e os níveis dos limiares auditivos desse grupo de pacientes;
- c) Avaliar as vias auditivas centrais em nível de tronco encefálico;
- d) Identificar fatores metabólicos e clínicos possivelmente associados à deficiência auditiva em pacientes com acromegalia;
- e) Avaliar a relação de distúrbios do metabolismo dos carboidratos e os impulsos eletrofisiológicos dos sistemas auditivos central e periférico.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Nesse ambulatório, são assistidos pacientes com acromegalia provenientes de todo o estado do Ceará. Nele é realizado todo acompanhamento clínico-laboratorial, além do fornecimento das medicações específicas para o controle da doença.

Após aprovação pelo Comitê de Ética da instituição (protocolo n. 065.08.07), os pacientes foram avaliados após assinatura do consentimento livre e esclarecido.

Critérios de inclusão: Somente foram incluídos pacientes com acromegalia e otoscopia rigorosamente normal.

Os critérios de exclusão foram: história de uso de ototóxicos, exposição a ruído, trauma encefálico ou história familiar de deficiência auditiva.

A presença de DASN foi avaliada por meio da audiometria de tons puros por via aérea e óssea realizada com *Belton 2000 – Clinical Audiometer* (Electronics corp.; Chicago, Ill.). O exame foi realizado em cabine com isolamento acústico, sendo a via aérea determinada nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz com utilização de fone auditivo supra-aural TDH-39P (*Telephonics*). A via óssea foi aferida nas frequências de 500, 1000, 2000, 3000 e 4000 Hz com utilização de vibrador ósseo *radioear B71*. Os limiares obtidos na audiometria tonal por vias óssea e aérea foram devidamente registrados em gráfico apropriado denominado *audiograma*.

Para classificação da perda auditiva utilizou-se a média aritmética dos limiares auditivos tonais (*pure tone average – PTA*).

Definiu-se DA quando a média aritmética dos limiares tonais nas frequências graves/médias (250, 500, 1000 e 2000 Hz) ou agudas (3, 4, 6 e 8 KHz) foi > 25 DbNA (Decibel em Nível de Audição) em pelo menos uma orelha. Definiu-se acromegalia controlada ou em atividade segundo os critérios propostos por Giustina (2010)<sup>21</sup>.

Além disso, todos os pacientes foram avaliados por meio dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE) com equipamento Medical PC da Interacustics A/S

(DENMARK, 2005) com software *IaBaseII, version 4.08*, em ambiente silencioso. Os potenciais foram evocados utilizando-se 2000 estímulos tipo cliques rarefeitos, com taxa de estimulação de 20 cliques/segundo, com intensidade de 100 dBNA. Os estímulos foram monoaurais (fone ABR-3A), com mascaramento contralateral (40dBNA inferior ao estímulo). Utilizou-se filtro passa-banda que se manteve entre 0 a 3000Hz e a impedância abaixo de 3Kohms. Os parâmetros avaliados foram a latência absoluta da onda I e os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, em cada orelha separadamente. Os estímulos foram captados através da colocação de eletrodos de superfície na cabeça do paciente, após limpeza da pele com éter e escarificação com lixa abrasiva para redução da impedância. Os eletrodos foram posicionados com pasta condutora e fixados com esparadrapo da seguinte forma: eletrodo ativo (positivo) na linha média da testa próximo à linha de implantação do cabelo; eletrodo negativo (referência) colocado no lóbulo da orelha testada; eletrodo-terra colocado na região temporal direita do paciente.

Os grupos foram comparados com relação a parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo níveis séricos de hormônio do crescimento (*Growth hormone- GH*), pelo método de quimioluminescência, e fator de crescimento insulina símile (*Insuline-like growth factor – I/IGF-1*).

Fez-se uma estimativa do tempo de duração da doença através do relato do paciente do início dos primeiros sintomas ou da detecção dos sinais por algum profissional de saúde. Também dividiu-se os pacientes quanto à realização ou não de cirurgia transesfenoidal, radioterapia, uso de cabergolina, sandostatin e a presença de hipertensão arterial sistêmica. Aferiu-se ainda os níveis de HDL (high-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein), triglicerídeos, colesterol total e glicemia de jejum nos pacientes com acromegalia.

Posteriormente, o grupo total de pacientes em estudo foi dividido em 2 subgrupos: com DM/IGJ e sem DM/IGJ. Os resultados do grupo total e dos subgrupos foram avaliados entre si e em comparação a um grupo controle quanto aos parâmetros dos PEATE.

Para avaliar a normalidade da distribuição foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov quando necessário. Utilizou-se o teste *t-student* para comparação de médias e o  $\chi^2$  para comparação de proporções entre grupos. Os resultados foram apresentados na forma de média±desvio padrão. Foi estabelecido um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Para as análises estatísticas utilizou-se o software SPSS 12.0 Inc.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Parâmetros Audiométricos.

