



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA TAVARES MARQUES

***PREVALÊNCIA DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL A LONGO PRAZO  
NA OTOSCLEROSE***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS  
MESTRE TATIANA CARINA ANTUNES MARQUES

ABRIL/2022

# **PREVALÊNCIA DE HIPOACÚSIA NEUROSENSORIAL A LONGO PRAZO NA OTOSCLEROSE**

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

## **AUTORES E AFILIAÇÃO:**

**Autoria:** Rita Tavares Marques<sup>1</sup> – rita.marques.23@outlook.com

**Orientador:** Professor Doutor António Carlos Eva Miguéis<sup>2</sup> – amigueis@fmed.uc.pt

**Coorientador:** Mestre Tatiana Carina Antunes Marques<sup>3</sup> – tatiana.marques@estescoimbra.pt

1 – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2 – Clínica Universitária de Otorrinolaringologia – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

3 – Centro de Imagem Biomédica e Investigação Translacional, Universidade de Coimbra, Portugal; Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal; Departamento de Audiologia, Fisioterapia e Saúde Ambiental, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Portugal

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	4
RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	6
INTRODUÇÃO .....	7
MATERIAL E MÉTODOS .....	11
DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES .....	11
AVALIAÇÃO AUDIOMÉTRICA.....	11
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	12
RESULTADOS .....	13
CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	13
PROGRESSÃO DOS LIMIARES AUDITIVOS .....	14
PREVALÊNCIA DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL .....	15
DISCUSSÃO .....	18
LIMITAÇÕES E ESTUDOS FUTUROS.....	19
CONCLUSÃO.....	19
AGRADECIMENTOS .....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AA** – aparelho auditivo

**ATS** – audiograma tonal simples

**BIAP** - *Bureau Internationale d'Audiophonologie*

**dB** – decibéis

**DP** – desvio-padrão

**e.g.** – *exempli gratia* (por exemplo)

**ERK** - *extracellular signal-regulated kinase* (cinase regulada por sinais extracelulares)

**GAO** – gap aéreo-ósseo

**HC** – hipoacusia de condução

**HM** – hipoacusia mista

**HNSS** – hipoacusia neurossensorial

**i.e.** – *id est* (isto é)

**KHZ** - kilohertz

**LA** – limiares auditivos

**LTM** – limiares tonais médios

**QoL** – quality of life (qualidade de vida)

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**OPG** – osteoprotegerina

**RANK** – *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B* (recetor ativador do fator nuclear  $\kappa$  B)

**RANKL** – *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B ligand* (ligante do recetor ativador do fator nuclear  $\kappa$  B)

**TNF- $\alpha$**  - *tumor necrosis factor alpha* (fator de necrose tumoral alfa)

**VA** – via aérea

**VO** – via óssea

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A otosclerose manifesta-se inicialmente por hipoacusia de condução (HC) unilateral, tendo como primeira linha terapêutica a cirurgia estapédica. No entanto, a progressão natural da doença tende para o atingimento do ouvido contralateral e desenvolvimento de hipoacusia neurosensorial (HNSS) por afeção coclear, para a qual há necessidade de recorrer a reabilitação auditiva. Estudos acerca da prevalência de HNSS na otosclerose são escassos. Este estudo teve como principal objetivo determinar a taxa de progressão dos limiares auditivos (LA) no ouvido ipsilateral e contralateral, assim como a prevalência de HNSS a longo prazo, visando criar um suporte à decisão terapêutica.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizado um estudo retrospectivo no qual foram revistos os processos clínicos de 7 pacientes com otosclerose submetidos a tratamento cirúrgico e/ou reabilitação auditiva há pelo menos 5 anos. Pelos registos do primeiro (T0) audiograma tonal simples (ATS) disponível desde o início do seguimento do doente e do ATS mais recente (T1), determinou-se a média dos LA da via aérea (VA) e da via óssea (VO), assim como a taxa de progressão e o *gap* aéreo-ósseo (GAO), permitindo determinar a prevalência de HNSS.

**RESULTADOS:** O tempo médio de seguimento foi  $11,00 \pm 7,30$  anos. A taxa de progressão dos LA ipsilaterais foi  $1,26 \pm 1,05$  decibéis (dB) por ano para a VA, e  $2,60 \pm 1,88$  dB/ano para a VO; no ouvido contralateral foi de  $2,48 \pm 2,41$  dB/ano na VA e  $2,33 \pm 2,70$  dB/ano para a VO. A prevalência de HNSS foi de 57,1%, mas verificou-se uma tendência à progressão para HNSS em 71,4% no ouvido ipsilateral, com diminuição global do GAO a longo prazo; no lado contralateral verificou-se um aumento do GAO a longo prazo, excetuando na frequência de 2 kilohertz (kHz), sendo que 28,6% mostraram estar a progredir para HNSS no lado contralateral. A análise bivariada mostrou que maiores LA da VA ipsilateral em T0 se associam a maiores LA contralaterais a curto prazo ( $R_s=0,857$ ;  $p=0,014$ ); o mesmo se verificou para a VO a curto prazo ( $R_s=0,901$ ;  $p=0,006$ ), mas também a longo prazo ( $R_s=0,844$ ;  $p=0,017$ ).

**CONCLUSÕES:** A prevalência de HNSS não deve ser desprezada aquando da decisão terapêutica. Dada a tendência ao envolvimento bilateral a longo prazo, acreditamos haver benefício em intervir precocemente no ouvido contralateral, e sugerimos a utilização dos LA por VO ipsilaterais como possíveis preditores da evolução do ouvido contralateral.

**PALAVRAS-CHAVE:** cirurgia estapédica; *gap* aéreo-ósseo; hipoacusia neurosensorial; otosclerose; reabilitação auditiva.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Otosclerosis initially presents as unilateral conduction hypoacusis, and stapes surgery is the first line therapy. However, the natural progression of the disease tends towards the involvement of the contralateral ear and the development of sensorineural hypoacusis (SSNH) due to cochlear affection, for which auditory rehabilitation is required. Studies on the prevalence of SSNH in otosclerosis are scarce. Aiming to create resources to support for the therapeutic decision, the present study aimed to determinate the rate of progression of hearing thresholds (HT) in the ipsilateral and contralateral ear and the prevalence of SSNH.

