

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**PERDA AUDITIVA EM ARTRITE REUMATOIDE:
ASSOCIAÇÃO COM ANTICORPOS ANTI-PROTEÍNA
CITRULINADA**

FABRÍCIO SILVA LOBO

DOURADOS MS

2015

FABRÍCIO SILVA LOBO

**PERDA AUDITIVA EM ARTRITE REUMATOIDE:
ASSOCIAÇÃO COM ANTICORPOS ANTI-PROTEÍNA
CITRULINADA**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal da Grande Dourados –
Faculdade de Ciências da Saúde, para a
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: PROF^a DR^a MÁRCIA MIDORI SHINZATO

DOURADOS MS

2015

Agradecimentos

Aos meus familiares e amigos pelo suporte inequívoco e gratuito (muito especialmente ao meu irmão pela objetividade, à minha filha pela paciência, à minha mãe pela dedicação e à minha esposa por pescar o espadarte comigo...).

À professora e orientadora Márcia Midori Shinzato, pela lucidez na condução desse trabalho.

A todos que colaboraram de alguma forma, em especial: Anália Gomes da Cruz, Ramão Souza de Deus Júnior e Wanderlei Onofre Schimitz.

À Deus.

A todos, meus sinceros agradecimentos.

Sumário

Agradecimentos.....	iii
Lista de tabelas.....	v
Lista de abreviaturas e símbolos.....	vi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 – Avaliação audiológica e caracterização dos tipos de perda auditiva.....	4
2.2 – Perda auditiva em artrite reumatoide.....	5
2.3 - Mecanismos de perda auditiva em artrite reumatoide.....	5
2.4 – Alterações cocleares subclínicas em artrite reumatoide.....	6
2.5 – Perda auditiva e marcadores de imunomediação.....	7
3 OBJETIVOS.....	9
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	10
5 ANEXOS.....	14
Anexo 1 – Artigo.....	15
Anexo 2 – Normas para publicação.....	41
Anexo 3 - Parecer do Comitê de Ética.....	46
Anexo 4 – TCLE.....	48
Anexo 5 – Questionário.....	50
Anexo 6 – HAQ (avaliação do estado funcional).....	51

Lista de tabelas

Tabela 1.	Comparação da audiometria tonal, condução óssea, entre grupo AR e grupo não-AR.....	32
Tabela 2.	Comparação da audiometria tonal, condução aérea, entre grupo AR e grupo não-AR.....	33
Tabela 3.	Comparação entre grupo AR e grupo não-AR com audiometria alterada.	34
Tabela 4.	Comparação entre pacientes do grupo AR com e sem alteração audiométrica.....	35
Tabela 5.	Comparação de emissões otoacústicas entre grupo AR e grupo não-AR.	36.

Lista de abreviaturas e símbolos

AAPC.	Anticorpos anti-proteínas citrulinadas.
Anti-CCP.	Anticorpo anti-peptídeo C citrulinado.
Anti-MCV.	Anticorpo anti-vimentina citrulinada mutada.
AR.	Artrite reumatoide.
ATL.	Audiometria tonal limiar.
AV.	Audiometria vocal.
DA.	Distúrbio auditivo.
DAC.	Distúrbio auditivo condutivo.
DAM.	Distúrbio auditivo misto.
DANS.	Distúrbio auditivo neurosensorial.
DANSAL.	Distúrbio auditivo neurosensorial autoimune
DAS-28.	Disease Activity Score.
dB/dB NA.	Decibel/ decibel nível de audição
dp.	Desvio padrão.
EOA.	Emissões otoacústicas.
EOAPD.	Emissões otoacústicas por produto de distorção.
FR.	Fator reumatoide.
HAQ.	Health assessment questionnaire.
HHIA.	Hearing handicap inventory for the adults.
Hz.	Hertz.
I.	Imitanciometria.
OI.	Orelha interna.
PRE.	Pesquisa de reflexo estapediano.
L.	Logaudiometria.
T.	Timpanometria.
VHS.	Velocidade de hemossedimentação.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença auto-imune multissistêmica crônica que afeta entre 0,3 a 1% da população¹. O início dos sintomas clínicos ocorrem entre 20 e 40 anos de idade e é 3 a 4 vezes mais frequente no sexo feminino². Cerca de 50% do risco de desenvolver a patologia é atribuída a fatores genéticos, sendo bem estabelecida a associação com o epítipo compartilhado dos alelos do gene HLA-DRB1³. O fator genético associado a um fator ambiental, como por exemplo o tabagismo, levaria a uma quebra da tolerância imunológica, desencadeando o processo patológico⁴. Desta forma, a moléstia é caracterizada por um estado inflamatório sistêmico persistente onde a ativação de diversas cascatas inflamatórias induzem a proliferação de células da sinóvia, formação de *pannus*, produção de auto-anticorpos e, conseqüentemente, erosão de ossos e cartilagens e enfraquecimento de tendões - o estágio final e limitante^{1,5}.