Foram selecionados inicialmente 39 pacientes. Um foi excluído por apresentar perfuração timpânica unilateral e outros dois por apresentarem muita interferência elétrica que impediu a aquisição do traçado do PEATE. Assim foram estudados 36 pacientes com acromegalia, 12 homens ( $46,5 \pm 11$  anos) e 24 mulheres ( $49,6 \pm 14,9$  anos).

Quatorze (38,9%) pacientes apresentaram DA neurossensorial ( $51,7 \pm 12,3$  anos) – Acro DA, enquanto 22 (61,1%) apresentaram limiares auditivos normais ( $46,6 \pm 14,3$  anos) – Acro NDA. Ambos os grupos apresentaram prevalências semelhantes de diabetes/intolerância a glicose (42,9% no grupo Acro DA vs. 63,6% no grupo Acro NDA). O grupo Acro DA apresentou igual proporção entre os sexos (7 homens:7mulheres) , enquanto no grupo Acro NDA encontrou-se 17 mulheres e 5 homens. Nenhum paciente apresentou DA condutiva ou mista.

Diversos dados laboratoriais relacionados a distúrbios do metabolismo foram avaliados em ambos os grupos. Avaliou-se os níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicemia de jejum, não havendo diferença significativa entre esses parâmetros nos grupos Acro DA e Acro NDA (tabela 1).

Dentre os pacientes do grupo Acro DA, 9 apresentaram DA bilateral e 5 unilateral. Além disso, 8 apresentaram DA somente para sons agudos, 1 somente em graves, 5 em graves e agudos (tabela 2).

Tabela 1- Parâmetros laboratoriais dos pacientes com acromegalia dos grupos Acro DA e Acro NDA.

	<b>Acro DA (n=14)</b>	<b>Acro NDA (n=22)</b>	<b>p-value</b>
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	101,2±19,2	114,2±28,6	0,1
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	168,7±45,9	169,4±25,5	0,9
<b>HDL (mg/dL)</b>	45±16	43,8±11,9	0,8
<b>LDL (mg/dL)</b>	102,4±32,6	92,3±29,6	0,3
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	116,8±73,3	134,1±80,1	0,5
<b>GH (ug/L)</b>	1,7±2,2	4,4±7,3	0,2
<b>IGF1 (ng/mL)</b>	227±256,9	313,2±237,9	0,3

Acro DA: pacientes com acromegalia e deficiência auditiva; Acro NDA: pacientes com acromegalia sem deficiência auditiva; mg: miligramas; dL: decilitro; ug: micrograma; ng: nanograma; L: litro; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; GH: *growth hormone*; IGF-1: *insulin-like growth factor-1*; teste *t de Student* - SPSS 12.0; p<0.05.

Tabela 2 - Médias dos tons puros em baixas e altas frequências nos pacientes com DASN (Grupo Acro DA) nas orelhas direitas e esquerdas

<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Média (250,500,1 e 2 KHz) dBNA</b>		<b>Média (3, 4, 6 e 8 KHz) dBNA</b>	
		<b>OD</b>	<b>OE</b>	<b>OD</b>	<b>OE</b>
<b>M</b>	37	32,50	16,25	23,75	10,00
<b>M</b>	40	27,50	36,25	27,50	33,75
<b>M</b>	44	22,50	20,00	33,75	23,75
<b>M</b>	46	20,00	15,00	26,25	27,50
<b>M</b>	49	17,50	15,00	35,00	22,50
<b>M</b>	52	15,00	15,00	30,00	20,00
<b>M</b>	76	27,50	30,00	60,00	45,00
<b>F</b>	32	15,00	15,00	27,50	20,00
<b>F</b>	48	23,75	22,50	38,75	28,75
<b>F</b>	54	23,75	26,25	42,50	38,75
<b>F</b>	55	26,50	33,75	31,25	46,25
<b>F</b>	60	17,50	22,50	48,75	46,25
<b>F</b>	62	22,50	23,75	36,25	28,75
<b>F</b>	70	37,50	26,50	41,25	30,00

Acro Da: pacientes com acromegalia e deficiência auditiva; DASN: deficiência auditiva sensorineural; KHz: kilohertz;

Quando analisadas cada frequência sonora isoladamente observou-se, tanto nas orelhas esquerdas quanto nas direitas, a presença de limiares auditivos elevados (> 25dBNA) em todas as frequências analisadas em pelo menos um paciente. Tal alteração predominou nas frequências de 3, 4, 6 e 8 KHz bilateralmente (figuras 1 e 2).

Figura 1: Número de orelhas direitas com limiares tonais auditivos normais e alterados (>25 DBNA) nas diferentes frequências sonoras nos pacientes com acromegalia.