**MATERIAL AND METHODS:** A retrospective clinical study was performed. Clinical records of 7 patients with otosclerosis, who underwent surgery and/or auditory rehabilitation for at least 5 years, were reviewed. The first available audiogram (T0) and the most recent one (T1) allowed us to determine the average air (AC) and bone conduction (BC) HT, as well as the rate of progression and the air-bone gap (ABG), allowing us to determine the prevalence of SSNH.

**RESULTS:** the mean follow-up time was  $11.00 \pm 7.30$  years. The rate of progression of ipsilateral AC HT was  $1.26 \pm 1.05$  decibels (dB) per year, and  $2.60 \pm 1.88$  dB/year for BC; on the contralateral side it was  $2.48 \pm 2.41$  dB/year for AC and  $2.33 \pm 2.70$  dB/year for BC. The prevalence of SSNH was 57.1%, but there was a trend towards progression to SSNH in 71.4% in the ipsilateral ear, with a long-term decrease on ABG; on the contralateral side, there was a long-term increase in the ABG, except at the frequency of 2 kilohertz, and 28.6% showed progression towards SSNH on the contralateral side. Bivariate analysis showed that higher ipsilateral AC HT at T0 are associated with higher short-term contralateral HT ( $R_s=0.857$ ;  $p=0.014$ ); the same occurred for BC in the short term ( $R_s=0.901$ ;  $p=0.006$ ), but also in the long term ( $R_s=0.844$ ;  $p=0.017$ ).

**CONCLUSIONS:** The prevalence of SSNH should be considered when making a therapeutic decision. Due to the tendency towards long-term bilateral involvement, we believe that there is a benefit in early treatment in the contralateral ear. Thus, we suggest the use of ipsilateral BC HT as potential predictors of the evolution of the contralateral ear.

**KEYWORDS:** air-bone gap; auditory rehabilitation; otosclerosis; sensorineural hypoacusis; stapes surgery.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),<sup>1</sup> em 2018 cerca de 466 milhões de pessoas tinham perda auditiva incapacitante. Tendo em conta o crescente envelhecimento populacional evidente nos países desenvolvidos, estima-se que em 2050 esta incapacidade atinja os 900 milhões. Este défice auditivo apresenta uma elevada influência na diminuição da capacidade de comunicação e participação social, levando ao isolamento social, o que pode culminar em alterações de natureza psiquiátrica (e.g. depressão). Por outro lado, esta alteração sensorial apresenta um impacto económico negativo, tanto para o indivíduo com perda auditiva, como para a sociedade onde se insere.

Em 1704, Valsalva descreveu pela primeira vez a anquilose da platina do estribo à janela vestibular; em 1893, Adam Politzer atribui este fenómeno a uma doença específica, a otosclerose.<sup>2</sup> A sua etiologia aparenta ter um carácter multifatorial que resulta da interação de fatores genéticos e ambientais. De referir que 50 a 70% dos doentes tem história familiar de otosclerose, sendo que o mais defendido é uma transmissão de carácter autossómico dominante com penetrância incompleta.<sup>3,4</sup>

A otosclerose clínica tem uma prevalência de, aproximadamente, 0,04 a 1% na população caucasiana, e é responsável, em média, por 7% dos casos de hipoacusia, aumentando este valor para 20% se nos restringirmos à HC.<sup>4</sup> Resulta de uma progressiva remodelação óssea patológica na cápsula ótica do osso temporal, mais comum ao nível da *fissula ante fenestram*, que tipicamente leva a fixação do estribo com consequente HC.<sup>5,6</sup> Alguns doentes desenvolvem progressivamente hipoacusia mista (HM), e, mais tarde, pelo agravamento progressivo dos LA da VO, surge HNSS que pode evoluir até ao grau de perda auditiva profundo, devido a invasão coclear, não sendo possível prever em que doentes isto ocorrerá.<sup>5</sup> Aquando do diagnóstico, é extremamente invulgar a existência de HNSS.<sup>6</sup> Efetivamente, numa fase inicial, é frequente uma HC com atingimento unilateral,<sup>7</sup> tendo 80% destes doentes otosclerose histológica no ouvido contralateral.<sup>8</sup> O diagnóstico sustenta-se, deste modo, nos achados clínicos e audiométricos compatíveis, em regra, com HC, mais notória para as frequências mais baixas,<sup>7</sup> na presença de uma otoscopia normal. Os reflexos estapédicos podem estar inicialmente normais<sup>9</sup>; porém, em fases iniciais e acentuando-se com a progressão da fixação do estribo, é descrito na literatura a presença do efeito *on-off* ou bifásico; ao longo do tempo vão diminuindo a sua amplitude até à sua completa ausência.<sup>10</sup>

A etiologia da HNSS na otosclerose ainda não se encontra bem estabelecida, sendo sugerido o envolvimento de vários mecanismos fisiopatológicos. De notar que, em condições não patológicas, a cápsula ótica apresenta uma taxa de remodelação de aproximadamente 0.13% por ano.<sup>11</sup> Para isso, é essencial a ação da osteoprotegerina (OPG), que produzida em elevadas concentrações no ligamento espiral da cóclea, contribui para a normalidade deste

*turnover* ósseo, através da ligação ao *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B ligand* (RANKL) dos osteoblastos e impedindo a sua ligação ao RANK.<sup>4, 11</sup> Desta forma, inibe a diferenciação, sobrevivência e fusão dos precursores osteoclásticos, além de suprimir a ativação de osteoclastos e induzir a sua apoptose.<sup>12</sup>

Deste modo, perante a invasão da camada endosteal da cóclea por um foco ativo de otospongiose, pode haver hialinização do ligamento espiralado (com conseqüente diminuição da produção de OPG) e atrofia da estria vascular, com perda auditiva significativa.<sup>13</sup> Alguns autores defendem que esta hialinização está relacionada com a ação de enzimas hidrolíticas libertadas pelos histiócitos (presentes nos focos de otospongiose),<sup>14</sup> ou resulta de *shunts* vasculares que levam a congestão venosa e hipoxémia coclear, com alteração do metabolismo da cóclea.<sup>15</sup> Por exemplo, Causse *et al.*<sup>14</sup> demonstraram que quando o equilíbrio tripsina/antitripsina está desregulado, nomeadamente no sentido em que favorece a atividade da tripsina, é promovida a deterioração coclear, sendo a velocidade de progressão da HNSS proporcional à atividade da tripsina na perilinfa.