Além das manifestações articulares clássicas da AR, ocorrem ainda aquelas chamadas extra-articulares, como por exemplo os comprometimentos cutâneo, cardiopulmonar e ocular. Estudos têm sugerido que o órgão vestibulo-coclear, ou simplesmente orelha, é um dos que podem ser afetados pelo processo inflamatório na AR^{6,7}. Seu acometimento pode levar ao desenvolvimento de distúrbios auditivos (DAs) clínicos ou subclínicos, os primeiros caracterizados quando da manifestação de sintomas, como por exemplo zumbidos e dificuldade para ouvir⁸.

Distúrbios de audição são relatados na literatura em até 60% dos pacientes portadores de AR^{5,9,10,11}. Contudo, esses dados variam amplamente nos estudos devido à possível influência de fatores como as diferentes formas de se acessar a função auditiva para análise, a idade dos pacientes, tempo e severidade da AR e medicamentos prescritos para o tratamento da doença.

A patogênese dos DAs na AR ainda não está totalmente esclarecida. O envolvimento das articulações dos ossículos da orelha média – diartroses – poderia causar perda auditiva do tipo condutiva¹². O processo inflamatório poderia ainda proporcionar, por meio de ativação imune, injúrias microvasculares ou neuropáticas, lesando as células especializadas cocleares, culminando em disacusia do tipo neurossensorial^{13,14}. A conjugação dos dois hipotéticos mecanismos traz à tona a possibilidade de uma

perda do tipo mista¹¹. Por fim, há que se levar em conta o conhecido potencial de ototoxicidade de algumas drogas prescritas para o tratamento da AR^{15,16}.

Há outra dúvida no binômio AR - perda auditiva: a correlação com marcadores de imunomediação no sangue periférico. Diversos destes fatores, como citocinas e auto-anticorpos, são verificados em situações de auto-imunidade. Dentre estes últimos há que se destacar os chamados anticorpos anti-proteínas citrulinadas (AAPC), que, devido à sua importância, passaram a fazer parte dos novos critérios de classificação para AR de 2010¹⁷. Estudos vêm demonstrando que esses anticorpos são mais específicos para AR e se tornam positivos ainda na fase pré-clínica da doença¹⁸, participando ativamente na agressão inflamatória aos tecidos^{5,9,19,20}. A relação destes auto-anticorpos com DA na AR foi pouco estudada até o momento.