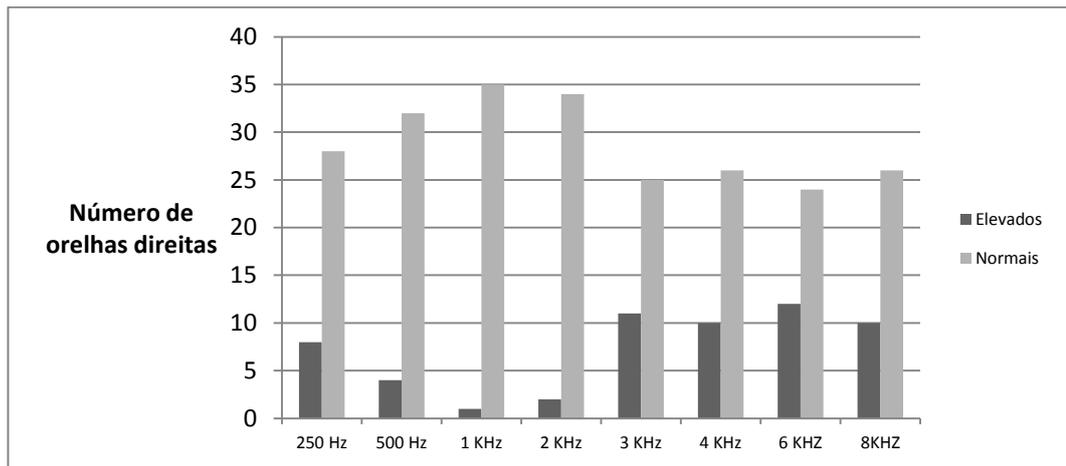
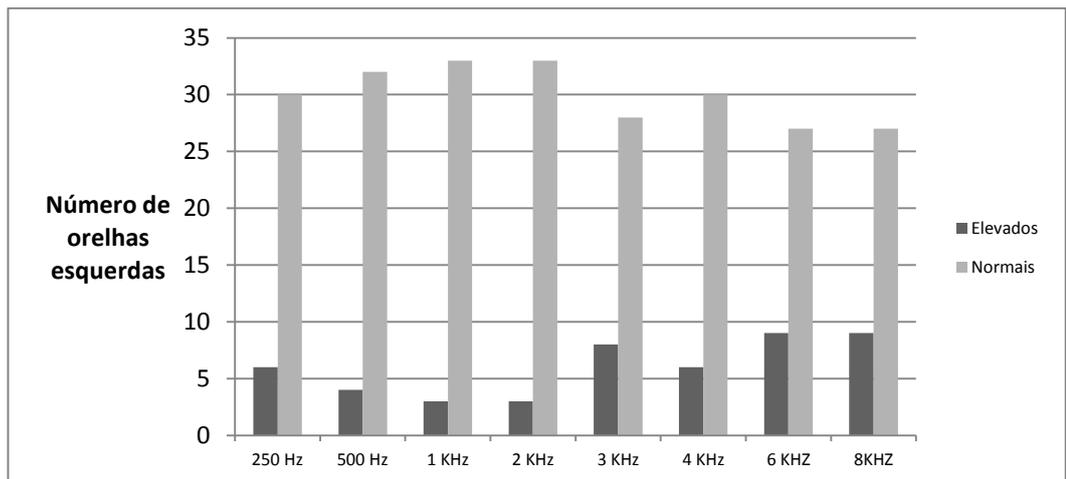


Figura 2: Número de orelhas esquerdas com limiares tonais auditivos normais e alterados (>25 DBNA) nas diferentes frequências sonoras nos pacientes com acromegalia.



Embora os pacientes do grupo Acro DA tenham apresentado um nível médio de GH menor (média=1,76 µg/litro) em relação aos pacientes do grupo Acro NDA (média=4,4

$\mu\text{g/litro}$ ), não houve diferença significativa ( $p=0,2$ ). O mesmo ocorreu com os níveis de IGF-1 quando analisados como variável contínua (Tabela 1). O tempo médio estimado de duração da doença foi de  $12,6\pm 10,8$  anos no grupo Acro DA e de  $7,7\pm 5,9$  anos no grupo Acro NDA, sem diferença significativa entre os grupos ( $p=0,1$ ).

Não houve diferença entre os grupos com relação às variáveis categóricas: presença de hipertensão arterial sistêmica, cirurgia transefenoidal, radioterapia, uso de cabergolina, sandostatin, nível normal ou elevado de IGF-1 (titulados para o sexo e faixa etária), IMC normal ou elevado. Quando analisada a relação entre atividade da doença e os grupos não se encontrou diferença ( $p=0,65$ )

Quando avaliadas as latências absolutas da onda I e os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V, para a orelha direita e esquerda separadamente, não houve diferença significativa entre os grupos Acro DA e NDA (ver tabela 3 e 4)

Tabela 3: Latências dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico nas orelhas direitas dos grupos Acro DA e Acro NDA.