Ainda a respeito da etiologia HNSS, na fase ativa da otosclerose, há libertação de citocinas inflamatórias como o *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) que leva a uma extensa ativação da cascata osteoclástica e impede a ação protetora da OPG.<sup>4</sup> Na ausência de antagonização pela OPG, é favorecida a ação patológica do TNF- $\alpha$ . Apesar do efeito a curto prazo do TNF- $\alpha$  na etiopatogénese da HNSS ser negligenciável, a longo prazo, por alteração da expressão génica no epitélio sensorial, culmina em HNSS.<sup>16</sup> Por outro lado, um estudo realizado por Kao *et al.*<sup>12</sup> defende um mecanismo direto pelo qual o défice de OPG leva a degeneração neuronal, por diminuição da inibição do *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) - o aumento da atividade do ERK leva ao conseqüente aumento da apoptose neuronal.

Porém, o aumento dos LA da VO pode ter outras explicações além da HNSS decorrente dos mecanismos anteriormente referidos. Importa considerar a presença do fenómeno de Carhart - aumento dos LA da VO com pico aos 2 kHz, com conseqüente diminuição do GAO - que é um achado audiométrico comum, mas não exclusivo, na otosclerose, pelo que não confirma o diagnóstico.<sup>17, 18</sup> A condução óssea faz-se através de vários caminhos: 1) osso - cóclea, 2) osso - ouvido médio - cóclea, ou 3) osso - meato acústico externo - ouvido médio - cóclea. O fenómeno de Carhart surge por comprometimento dos 2 últimos caminhos referidos, *i.e.*, pela interrupção da passagem da energia da onda sonora do ouvido médio para a cóclea.<sup>19</sup>

Atualmente, a otosclerose com fixação do estribo tem como primeira linha terapêutica a cirurgia estapédica (estapedotomia/estapedectomia).<sup>7, 20</sup> Consiste numa abordagem minimamente invasiva que ao restabelecer a transmissão mecânica do som do ouvido médio para o interno, permite a melhoria dos LA e corrige a HC.<sup>7</sup> Porém, na presença de HNSS a



recuperação auditiva não é viável devido ao envolvimento da cóclea. Assim, a cirurgia tem como alvo doentes que, além do aumento dos LA da VA, tenham, no mínimo, um GAO de 20 dB, uma inteligibilidade do discurso (capacidade de compreender as palavras) de pelo menos 60%, e bom estado geral.<sup>7</sup> Os resultados cirúrgicos mostram-se maioritariamente estáveis ao longo do tempo, com encerramento do GAO para valores inferiores a 10dB em 90% dos casos,<sup>21</sup> verificando-se a necessidade de cirurgia de revisão em 10 a 20% dos casos.<sup>7</sup> O risco de complicações no pós-operatório é baixo, sendo que a mais grave é a HNSS severa ou cofose,<sup>22</sup> risco este mais diminuto atualmente pela preferência técnica da estapedotomia em detrimento da estapedectomia.<sup>23-25</sup>

Um estudo retrospectivo realizado por Aarnisalo *et al.*<sup>23</sup> mostra que, os LA, tanto da VO como da VA, aumentam 0,9 dB por ano após a cirurgia (independentemente da técnica), observando-se que 20 anos após a cirurgia 37% dos pacientes necessitam de aparelho auditivo (AA) devido a novo agravamento da capacidade auditiva. Os autores referem que o agravamento anual dos LA da VO é provavelmente explicado pelo desenvolvimento de presbiacusia, no entanto, contrariamente outros estudos<sup>6, 26, 27</sup> têm demonstrado que a HNSS nos doentes com otosclerose não é explicada apenas pela idade.

Deste modo, perante contraindicações cirúrgicas, envolvimento coclear pelo foco otosclerótico, ou por escolha informada do paciente, há indicação para reabilitação auditiva por AA,<sup>7</sup> como alternativa ou adjuvante à cirurgia estapédica, respetivamente, consoante o grau de desenvolvimento da sua doença e consequente perda auditiva associada. Alguns autores<sup>27, 28</sup> referem que, em consequência do agravamento anual dos LA, como mencionado previamente, a longo prazo quase todos os pacientes com otosclerose necessitam de reabilitação auditiva. O AA tem a vantagem de ser individualizado a cada doente ao amplificar frequências sonoras de forma seletiva. Hoje em dia, podemos recorrer AA convencionais ou implantáveis (implante de condução óssea, implante do ouvido médio e implante coclear).<sup>7</sup> Os AA convencionais, não invasivos, estão indicados em várias patologias que causam HC e/ou HNSS, no entanto, há que ter em conta que o seu benefício diminui à medida que o grau da hipoacusia evolui para severo a profundo; nestes casos, o paciente obtém melhores resultados com recurso a um sistema implantável.<sup>29</sup>

A decisão terapêutica inicial entre cirurgia ou AA deve ser bem ponderada em conjunto com o paciente, tendo em atenção que a reabilitação auditiva pode não conseguir corrigir um resultado cirúrgico prévio subótimo.<sup>28</sup> Gillard *et al.*<sup>30</sup> referem que os AA têm menos custos para os cuidados de saúde, mas o paciente tem maior custo-benefício com a cirurgia, *i.e.*, apesar de o AA também melhorar a qualidade de vida (QoL) e de o custo inicial da cirurgia poder ser elevado, ao atrasar ou eliminar o recurso a AA, maximiza a QoL e minimiza os custos do paciente. Isto é apoiado por Smyth *et al.*<sup>28</sup> que referem que a cirurgia pode, em média, atrasar o recurso a AA por um período superior a 20 anos.