Não há dúvidas, contudo, que tanto a AR²¹ quanto a surdez²² interferem sobremaneira na qualidade de vida, além de contribuírem no aumento dos gastos em Saúde Pública²³. Sabendo-se da associação destas enfermidades, propomos um estudo cujo objetivo é traçar um perfil dos DAs em AR por meio de testes audiológicos e verificar a correlação com auto-anticorpos (em especial da classe AAPC) e Atividade da Doença em pacientes com diagnóstico de AR atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, em Dourados, Mato Grosso do Sul.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A artrite reumatoide é descrita, atualmente, como uma doença autoimune associada à disfunção física progressiva, complicações sistêmicas, mortalidade precoce e alto custo sócio-econômico²³. Os critérios de classificação clássicos, de 1987, definiam pacientes com a doença já estabelecida, incluindo alterações radiológicas que ocorrem em fases mais avançadas da enfermidade²⁴. Recentemente, baseando-se em evidências de que o tratamento em fases precoces implica em melhor prognóstico, foi desenvolvido um novo critério de classificação que inclui medidas indiretas de inflamação (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) e presença de anticorpos anti-peptídeo C citrulinado (anti-CCP) e do fator reumatóide (FR)¹⁷.

Além das manifestações articulares clássicas da AR, cerca de 40% dos pacientes com AR apresentam comprometimento de outros órgãos e sistemas, como pele, coração, pulmões, olhos e o sistema nervoso²⁵.

Estudos vêm demonstrando que o órgão vestibulo-coclear, ou simplesmente orelha, é, também, um dos sítios que podem ser comprometidos pela AR. Trata-se de um complexo morfo-funcional responsável pelo equilíbrio cinético e também pela sensibilidade aos sons. Está abrigado no crânio, na intimidade do osso temporal, e consiste nas orelhas externa, média e interna, cada uma com características distintas no que concerne à captação e modulação sonora. Destacam-se as orelhas média e interna: enquanto na primeira encontramos um eficiente sistema de condução e amplificação através da vibração timpânica e do movimento articulado ossicular, na segunda ocorre a transformação do impulso mecânico em elétrico nas células ciliadas do órgão de Corti que, ato contínuo, é enviado ao córtex cerebral para o devido processamento⁸.

O acometimento das orelhas pode levar a distúrbios de audição (DA)^{5,6,7,9,10,11,12,13,14,26,27,28,29,30,31,32,33,34}. Esses transtornos, quando sintomáticos (disacusias), levam ao aumento dos limiares auditivos, ou seja, da pressão sonora mínima necessária para um som tornar-se audível em determinada frequência⁸. A prevalência de DA em pacientes com AR, entretanto, varia bastante na literatura. Magaro *et al*⁹ encontraram DA em 55% dos pacientes, enquanto Reiter *et al*¹⁰ o fizeram em 48%, Takatsu *et al*⁵ em 36,1% e Kakani *et al*¹¹ em 25,2%. Comparando-se pacientes com e sem AR, Ozcan *et al*²⁶ verificaram 70% e 17,1% (p<0,001) respectivamente, enquanto Garcia

*et al*²⁷, da mesma forma, constataram 42,7% e 15,9% ($p=0,001$). Não obstante, Halligan *et al*²⁸ não verificaram diferença significativa nos limiares auditivos em pacientes com e sem AR. O desenho dos diversos estudos, as diferentes formas de se acessar a função auditiva para análise e o tipo e tempo de tratamento utilizado talvez expliquem essas diferenças encontradas.

2.1 - Avaliação audiológica e caracterização dos tipos de perda auditiva

No Brasil, a bateria básica de avaliação audiológica³⁵ abrange a audiometria tonal (ATL) por vias aérea e óssea, logoaudiometria (L) e imitanciometria (I), avaliando as orelhas externa, média e interna. A audiometria tonal limiar é um teste que busca os limiares de sensação auditiva para tons puros, ou seja, as menores intensidades capazes de gerar sensação auditiva, sempre registrados em decibéis (dB). A logoaudiometria, por sua vez, avalia o reconhecimento da fala, uma função ligada à orelha interna, com amostras de palavras padronizadas para cada língua. Já a imitanciometria é composta de duas partes: a timpanometria (T), que analisa a quantidade de energia sonora que é absorvida ou refletida pelo sistema tímpano-ossicular, e a pesquisa de reflexo estapediano (PRE), que verifica a contração do músculo estapediano frente a sons intensos⁸.