<b>PEATE (ms)</b>	<b>Acro DA</b>	<b>Acro NDA</b>	<b><i>p</i>-value</b>
<b>Onda I</b>	1,50 $\pm$ 0,24	1,40 $\pm$ 0,26	0,2
<b>Intervalo I-III</b>	2,15 $\pm$ 0,31	2,27 $\pm$ 0,29	0,2
<b>Intervalo III-V</b>	2,00 $\pm$ 0,38	1,92 $\pm$ 0,25	0,4
<b>Intervalo I-V</b>	4,15 $\pm$ 0,34	4,19 $\pm$ 0,37	0,7

Tabela 4: Latências dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico nas orelhas esquerdas dos grupos Acro DA e Acro NDA.

<b>PEATE (ms)</b>	<b>Acro DA</b>	<b>Acro NDA</b>	<b><i>p</i>-value</b>
<b>Onda I</b>	1,42 $\pm$ 0,19	1,32 $\pm$ 0,26	0,2
<b>Intervalo I-III</b>	2,24 $\pm$ 0,30	2,30 $\pm$ 0,39	0,6
<b>Intervalo III-V</b>	1,97 $\pm$ 0,26	1,88 $\pm$ 0,37	0,4
<b>Intervalo I-V</b>	4,21 $\pm$ 0,29	4,18 $\pm$ 0,35	0,7

## 4.2 Parâmetros Eletrofisiológicos

O grupo controle consistiu de 20 indivíduos pareados por sexo e idade ( $48,45 \pm 14$  anos). Todos apresentaram perfil metabólico normal quando avaliados os níveis de glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos e hormônios tireoideanos. Todos apresentaram limiares que possibilitavam a aquisição dos PEATE. Apenas 4 (20%) pacientes apresentaram DA sensorineural. Nenhum apresentou DA condutiva ou mista.

O total de pacientes com acromegalia (Acro) foi dividido em dois subgrupos: 16 com diabetes mellitus ou glicemia de jejum alterada (Acro DM/GJA) e 20 sem DM/GJA (Acro NDM/GJA). O tempo médio de duração da doença foi de  $9,6 \pm 8,4$  anos. O nível médio de glicemia no momento da avaliação foi de  $109,2 \pm 25,9$  mg/dL.

Foi realizada uma análise comparativa das ondas I e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V entre os 4 grupos a seguir: Acro, Acro NDM/GJA, Acro DM/GJA e controle. Os valores dos potenciais podem ser vistos nas tabelas 5 e 6 abaixo.

Tabela 5: Valores da onda I e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V (ms) na orelha direita nos grupos com acromegalia (Acro), acromegalia sem diabetes ou glicemia de jejum alterada (Acro NDM/GJA), acromegalia com diabetes ou glicemia de jejum alterada (Acro DM/GJA) e controle.

PEATE (ms)	Acro (n=36)	Acro NDM/GJA (n=20)	Acro DM/ GJA (n=16)	Controle (n=20)
<b>Onda I</b>	1,44±0,26	1,36±0,21	1,50±0,28	1,29±0,14
<b>Intervalo I-III</b>	2,23±0,30	2,28±0,39	2,18±0,21	2,32±0,25
<b>Intervalo III-V</b>	1,95±0,30	1,84±0,16	2,03±0,36	1,88±0,20
<b>Intervalo I-V</b>	4,17±0,35	4,12±0,40	4,22±0,31	4,20±0,24

Dados exibidos como média±desvio padrão

Tabela 6: Valores da onda I e intervalos interpicos I-III, III-V e I-V (ms) na orelha esquerda nos grupos com acromegalia (Acro), acromegalia sem diabetes ou intolerância a glicose de jejum (Acro NDM/GJA), acromegalia com diabetes ou intolerância a glicose de jejum (Acro DM/GJA) e controle.

PEATE (ms)	Acro (36)	Acro NDM/GJA(20)	Acro DM/ GJA(16)	Controle (20)
<b>Onda I</b>	1,36±0,24	1,32±0,19	1,39±0,27	1,30±0,15
<b>Intervalo I-III</b>	2,28±0,35	2,27±0,34	2,28±0,38	2,31±0,24
<b>Intervalo III-V</b>	1,91±0,33	1,87±0,31	1,95±0,36	1,87±0,21
<b>Intervalo I-V</b>	4,19±0,32	4,14±0,37	4,23±0,28	4,18±0,21

Dados exibidos como média±desvio padrão

O grupo com acromegalia apresentou latência da onda I em orelha direita aumentada em relação ao grupo controle com significância estatística ( $p=0,007$ ), sem diferença quanto aos intervalos interpicos nesse lado. Não houve diferenças quanto à latência da onda I e intervalos interpicos para as orelhas esquerdas.

Quando se comparou os grupos acromegalia sem DM/GJAx acromegalia com DM/GJA, observou-se que somente houve diferença quanto ao intervalo III-V em orelha direita ( $p=0,04$ ), apresentando-se mais prolongado naqueles pacientes com DM/GJA. Não houve diferença significativa quanto aos parâmetros em orelha esquerda.

Ao se avaliar os grupos acromegalia sem DM/GJAx controle não se observou alteração significativa em nenhum dos lados testados.