São escassos os estudos acerca da incidência e prevalência de HNSS na otosclerose. Ishai *et al.*,<sup>6</sup> num follow-up médio de 14 anos, determinaram uma incidência de HNSS, além da perda auditiva expectável para a idade, de 34% (em indivíduos submetidos ou não a cirurgia), desta forma, em termos de prevalência de HNSS consideramos que este valor seja superior, e a abordagem terapêutica inicial pode ter impacto na evolução da perda auditiva, e, portanto, na QoL. Estudos acerca do impacto, a longo prazo, da otosclerose na HNSS, e, portanto, na percepção e compreensão do discurso por parte do doente, apresentam limitações, e focam-se essencialmente em doentes submetidos a cirurgia, sendo escassos os estudos acerca da progressão auditiva em pacientes que não recorreram a cirurgia. Visando criar um suporte à decisão terapêutica, o presente artigo tem como objetivos: i) determinar a taxa de progressão dos LA no ouvido ipsilateral e contralateral, e ii) determinar a prevalência de hipoacusia neurosensorial, em pacientes com otosclerose submetidos a tratamento cirúrgico e/ou reabilitação auditiva há pelo menos 5 anos.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho do estudo e seleção dos participantes**

Este estudo retrospectivo foi realizado no Consultório de Otorrinolaringologia Prof. Doutor António Miguéis e Consultório de Audiologia Dra. Tatiana Marques, com início após aprovação pela comissão de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (CE-098/2021).

Os pacientes foram recrutados no âmbito da consulta de seguimento, tendo sido obtido o seu consentimento informado por escrito. Através do processo clínico dos pacientes, foram recolhidos dados relativos ao: género, idade, habilitações literárias e profissão, tal como antecedentes médicos e cirúrgicos, medicação habitual (foi considerado como polimedicação um *cut-off* de 5 medicamentos<sup>31</sup>); antecedentes de cirurgia estapédica (primária ou de revisão) ou de reabilitação auditiva, sintomas acompanhantes (acufenos e vertigem), achados na otoscopia, registos do audiograma tonal simples (ATS). O estudo incluiu pacientes com diagnóstico prévio de otosclerose há pelo menos 5 anos, submetidos a tratamento cirúrgico e/ou reabilitação auditiva. Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes com reabilitação auditiva por sistemas de condução implantáveis ou implante coclear, com outras patologias otológicas e indivíduos com alterações neurológicas e/ou cognitivas.

### **Avaliação audiométrica**

De forma a avaliar o tipo e grau de perda auditiva, foram usados registos do primeiro ATS disponível (T0) desde o início do seguimento do respetivo doente, e do ATS mais recente (T1). Considerou-se como ATS ipsilateral o correspondente ao ouvido com otosclerose ou primeiro ouvido a ser diagnosticado. Todos os ATS foram realizados cumprindo o protocolo em vigor, com recurso a equipamento devidamente calibrado. Foram excluídos os casos com inacessibilidade aos ATSS supramencionados.

A análise dos ATSS em T0 e T1 teve como base as recomendações do *Bureau Internationale d'Audiophonologie* (BIAP) (Tabela 1),<sup>32</sup> observando-se os LA da VA nas frequências 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 kHz, e da VO nas frequências 0.25, 0.5, 1, 2 e 4 kHz, permitindo determinar a média dos LA nas frequências avaliadas (LTM) da VA e VO, assim como a taxa de progressão dos LA no intervalo de tempo entre T0 e T1. Calculou-se o GAO (diferença entre LTM da VA e os LTM da VO) de forma a determinar a progressão e prevalência de HNSS a longo prazo. Foi considerada estável uma progressão dos LA inferior a 0,9 dB/ano.<sup>23</sup>

**Tabela 1-** Recomendação 02/1 do BIAP para classificação do grau de perda auditiva.

	<b>LTM (dB)</b>
<b>Audição normal</b>	≤ 20
<b>Hipoacusia ligeira</b>	21 a 40
<b>Hipoacusia moderada</b>	
1º grau	41 a 55
2º grau	56 a 70
<b>Hipoacusia severa</b>	
1º grau	71 a 80
2º grau	81 a 90
<b>Hipoacusia profunda</b>	
1º grau	91 a 100
2º grau	101 a 110
3º grau	111 a 119
<b>Cofose</b>	≥ 120

dB – decibéis; LTM – limiares tonais médios.

## **Análise estatística**

Os dados obtidos foram analisados através do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 27, com um nível de significância definido para um valor  $p < 0,05$ . De modo a analisar se as variáveis seguem uma distribuição normal foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, verificando-se a ausência da mesma para as variáveis em estudo ( $p < 0,05$ ). Assim, procedeu-se a análise bivariada com o Coeficiente de Correlação de Spearman ( $R_s$ ) para avaliar a existência de correlação entre os LTM em T0 e T1 (da VA e da VO, ipsilateral e contralateral), a idade, o tempo decorrido desde a primeira cirurgia, a progressão para HNSS, e a prevalência de HNSS. Variáveis quantitativas contínuas foram expressas na forma de média  $\pm$  desvio-padrão (DP), enquanto variáveis categóricas foram expressas pelas frequências absoluta (N) e relativa (%).

## RESULTADOS

### Caracterização da amostra

**Tabela 2** - Caracterização demográfica e no que toca à polimedicação, HF de hipoacusia, tratamento e sintomas acompanhantes (acufenos e vertigem).

		<b>Pacientes n (%)</b>	
<b>Género</b>	Feminino	5 (71,4)	
	Masculino	2 (28,6)	
<b>Idade média ± DP (em anos)</b>		69,57 ± 5,22	
<b>Escolaridade</b>	EB1 (4ºano)	4 (57,1)	
	EB2 (6ºano)	1 (14,3)	
	EB3 (9ºano)	2 (28,6)	
	Ensino Superior	0 (0,0)	
<b>Polimedicação</b>	Sim	6 (85,7)	
	Não	1 (14,3)	
<b>HF hipoacusia</b>	Positiva	2 (28,6)	
	Negativa	5 (71,4)	
<b>Cirurgia estapédica primária</b>	Sim	6 (85,7)	
	Não	1 (14,3)	
<b>Tempo desde a 1ª cirurgia ± DP (em anos)</b>		25,67 ± 9,42	
<b>Reabilitação auditiva</b>	Sim	5 (71,4)	
	Não	2 (28,6)	
<b>Combinação terapêutica</b>	<b>Cirurgia unilateral</b>	Sem AA	1 (14,3)
		AA Ipsilateral	1 (14,3)
		AA Contralateral	1 (14,3)
	<b>Cirurgia bilateral</b>	Sem AA	1 (14,3)
		AA unilateral	1 (14,3)
		AA bilateral	1 (14,3)
	<b>Sem cirurgia</b>	AA unilateral	0 (0,0)
		AA bilateral	1 (14,3)
<b>Acufenos</b>	Sim	4 (57,1)	
	Não	3 (42,9)	
<b>Vertigem</b>	Sim	4 (57,1)	
	Não	3 (42,9)	

DP – desvio-padrão; EB1 – ensino básico 1ºciclo; EB2 – ensino básico 2ºciclo; EB3 – ensino básico 3ºciclo; HF – história familiar; AA – aparelho auditivo.