Além dos exames audiológicos básicos, as emissões otoacústicas (EOA) têm sido amplamente utilizadas. Esse teste avalia as orelhas média e interna, em especial as células ciliadas externas da cóclea. Além disso, vem sendo utilizada para a monitorização de pacientes submetidos a tratamento com medicamentos ototóxicos, já que podem apresentar-se alteradas antes da audiometria, ou seja, apontando para um dano auditivo pré-clínico. Há duas categorias utilizadas na prática clínica: as emissões por transientes (EOAT), mais sensíveis, e as por produto de distorção (EOAPD), que confere uma melhor análise de cada frequência⁸.

A partir dos testes diagnósticos podemos caracterizar três tipos possíveis de DAs: neurosensorial (DANS), condutivo (DAC) e misto (DAM). DANS ocorre quando há falha nos mecanismos coclear ou retrococlear. DAC é provocada por patologias que causam alteração na transmissão sonora para a orelha interna. No DAM ocorrem alterações tanto nas orelhas externa/média quanto na interna ou retrococlear⁸.

2.2 – Perda auditiva em artrite reumatoide

Quanto à natureza das alterações auditivas encontradas, a maioria dos estudos considera o DANS como o tipo mais frequente na AR, variando de 24 a 60%^{5,9,10,11,12,13,26,27,29,30,31}, com apenas esparsos relatos de perda retrococlear⁹. Pesquisas semelhantes constataram prevalência elevada de DANS em outras doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico e doença de Sjogren^{13,36,37}. Já com relação ao DAC, os achados oscilam entre 4 a 13% de prevalência^{10,12,27,29,30}. Halligan *et al*²⁸ e Takatsu *et al*⁵, por outro lado, não encontraram diferenças em relação ao DAC entre pacientes com e sem AR. DAM é o tipo com menor número de relatos: Kakani *et al*¹¹ o encontraram em 4%, enquanto Raut *et al*³¹ em 17,1%.

Há discordância na literatura quando da verificação da forma de início e progressão dos DAs em AR: enquanto Ozturk *et al*⁶ afirmam que as perdas em AR principiam pelas frequências mais agudas, Murdin *et al*³⁸, Magaro *et al*⁹ e Takatsu *et al*⁵ relatam início pelas frequências médias ou graves. De qualquer modo, Dikici *et al*¹⁴ consideram que os distúrbios na AR se iniciam pela forma neurosensorial para depois desenvolver o componente condutivo.

2.3 – Mecanismos de perda auditiva em artrite reumatoide

A patogênese do DA na AR ainda não está totalmente esclarecida. É sabido que fatores como traumas acústicos agudos e crônicos e o próprio envelhecimento são promotores de disacusia. Acredita-se que alguns desses fatores possam ser potencializados na AR, como alterações vasculares em virtude da inflamação¹⁴ ou radicais livres aumentados promovendo estresse oxidativo¹⁵. Kastanioudakis *et al*¹³, Seçkin *et al*¹⁶ e Coutinho *et al*³⁹ citam vasculites, neurites e ototoxicidade (inclusive devido às diversas medicações usadas na terapêutica da AR) como os principais fatores implicados. Heyworth *et al*⁴⁰, por exemplo, discorrem sobre os salicilatos, classe de drogas atualmente pouco utilizada em estados inflamatórios, como causa de DA. Por outro lado, DANS também tem sido descrito em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e AR associado ao uso de anti-maláricos. Sabe-se que esses medicamentos se fixam preferencialmente em melanócitos, sendo encontrados em altos níveis na pele, folículos capilares e retina e levando aos efeitos colaterais mais conhecidos: lesões cutâneas, branqueamento capilar e

retinopatia. Apesar da relação entre ototoxicidade e metabolismo não ser bem conhecida, níveis elevados de antimaláricos também foram descritos na *stria vascularis* na cóclea¹⁶.