Considerando-se o grupo acromegalia com DM/GJAx controle, em relação à orelha direita houve prolongamento significativo da latência da onda I nos pacientes com DM/GJA ( $p=0,006$ ). Não houve diferença nos parâmetros em orelha esquerda.

A análise utilizando-se o teste *t-Student* para amostras pareadas observou que dentro do grupo com acromegalia houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) nas médias das latências das ondas entre os lados direito e esquerdo, que foram, respectivamente,  $1,43 \pm 0,25$  ms e  $1,35 \pm 0,23$  ms. Os demais intervalos interpicos não apresentaram diferença significativa.

Comparando-se as orelhas direita e esquerda no grupo acromegalia com DM/GJA houve diferença significativa entre os lados somente para onda I ( $p=0,001$ ), cujos valores foram  $1,49 \pm 0,27$  ms e  $1,39 \pm 0,26$ , respectivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os lados direito e esquerdo no grupo acromegalia sem DM/IGJ. Os valores de onda I foram  $1,36 \pm 0,21$  ms no lado direito e  $1,32 \pm 0,18$  em orelha esquerda ( $p=0,19$ ).

Não houve correlação significativa entre os níveis de GH e IGF-1, níveis glicêmicos, tempo de doença, idade e os parâmetros eletrofisiológicos do grupo Acro. (Tabelas 7 e 8).

Houve uma correlação positiva entre idade e intervalo III-V e I-V na orelha esquerda ( $r= 0.35$  ,  $p<0.005$ ;  $r=0.42$  ,  $p<0.005$ , respectivamente) (Tabela 8)

Tabela 7: Correlação entre os parâmetros eletrofisiológicos das orelhas direitas do grupo Acro e idade, tempo de duração da acromegalia, níveis glicêmicos e de GH, IGF-1.

	<b>Idade</b>	<b>Tempo doença</b>	<b>Glicemia</b>	<b>GH</b>	<b>IGF-1</b>
<b>Onda I</b>	0.13	-0.04	0.26	-0.26	-0.17
<b>Intervalo I-III</b>	0.07	0.01	0.03	0.11	0.12
<b>Intervalo III-V</b>	0.25	0.13	-0.10	-0.30	-0.12
<b>Intervalo I-V</b>	0.27	0.13	-0.06	-0.17	-0.00

Tabela 8: Correlação entre os parâmetros eletrofisiológicos das orelhas esquerdas do grupo Acro e idade, tempo de duração da acromegalia, níveis glicêmicos e de GH, IGF-1.

	<b>Idade</b>	<b>Tempo doença</b>	<b>Glicemia</b>	<b>GH</b>	<b>IGF-1</b>
<b>Onda I</b>	0.19	-0.02	0.14	-0.18	-0.15
<b>Intervalo I-III</b>	0.04	0.06	-0.10	0.16	0.17
<b>Intervalo III-V</b>	0.35*	0.06	0.09	-0.24	-0.27
<b>Intervalo I-V</b>	0.42*	0.13	-0.02	-0.07	-0.09

\* $P<0.05$

## 5 DISCUSSÃO

Poucos artigos existem na literatura abordando a possível relação entre deficiência auditiva e acromegalia. No presente estudo, encontrou-se uma prevalência de 14 pacientes (38,9%) com deficiência auditiva sensorineural, predominantemente bilateral e em frequências agudas (tabela 1), praticamente o dobro da prevalência do grupo controle (20%). Aydin<sup>19</sup> encontrou prevalência DA de 48% sendo 30% sensorineural, porém utilizou como critério um PTA > 15 DbNA, mais sensível que o utilizado no presente estudo.

Não houve pacientes com DA condutiva ou mista no grupo avaliado. Dessa forma, tais resultados não reforçam o proposto por Richards<sup>12</sup> acerca da maior incidência de otosclerose na acromegalia, quando é esperado existir DA condutiva com membrana timpânica normal.

Quando avaliadas cada frequência isoladamente em ambas as orelhas (gráficos 1 e 2) também se percebeu a presença de limiares auditivos aumentados. Os resultados alterados estiveram presentes em todas as frequências avaliadas, pelo menos em um paciente. Além disso, predominaram nos sons agudos e de forma bilateral. Tais resultados são compatíveis com os resultados de Crosara<sup>15</sup> que evidenciou altas taxas de resultados alterados principalmente em 4 e 8 KHz.

Ao compararmos os grupos Acro DA e Acro NDA não foi possível identificar associações significativas entre medicações em uso, co-morbidades e distúrbios do metabolismo com DASN. Destaca-se que os pacientes do grupo Acro DA apresentaram idade média maior, tempo mais longo de doença e níveis menores de GH que o grupo Acro NDA, porém sem significância estatística. Provavelmente, o fato de ter a doença há mais tempo leve a uma maior conscientização e adesão ao tratamento, dessa forma reduzindo mais os níveis de GH nesse grupo de pacientes.