O estudo incluiu um total de 7 pacientes com diagnóstico prévio de otosclerose, submetidos a tratamento cirúrgico e/ou reabilitação auditiva há, pelo menos, 5 anos, com idade média  $69,57 \pm 5,22$  anos e dos quais 71,4% eram do género feminino. Verificou-se que apenas 28,6% tinham antecedentes familiares de hipoacusia (ver Tabela 2).

No que se refere ao diagnóstico e tratamento da otosclerose, verificou-se que seis doentes foram submetidos a cirurgia estapédica primária, dos quais 50% bilateralmente e os restantes unilateralmente à esquerda, com tempo médio decorrido desde a primeira operação de  $25,67 \pm 9,42$  anos. Além disso, exclusivamente um participante realizou cirurgia de revisão, tal como apenas um teve complicações pós-cirúrgicas (extrusão de piston com necessidade de correção por timpanoplastia tipo III de Portmann). Por outro lado, observou-se que um participante apresentava reabilitação auditiva bilateral por AA, não tendo realizado cirurgia. De notar ainda que, do total de participantes, 71,4% recorreram a reabilitação auditiva, dos quais 52,3% tinham sido operados previamente ao ouvido reabilitado por AA (ver Tabela 2).

### Progressão dos limiares auditivos

**Tabela 3** – LA da VA e VO nos ouvidos ipsilateral e contralateral em T0 e T1, e respetiva taxa de progressão tendo em conta o tempo decorrido entre T0 e T1.

			Média $\pm$ DP	Máximo	Mínimo	Taxa de progressão $\pm$ DP (dB/ano)
<b>Tempo desde T0 a T1 (anos)</b>			11,00 $\pm$ 7,30	26,00	5,00	—————
<b>Média LA VA (dB)</b>	<b>Ipsilateral</b>	T0	52,14 $\pm$ 13,18	73,75	36,25	1,26 $\pm$ 1,05
		T1	64,82 $\pm$ 16,00	96,25	46,25	
	<b>Contralateral</b>	T0	43,04 $\pm$ 20,36	71,25	18,75	2,48 $\pm$ 2,41
		T1	65,54 $\pm$ 20,60	105,00	36,25	
<b>Média LA VO (dB)</b>	<b>Ipsilateral</b>	T0	31,43 $\pm$ 15,25	52,50	10,00	2,60 $\pm$ 1,88
		T1	51,43 $\pm$ 15,95	72,50	30,00	
	<b>Contralateral</b>	T0	31,43 $\pm$ 20,81	58,75	3,75	2,33 $\pm$ 2,70
		T1	48,93 $\pm$ 21,10	70,00	7,50	

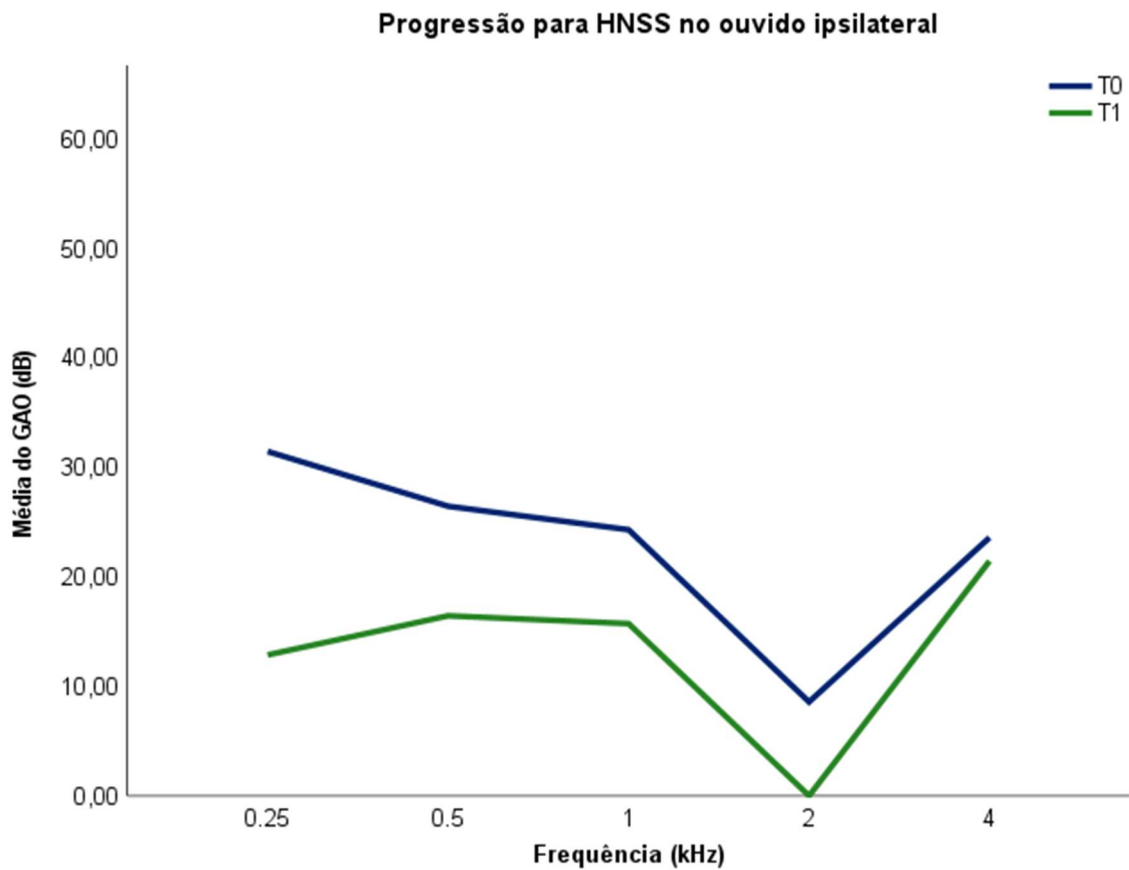
DP – desvio-padrão; dB – decibéis; T0 – primeiro ATS disponível; T1 – ATS mais recente; LA – limiares auditivos; VA – via aérea; dB – decibéis.