Há uma corrente que advoga que a agressão ocorre principalmente na orelha interna (OI)^{9,32}, em especial no órgão de Corti⁴⁰. Outros autores, como Colletti *et al*¹² e Ozcan *et al*²⁶ encontraram na orelha média (OM) a agressão primordial na AR. Uma possível explicação para lesão na OM e DAC é a de que as articulações ossiculares (martelo, bigorna e estribo) são verdadeiras diartroses, portanto passíveis de serem acometidas na AR^{12,33}. DAC na AR, aliás, é encontrada tanto com aumento de rigidez^{5,10,11,12,14,26,29,30,31} quanto de frouxidão ou desarticulação^{12,26,31,41} da cadeia ossicular: enquanto Elwany *et al*²⁹ encontraram DAC com 56% de rigidez, Coletti *et al*¹² encontraram 18,3%. Estes últimos autores descrevem, para explicar esses achados, alterações vasculares atuando na diminuição da perfusão óssea e levando a necrose e concomitante desarticulação ou rigidez da cadeia ossicular. Takatsu *et al*⁵ e Reiter *et al*¹⁰ acrescentam ainda que, principalmente a rigidez, promove alterações em exames como timpanometria ou otoemissões antes de se caracterizar DA clínico. Perdas mistas possivelmente agreguem múltiplos mecanismos.

2.4 – Alterações cocleares subclínicas em artrite reumatoide

Estudos têm demonstrado que os pacientes com AR tem amplitude de emissões otoacústicas por transientes significativamente menores que pacientes sem AR, reforçando a hipótese de disfunção coclear, ou seja, o comprometimento da orelha interna^{14,30}. Além disso, os estudos são concordantes em relação à correlação inversa entre amplitude de emissões otoacústicas e duração de doença. No entanto, os autores divergem quanto à associação de alterações às emissões otoacústicas por transiente com Atividade da Doença. As EOAs avaliam a função das células ciliadas externas do órgão de Corti na OI⁴² e acredita-se que possam detectar lesões cocleares mínimas ou ainda subclínicas⁴³.

Salvinelli *et al*³⁰ não encontraram associação entre amplitude das emissões otoacústicas por transiente e níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), tampouco com o índice de Atividade da Doença. Dikici *et al*¹⁴ descrevem aumento da amplitude das EOAT no início da AR, em decorrência de aumento do fluxo sanguíneo que proporciona a inflamação, com posterior queda da amplitude ou ausência de registro quando da DA efetivamente estabelecida. Esses mesmos autores relatam ainda diminuição da amplitude das EOAs relacionada ao aumento da idade, duração da AR,

aumento da dose cumulativa de metotrexato (droga utilizada no tratamento da AR) e à maior contagem de plaquetas, fato que proporciona hiperviscosidade e, portanto, menor aporte sanguíneo ao ouvido interno. Garcia *et al*²⁷ recomendam avaliações seriadas dos pacientes portadores de AR com ATL e EOA, mesmo nos assintomáticos, destacando que, quanto mais cedo detectar-se alguma alteração auditiva, clínica ou não, maiores as chances de resgate. Há diversas publicações concordantes sobre o uso de medicações (como vasodilatadores e antioxidantes) para modificação da evolução de DA na AR, algumas até falando em melhora dos limiares auditivos e diminuição dos sintomas em virtude desses tratamentos^{14,38}.

2.5 – Perda auditiva e marcadores de imunomediação

Outra questão acerca do tema DA em AR é com relação à associação com marcadores de imunomediação, como citocinas e auto-anticorpos. Bikerdal *et al*¹⁹ acreditam que citocinas sejam protagonistas da remodelação tecidual em doenças inflamatórias. Takatsu *et al*⁵ relacionam positivamente DA na AR ao fator de necrose tumoral, interleucina 6, metaloproteinases e auto-anticorpos contra colágeno tipo II. Yoo *et al*²⁰ descrevem mecanismos semelhantes relacionados a auto-anticorpos na doença de Meniére, outra patologia auricular que pode cursar com surdez. Magaro *et al*⁹, por sua vez, relacionam DA ao fator reumatoide e também à Atividade da Doença, expressada laboratorial e clinicamente. Outros autores divergem: Ozcan *et al*²⁶ não encontraram associação com mediadores inflamatórios, tampouco com a Atividade da Doença – dados corroborados por Elwany *et al*²⁹ e Goodwill *et al*³⁴. Da mesma forma, alguns estudos não mostraram relação de DA com a duração da AR e os potenciais danos auto-imunes proporcionados⁵.