De forma semelhante, Richards concluiu que seus resultados pareciam indicar que os limiares auditivos foram piores naqueles pacientes com níveis menores de GH circulante. Ao contrário, Babic<sup>17</sup> encontrou alterações semelhantes (maior idade, maior tempo de doença e menores níveis de GH) ao comparar pacientes com acromegalia com e sem distúrbio de ventilação da orelha média. Nesse caso as alterações foram estatisticamente significativas.

A proporção de pessoas com acromegalia em atividade, segundo os critérios de Giustina<sup>21</sup>, foi semelhante nos dois grupos. Dessa forma, não parece haver, pelo menos diretamente, interferência negativa dos níveis excessivos de GH e IGF-1 sobre o funcionamento do sistema auditivo periférico, seja a nível coclear ou retrococlear.

O presente estudo talvez seja o primeiro a realizar o modelo de comparação de PEATE entre acromegálicos com e sem DASN. Quando avaliada a transmissão dos impulsos elétricos auditivos por meio dos PEATE, constatou-se não haver diferença significativa entre os grupos Acro DA e Acro NDA. Todos os pacientes apresentaram limiares que possibilitavam a aquisição dos potenciais.

Dessa forma, mesmo com limiares auditivos alterados em diversas frequências no grupo Acro DA, não houve diferença entre os grupos na transmissão neural ao nível do nervo auditivo (onda I) e do tronco encefálico (intervalos interpico I-III e III-V).

Não se conseguiu determinar, no presente estudo, fatores que pudessem estar envolvidos no desenvolvimento de DA em pacientes com acromegalia. Fatores associados e prevalentes nessa doença como DM/GJA, hipertensão arterial sistêmica e índice de massa corporal elevado não se associaram estatisticamente ao desfecho. Os níveis menores de GH, o maior tempo de doença e maior idade média talvez estejam implicados na DA sensorineural, mas requerem um maior número de estudos e grupos maiores de indivíduos para uma melhor análise estatística.

A análise dos PEATE revelou resultados anormais em vários aspectos. Quando comparados o grupo com acromegalia e o grupo controle houve um aumento de latência da onda I nos potenciais do lado direito. Esse padrão manteve-se ao analisar-se o subgrupo com DM/GJA, mas esteve ausente no grupo sem DM/GJA. No estudo de Ozata et al.<sup>16</sup> não houve alterações significativas nos PEATE, porém pacientes com alteração no teste de tolerância a glicose ou hipotireoidismo foram excluídos desse estudo. Crosara et al.<sup>15</sup> encontrou ondas I normais em todos os 11 pacientes avaliados, porém não descreveu a presença de DM/GJA no grupo em estudo.

Tal acometimento provavelmente está relacionado às alterações desmielinizantes presentes no nervo coclear de tais indivíduos, decorrentes das alterações no metabolismo dos carboidratos presentes nos pacientes com acromegalia. Essa desmielinização poderia afetar os nervos cocleares de forma não homogênea, dessa forma justificando a assimetria. Porém, tais

achados vão contra os resultados de Pilecki<sup>18</sup> que não encontrou alterações na latência da onda I, evidenciando alterações somente nos intervalos interpico I-V, sendo que 33 (44,6%) traçados apresentaram prolongamento e 7 (9,5%) encurtamento, ou seja, também apresentaram resultados não homogêneos. Além disso, Dolu et al.<sup>8</sup> não encontraram alterações nos potenciais de onda I nos pacientes com diabetes tipo 2 avaliados. Porém nesse estudo não se analisaram separadamente os lados direito e esquerdo.

Pilecki et al.<sup>18</sup> notaram ainda um prolongamento significativo do intervalo I-V nas respostas obtidas do lado direito ao comparar doentes e controle, sendo que os valores foram mais significativos ao comparar-se o subgrupo com diabetes, embora também estivessem presentes no subgrupo sem DM. As respostas obtidas do lado esquerdo não mostraram alteração estatística. Dessa forma, percebe-se que esse autor também encontrou respostas assimétricas nos PEATE, com prolongamento da condução do impulso neural do lado direito do tronco encefálico. Tais achados reforçam a hipótese do possível acometimento assimétrico do sistema de transmissão do impulso auditivo nos pacientes com acromegalia associada a distúrbio no metabolismo da glicose. Esses resultados correspondem as observações de Dolu et al. os quais reportaram prolongamento significativo dos intervalos I-V e I-III em pacientes com DM tipo II, sendo que tais achados foram atribuídos à neuropatia central que estaria presente no curso do diabetes a longo prazo.

Pilecki et al.<sup>18</sup> também demonstraram diferença significativa entre os intervalos I-V nos lados direito e esquerdo no grupo com acromegalia, que foram  $4,27 \pm 0,24$ ms e  $4,11 \pm 0,23$ ms, respectivamente. Curiosamente, no presente estudo observou-se uma diferença significativa nas latências da onda I entre os lados direito e esquerdo no grupo com acromegalia, que se repetiu apenas no subgrupo com DM/GJA. Mais uma vez um efeito desmielinizante decorrente das alterações no metabolismo dos carboidratos, atuando assimetricamente sobre o nervo coclear, poderia justificar esse fenômeno.