O tempo decorrido entre T0 e T1 foi, em média,  $11,00 \pm 7,30$  anos (ver Tabela 3). Cinco pacientes (71,4%) apresentaram o ouvido esquerdo como ipsilateral, verificando-se que existe correlação estatisticamente significativa entre os valores dos LA da VA do ouvido ipsilateral e os do ouvido contralateral, muito forte em T0 ( $R_s=0,857$   $p=0,014$ ) e forte em T1 ( $R_s=0,793$ ;  $p=0,033$ ). Esta associação não se verifica entre os LA da VA ipsilaterais em T0 e contralaterais em T1 ( $R_s=0,643$ ;  $p=0,119$ ). Nos LA da VO verificou-se uma correlação muito forte entre o ouvido ipsilateral e o contralateral em T0 ( $R_s=0,901$ ;  $p=0,006$ ) e em T1 ( $R_s=0,982$ ;  $p=0,000$ ), verificando-se a mesma correlação entre os LA ipsilaterais em T0 e os contralaterais em T1 ( $R_s=0,844$ ;  $p=0,017$ ). De notar que, apenas os LAs da VA do ouvido contralateral em T1 apresentam uma correlação estatisticamente significativa e muito forte ( $R_s=0,883$ ;  $p=0,020$ ) com o tempo decorrido desde a primeira cirurgia a que o paciente foi submetido no ouvido ipsilateral. Por outro lado, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos LA (VA e VO) correlacionáveis com a idade ( $p \geq 0,05$ ).

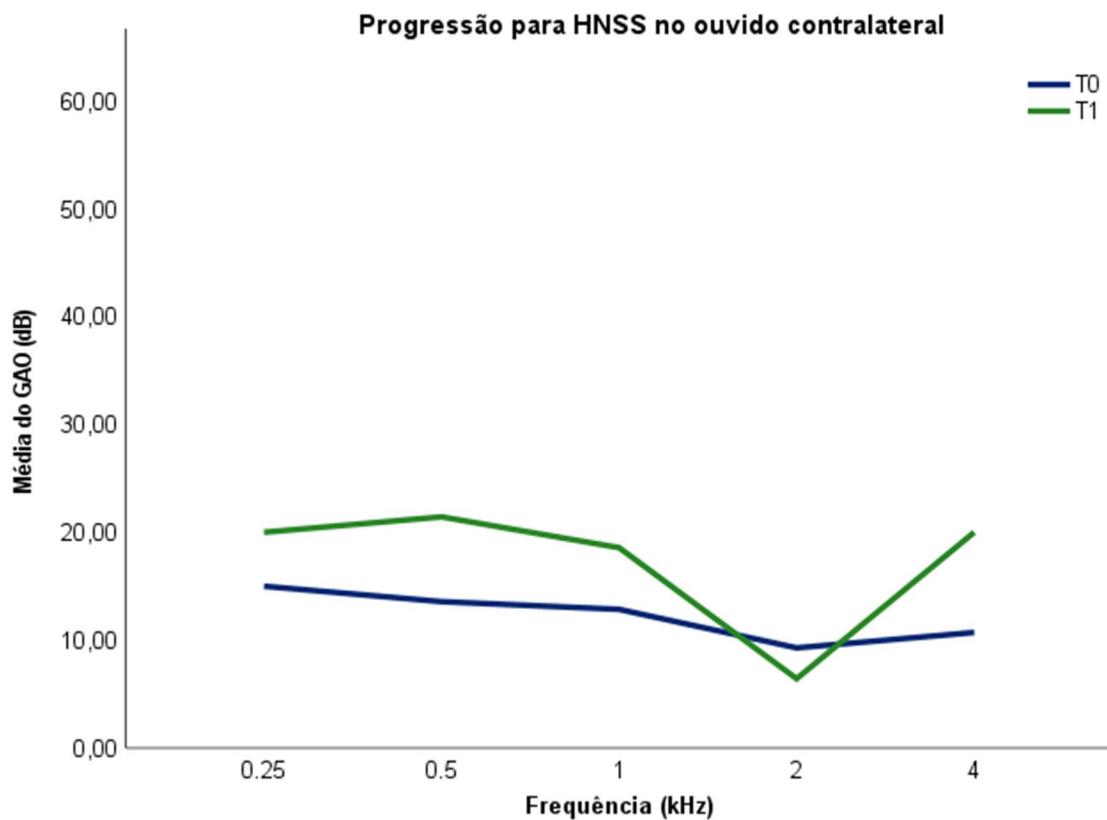
No que se refere à estabilidade da progressão dos LA da VA, considerou-se que a audição se encontrava estável em 42,7% dos participantes no ouvido ipsilateral, e em 28,6% no ouvido contralateral. Em relação à VO, verificaram-se LA estáveis no ouvido ipsilateral em apenas 14,3% dos participantes e no ouvido contralateral em 42,9% dos doentes.

### **Prevalência de hipoacusia neurosensorial**

Na maioria dos doentes (71,4%), verificou-se uma tendência à progressão para HNSS no ouvido ipsilateral, com diminuição global do GAO a longo prazo (ver Figura 1). No ouvido contralateral obteve-se uma evolução do GAO, em regra, no sentido do seu aumento (ver Figura 2), sendo que apenas 2 doentes (28,6%) mostraram estar a progredir para HNSS a longo prazo); apenas na frequência de 2 kHz se verificou uma diminuição global contralateral do GAO.



**Figura 1** - Progressão do GAO no ouvido ipsilateral a longo prazo, entre T0 e T1, em pacientes com otosclerose submetidos a cirurgia e/ou reabilitação auditiva.