Esses resultados revelaram uma alteração nos PEATE em pacientes com acromegalia acometendo o nervo coclear (aumento da latência da onda I) de forma assimétrica, com preferência pelo lado direito. Esse achado repetiu-se no subgrupo Acro DM/GJA, estando ausente no subgrupo AcroNDM/GJA, assim evidenciando a influência do distúrbio do metabolismo dos açúcares na transmissão do impulso neural ao nível do nervo coclear. No entanto, os motivos desse acometimento assimétrico e o predomínio sobre o lado direito ainda

permanecem motivo de estudo, sendo necessários novas pesquisas e grupos maiores de pacientes avaliados.

Apesar dessas alterações assimétricas nos PEATE predominando no lado direito e em pacientes com acromegalia com DM/GJA, observou-se que não houve no estudo pacientes com DASN assimétrica e que a prevalência de DM/GJA foi semelhante nos grupos com e sem DASN. Dessa forma, verificamos que as alterações sutis nos parâmetros eletrofisiológicos não se refletiram nos limiares psicoacústicos dos pacientes em estudo.

Não houve correlação positiva entre os parâmetros dos PEATE e os níveis glicêmicos no momento da avaliação. Também não houve correlação com os níveis de GH e IGF-1. Tais resultados falam contra a presença de um efeito neuropático agudo dos níveis hormonais e glicêmicos sobre o nervo auditivo.

A ausência de correlação com o tempo de duração da acromegalia torna improvável um efeito danoso do GH sobre o nervo auditivo ao longo do tempo.

Outra abordagem interessante para estudos futuros é tentar correlacionar os valores dos PEATE com o tempo de duração do distúrbio do metabolismo dos carboidratos nos pacientes com acromegalia. Assim como fez Dolu et al. que encontrou associação positiva entre a neuropatia auditiva central do diabetes com o tempo de duração da doença.

Houve correlação positiva entre idade e intervalos III-V e I-V em orelha esquerda, tal achado pode ser explicado pela neuropatia decorrente da perda de mielina relacionada com a idade.

Questões quanto a real relação de causa e efeito entre acromegalia e DA requerem estudos longitudinais onde os fatores causais possam ser avaliados com precisão. Estudos transversais podem revelar associações estatísticas, porém sem determinar causalidade.

A principal limitação do estudo diz respeito ao baixo número de pacientes existentes com acromegalia. Como já foi dito, trata-se de uma doença rara com incidência de cerca de 5 casos novos por 1 milhão de habitantes a cada ano<sup>1</sup>. O escasso número de pacientes leva a observações limitadas da realidade, tornando difícil a aplicação e a interpretação de testes estatísticos. Além disso, o estudo do funcionamento do sistema auditivo seja central ou periférico nessa doença não tem sido alvo grande interesse pelos pesquisadores. Prova disso é o número limitado de estudos existentes realizados por grupos isolados.

## 6 CONCLUSÃO

Nesse estudo encontrou-se uma elevada prevalência de DASN (38,9%) em um grupo de pacientes com acromegalia em tratamento em relação ao grupo controle (20%). Predominaram as perdas bilaterais e nas frequências agudas. As frequências mais acometidas foram de 250, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz, em ambas as orelhas.

Não houve correlação entre DASN e parâmetros clínico-laboratoriais analisados, incluindo tempo de doença, idade média, atividade da doença, nível de GH e IGF-1. Além disso, não houve distúrbio de transmissão periférica ou ao nível de tronco encefálico nas vias auditivas quando comparados os grupos Acro DA e Acro NDA.

Encontrou-se evidência de retardo na transmissão periférica no nervo auditivo direito relacionada a distúrbios do metabolismo dos carboidratos. Tais distúrbios poderiam resultar em desmielinização assimétrica do nervo auditivo. Contudo estudos adicionais são necessários a fim de esclarecer os mecanismos responsáveis por este fenômeno.

## REFERÊNCIAS

1. MELMED, S. Acromegaly pathogenesis and treatment. **J. Clin. Invest.**, Los Angeles, v. 119, p. 3189-3202, nov. 2009.
2. COLAO, A. *et al.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. **Endocr. Rev.**, Genova, v. 25, p. 102-152, fev. 2004.
3. VERGA, A. A singular case of prosopectasia. In: BERNASCONI, G. ed. **Rendiconti del reale istituto lombardo di scienze e lettere**, v. 1, p. 110-117.
4. MARIE, P. Sur deux cas d'acromegalie:hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. **Rev. Med.**, Paris, v. 6, p. 297-333, abr. 1886.
5. SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Acromegaly. **Pituitary**, Milão, v. 9, p. 297-303, out. 2006.
6. KREZE, A.; KREZE-SPIROVA, E.; MIKULECKY, M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, p. 1429-1433, 2001.
7. LISOWSKA, G. *et al.* Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. **Otol. Neurotol.**, Zabrze, v. 22, p.316-320, 2001.
8. DOLU, H. *et al.* O. Evaluation of central neuropaty in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. **Acta. Neurol. Belg.**, Etilik-ankara, v. 103, p. 206-211, 2003.
9. SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA. **Tratado de otorrinolaringologia**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2011. v.1, p. 447.
10. MAJ, J.; MATERLICH, H.; SZYMCZYK, K. Zagadnienie akromegalii w otolaryngologii. **Otolaryngologica Polska**, v. 19, p. 497-500,1965.

11. MENZEL, O. Hearing loss secondary to acromegaly: case report. **Eye, Ear, Nose Throat Mon.**, Coral Gables, v. 45, p. 84-85, ago. 1966.
12. RICHARDS, S. Deafness in acromegaly. **J. Laryngol. Otol.**, Cardiff, v. 82, p. 1053-1065, fev. 1968.
13. GRAHAM, M. D.; BRACKMANN, D. E. Acromegaly and the temporal bone. **J. Laryngol. Otol.**, Los Angeles, v. 92, p. 275-279, abr. 1978.
14. DOIG, J. A.; GATEHOUSE, S. Hearing in acromegaly. **J. Laryngol. Otol.**, Glasgow, v. 98, p. 1097-1101, nov. 1984.
15. CROSARA, C. *et al.* Analysis of auditory and brainstem function in acromegalic patients. **Adv. Audiol.**, Verona, v.3, p. 152-160, 1985.
16. OZATA, M. *et al.* Central and peripheral neural responses in acromegaly. **Endocr. Pract.**, Etilik-Ankara, v.3, p. 118-122, maio/jun. 1997.
17. BABIC, B. B. *et al.* Conductive hearing loss in patients with active acromegaly. **Otol. Neurotol.**, Belgrado, v.27, p. 865-870, 2006.
18. PILECKI, W. *et al.* Assessment of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in patients with acromegaly. **Neuroendocrinol. Lett.**, Wroclaw, v. 29, n. 3, p. 373-378, jun. 2008.
19. AYDIN, K. *et al.* Functional and structural evaluation of hearing in acromegaly. **Clin. Endocrinol.**, Ankara, v. 76, n. 3, p.415-419, 2012.
20. TUCCI, D. L.; MERSON, M. H.; WILSON, B. S. A summary of the literature on global hearing impairment: current status and priorities for action. **Otol. Neurotol.**, North Carolina, v. 31, p. 31-41, 2009.
21. GIUSTINA, A. *et al.* A consensus on criteria for cure of acromegaly. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, USA, v. 95, n. 7, p. 3141-3148, jul. 2010.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos pacientes com acromegalia e controles da pesquisa

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Marcelo Alexandre Carvalho, médico do Hospital Universitário Walter Cantídio, estou realizando um projeto de pesquisa chamado **Prevalência de Alterações Auditivas em Pacientes com Acromegalia**, que tem por objetivo avaliar a presença de alterações do funcionamento da audição nos paciente portadores de acromegalia.

Serão realizados os seguintes procedimentos:

**Audiometria tonal e vocal:** o paciente será colocado dentro de uma cabine com fones de ouvido, onde serão emitidos sons em intensidades e frequências diferentes e será avaliada a percepção dos sons pelo paciente. Será feita também estimulação sonora por meio de um pequeno vibrador colocado no osso atrás do ouvido (mastóide). Serão também emitidas palavras que o paciente deverá repetir. Esse exame visa determinar os níveis de audição do paciente

**Impedanciometria:** será colocada uma sonda em cada orelha que emitirá sons e captará a resistência da orelha a esses sons.

**Otoemissões acústicas:** será colocada uma sonda em cada orelha que emitirá sons chamados de “cliques”, e captará a presença ou não de sons emitidos pela própria orelha estimulada por esses “cliques”. Esse exame visa determinar se há um bom funcionamento da parte interna da orelha (cóclea).

**Potenciais auditivos evocados de tronco encefálico:** cada orelha será estimulada por sons de diferentes intensidades por meio de sondas colocadas nas orelhas e a resposta a esse estímulo será captada através de eletrodos colocados na testa e atrás das orelhas do pacientes. Esse

exame visa determinar se há uma boa transmissão dos impulsos elétricos no nervo auditivo e tronco cerebral.

Nenhum desses procedimentos é experimental e não apresentam risco para os pacientes, podendo causar pequeno desconforto devido apenas a intensidade do som emitido.

Com esse estudo o paciente realizará uma avaliação completa da sua audição no que diz respeito à captação e condução do som, verificação dos níveis de audição, funcionamento das orelhas interna e externa e transmissão dos impulsos elétricos auditivos.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Marcelo Alexandre Carvalho**, que pode ser encontrado no endereço Rua- Jaime Benévolo, n 414, Centro; telefone(s) 3231-7698 ou 9902-2430.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)”

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar

quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do paciente/representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura da testemunha

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo estudo