**Figura 2** - Progressão do GAO no ouvido contralateral a longo prazo, entre T0 e T1, em pacientes com otosclerose submetidos a cirurgia e/ou reabilitação auditiva.



Determinou-se uma prevalência de HNSS, a longo prazo, de 57,1%. No entanto, ao se observar a prevalência de acordo com o ouvido, verificou-se que esta é similar tanto para o ouvido ipsilateral como contralateral, com uma prevalência de 42,9%. De referir que, apenas o paciente não submetido a cirurgia apresentava HNSS no ouvido contralateral sem HNSS no ipsilateral, no entanto, observou-se que o ipsilateral deste paciente está a progredir para HNSS. Os restantes pacientes com HNSS contralateral já apresentavam HNSS ipsilateral. Por último, não foi demonstrada correlação entre a idade e a prevalência de HNSS ( $R_s = -0,144$ ;  $p=0,758$ ).

## DISCUSSÃO

O principal objetivo deste artigo era determinar da prevalência de HNSS a longo prazo, em pacientes com otosclerose submetidos a tratamento cirúrgico e/ou reabilitação auditiva. Determinámos, deste modo, uma prevalência global de HNSS de 57,1%, a qual é significativa e não deve ser desprezada aquando da abordagem terapêutica do doente com otosclerose. Este resultado vai ao encontro do estudo realizado por Redfords *et al.*,<sup>27</sup> no qual demonstraram que, num *follow-up* de 30 anos, 66% dos participantes apresentava perda auditiva moderada a profunda por deterioração da função coclear. De acrescentar que, obtivemos uma tendência de progressão para HNSS em 71,4% dos ouvidos ipsilaterais, i.e., vários doentes apresentavam a longo prazo diminuição do GAO, no entanto, mantinham, até ao momento, valores superiores a 10 dB, não permitindo classificar como HNSS. Por outro lado, e contrariamente aos nossos resultados, Aarnisalo *et al.*<sup>23</sup> concluíram que o GAO aumenta após a cirurgia, num período de *follow-up* de 20 anos, justificando com vários motivos como a diminuição da complacência da janela vestibular, migração protésica ou aumento da rigidez da cadeia ossicular devido ao desenvolvimento de um novo foco otosclerótico.

Como objetivo secundário deste estudo, determinámos uma taxa de progressão dos LA ipsilaterais de 1,26 dB/ano para a VA, e de 2,60 dB/ano para a VO, valores superiores aos relatados na literatura para a presbiacusia (de 0,5 dB/ano, mais notório nas frequências mais altas).<sup>22, 24</sup> Deste modo, os nossos resultados corroboram que a evolução natural da otosclerose tende para o desenvolvimento de HNSS com uma taxa de progressão superior à expectável para a idade. A maior taxa de agravamento verificada para a VO em relação à VA, favorece a longo prazo o encerramento do GAO, e, portanto, o desenvolvimento de HNSS.

Um estudo de Topsakal *et al.*,<sup>26</sup> que apoia o supramencionado, apenas avalia a progressão no ouvido ipsilateral ou primeiro ouvido a ser diagnosticado. O nosso estudo acrescenta a avaliação da taxa de progressão no ouvido contralateral, com valores de 2,48 dB/ano para a VA, e 2,33 dB/ano para a VO. De notar que a maior progressão da VA em relação à VO leva a uma tendência de aumento do GAO contralateral a longo prazo, excetuando na frequência de 2kHz, na qual se verifica uma diminuição do GAO, que pode resultar do desenvolvimento otosclerótico contralateral com presença do fenómeno de Carhart (apenas 3 pacientes tinham cirurgia contralateral com consequente correção deste fenómeno); o aumento do GAO pode resultar de motivos já referidos por Aarnisalo *et al.*,<sup>23</sup> nomeadamente o desenvolvimento de foco otosclerótico a nível contralateral. Além disso, acreditamos que a maior progressão dos LA da VA no ouvido contralateral se deve à ausência de tratamento ou a uma intervenção mais tardia. Contrariamente aos nossos resultados, Lucidi *et al.*<sup>22</sup> determinaram haver estabilidade contralateral na VO, num *follow-up* de 22 anos em indivíduos com otosclerose bilateral submetidos a cirurgia unilateral.

Por outro lado, evidenciou-se que os LA da VA no ouvido ipsilateral podem influenciar proporcionalmente os LA da VA no ouvido contralateral numa fase mais precoce da otosclerose, mas não a longo prazo, no entanto, os LA da VO ipsilaterais parecem estar relacionados com os LA contralaterais tanto a curto como a longo prazo.

### **Limitações e estudos futuros**

No decorrer do estudo foram encontradas algumas limitações, nomeadamente a ausência de correção dos LA da VO tendo em conta o fenómeno de Carhart, pois a maioria dos pacientes havia sido submetido a cirurgia com conseqüente correção pós-cirúrgica do fenómeno mencionado, pelo que se assumiu que a sua correção nos ATSS de ouvidos ipsilaterais não submetidos a cirurgia não viria a alterar de forma estatisticamente significativa os resultados no lado ipsilateral. No entanto, a nível contralateral a proporção de pacientes com cirurgia era inferior aos que apresentavam cirurgia ipsilateral, pelo que a não correção dos LA tendo em conta este fenómeno pode ter afetado os resultados do presente estudo.

Como principal limitação do presente estudo é de referir o tamanho reduzido da amostra, pelo que é necessária precaução na extrapolação dos resultados obtidos neste estudo para uma amostra de maiores dimensões. De salientar ainda que, a prevalência e os restantes resultados obtidos podem estar sobrestimados pelo facto de os doentes com piores resultados terapêuticos e com maior progressão da sua perda auditiva terem maior necessidade de recorrer a consultas de seguimento, enquanto aqueles com uma evolução mais estável da sua doença procuram menos o auxílio do seu médico/audiologista.

Para estudos futuros, sugerimos a utilização tanto de registos do ATS, como do audiograma vocal para uma avaliação mais fidedigna do impacto que a HNSS tem na vida dos doentes com otosclerose, uma vez que o uso exclusivo de registos do ATS não permite avaliar a inteligibilidade do discurso, fator este que tem impacto na QoL dos pacientes.

### **Conclusão**

A prevalência a longo prazo de hipoacusia neurosensorial na otosclerose é significativa, e não deve ser desprezada aquando da decisão terapêutica. A otosclerose tende ao envolvimento bilateral, pelo que acreditamos haver benefício a longo prazo em intervir precocemente no ouvido contralateral. Assim, mais estudos são necessários sobre a influência do tratamento precoce contralateral, inclusive antes da evidência clínica de otosclerose. Sugerimos assim a utilização dos LA por VO ipsilaterais como possíveis preditores da evolução do ouvido contralateral.

## **AGRADECIMENTOS**

Sem nenhuma ordem em concreto, agradeço,

... ao meu orientador Professor Doutor António Miguéis, por permitir a realização de projetos de trabalho como este e pela prestabilidade demonstrada;

... à minha coorientadora Mestre Tatiana Marques, pelo auxílio que prestou na elaboração deste trabalho, pela partilha dos conhecimentos em Audiologia, assim como pela paciência em integrar-me no mundo da investigação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olusanya BO, Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss: rising prevalence and impact. *Bull World Health Organ.* 2019; 97(10):646-a.
2. Mudry A. Adam Politzer (1835-1920) and the description of otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2006;27(2):276-81.
3. Schrauwen I, Van Camp G. The etiology of otosclerosis: a combination of genes and environment. *Laryngoscope.* 2010;120(6):1195-202.
4. Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(1):25-35.
5. Abdurehim Y, Lehmann A, Zeitouni AG. Stapedotomy vs Cochlear Implantation for Advanced Otosclerosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(5):764-70.
6. Ishai R, Halpin CF, Shin JJ, McKenna MJ, Quesnel AM. Long-term Incidence and Degree of Sensorineural Hearing Loss in Otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2016;37(10):1489-96.
7. Batson L, Rizzolo D. Otosclerosis: An update on diagnosis and treatment. *Jaapa.* 2017;30(2):17-22.
8. Foster MF, Backous DD. Clinical Evaluation of the Patient with Otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(2):319-26.
9. Hong RS, Metz CM, Bojrab DI, Babu SC, Zappia J, Sargent EW, et al. Acoustic Reflex Screening of Conductive Hearing Loss for Third Window Disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(2):343-8.
10. Danesh AA, Shahnaz N, Hall JW, 3rd. The Audiology of Otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(2):327-42.
11. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. *Laryngoscope.* 2005;115(1):172-7.
12. Kao SY, Kempfle JS, Jensen JB, Perez-Fernandez D, Lysaght AC, Edge AS, et al. Loss of osteoprotegerin expression in the inner ear causes degeneration of the cochlear nerve and sensorineural hearing loss. *Neurobiol Dis.* 2013;56:25-33.
13. Parahy C, Linthicum FH, Jr. Otosclerosis: relationship of spiral ligament hyalinization to sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1983;93(6):717-20.

14. Causse J, Chevance LG, Bretlau P, Jorgensen MB, Uriel J, Berges J. Enzymatic concept of otospongiosis and cochlear otospongiosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1977;2(1):23-32.
15. Linthicum FH, Jr., Filipo R, Brody S. Sensorineural hearing loss due to cochlear otospongiosis: theoretical considerations of etiology. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975;84(4 Pt 1):544-51.
16. Sziklai I, Batta TJ, Karosi T. Otosclerosis: an organ-specific inflammatory disease with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(11):1711-8.
17. Wegner I, Bittermann AJ, Hentschel MA, van der Heijden GJ, Grolman W. Pure-tone audiometry in otosclerosis: insufficient evidence for the diagnostic value of the Carhart notch. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(4):528-32.
18. Job K, Wiatr A, Skladzien J, Wiatr M. The Audiometric Assessment of the Effectiveness of Surgical Treatment of Otosclerosis Depending on the Preoperative Incidence of Carhart's Notch. *Ear Nose Throat J.* 2021.
19. Perez R, de Almeida J, Nedzelski JM, Chen JM. Variations in the "Carhart notch" and overclosure after laser-assisted stapedotomy in otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2009;30(8):1033-6.
20. Guimarães A, Hebe A, Freire F, Prata J, Veiga G. Cirurgia estapédica na otosclerose: análise retrospectiva de resultados. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.* 2010;48(4):177-80.
21. Costa E, Durão C, Trindade Soares M, Decq Mota S, Guimarães A, Freire F, et al. Otosclerose - Resultados audiométricos 5 anos após cirurgia estapédica. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.* 2015;53(2):87-90.
22. Lucidi D, Paludetti G, Settini S, De Corso E, Picciotti PM, Sergi B. How Long Is Otosclerosis Surgery Effective? Hearing Results after a 22-Year Follow-Up. *Audiol Neurootol.* 2021;26(2):121-6.
23. Aarnisalo AA, Vasama JP, Hopsu E, Ramsay H. Long-term hearing results after stapes surgery: a 20-year follow-up. *Otol Neurotol.* 2003;24(4):567-71.
24. Dhooge I, Desmedt S, Maly T, Loose D, Van Hoecke H. Long-term hearing results of stapedotomy: analysis of factors affecting outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(5):1111-9.
25. Certal VF, Silva H, Martins J, Santos T, Carvalho C. Influência do Rinne audiométrico pré-operatório no sucesso técnico da estapedotomia. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.* 2013;51(2):117-21.
26. Topsakal V, Fransen E, Schmerber S, Declau F, Yung M, Gordts F, et al. Audiometric analyses confirm a cochlear component, disproportional to age, in stapedial otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2006;27(6):781-7.

27. Redfors YD, Möller C. Otosclerosis: thirty-year follow-up after surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(9):608-14.
28. Smyth GD, Hassard TH. Hearing aids poststapedectomy: incidence and timing. *Laryngoscope*. 1986;96(4):385-8.
29. Schuster-Bruce J, Gosnell E. Conventional Hearing Aid Indications And Selection. StatPearls [Internet]. 2020.
30. Gillard DM, Harris JP. Cost-effectiveness of Stapedectomy vs Hearing Aids in the Treatment of Otosclerosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(1):42-8.
31. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
32. Bureau International d'Audiophonologie. Recomendación 02/1 – Clasificación audiométrica de las deficiencias auditivas. 1996.