Os AAPCs, que incluem o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) e anti-vimentina citrulinada mutada (anti-MCV), tem especial destaque na fisiopatogenia da AR, tendo sido incluídos nos mais recentes critérios de classificação da doença¹⁷. Trata-se de uma categoria de autoanticorpos conhecida há cerca de 50 anos, mas melhor estudada há pouco mais de uma década em virtude principalmente da maior disponibilização da dosagem do anti-CCP¹⁸. Acredita-se que os AAPCs estariam relacionados à cronicidade da AR por meio da progressão do processo inflamatório⁴⁴ e associação com manifestações

extra-articulares^{45,46}. Poucos estudos, não obstante, versam sobre a relação dos AAPCs e DAs em AR⁴⁷.

3 OBJETIVOS

3.1 – Objetivos gerais

- Verificar e caracterizar distúrbios auditivos em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados em Dourados, Mato Grosso do Sul.

- Verificar a associação dos achados com a presença anticorpos anti-proteína citrulinada.

3.2 – Objetivos específicos

- Verificar a associação dos achados com Atividade da Doença.

- Comparar os resultados com indivíduos que não apresentam doença articular inflamatória de natureza autoimune.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003; 423: 356-61.
2. World Health Organization: Chronic disease and health promotion, chronic rheumatic conditions. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatbiric/en/index.html>.
3. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al, and the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, *PTPN22*, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2007; 80: 867–75.
4. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff , and risk of chronic inflammatory diseases. *AM J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 1217–22.
5. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol*. 2005; 26(4): 755-61.
6. Oztürk A, Yalçın S, Kaygusuz I, Sahin S, Gök U, Karlidağ T, et al. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol*. 2004; 25(6): 411-7.
7. Rigual NR. Otolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Ear Nose Throat J*. 1987; 66(11): 436-9.
8. Costa SS, Cruz OL, Oliveira JA, et al. *Otorrinolaringologia Princípios e prática*. Artmed. 2006. 2ª ed; 3: 71-86.
9. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolamo S, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990; 8(5): 487-90.
10. Reiter D, Konkle DF, Myers AR, Schimmer B, Sugar JO. Middle ear immittance in rheumatoid arthritis. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106(2): 114-7.
11. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mann SB, Mehta S. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol*. 1990; 19(2): 100-2.
12. Colletti V, Fiorino FG, Bruni L, Biasi D. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology*. 1997; 36(3): 136-46.
13. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol*. 1995; 109(8): 713-8.

14. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266(11): 1719-26.
15. Bortolo R, Santiago M. Chloroquina ototoxicity. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(11): 1809-10.
16. Seçkin U, Ozoran K, İkinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000; 19(5): 203-4.
17. Aletaha, D et al. The 2010 ACR e EULAR classification criteria for RA- Arthritis Rheum. 2010.
18. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and rheumatism.* 2000; 43(1): 155-63.
19. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res.* 1993; 28(6 Pt 2): 500-10.
20. Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, Townes AS, Tomoda K, Dixit S. Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's Disease. *Science.* 1982; 217(4565): 1153-5.
21. Chiu YM et al. Diseases activity affects all domains of quality of life in patients with rheumatoid arthritis and is miduffed by diseases duration. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(6): 898-903.
22. Margall SA, Honora M, Carlovich AL. A reabilitação do deficiente auditivo visando qualidade de vida e inclusão social. *O Mundo da Saúde de São Paulo.* 2006; 30(1): 123-8.
23. McInnes FR, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2205-19.
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3): 315-24.
25. Turesson C. Clustering of extraarticular manifestation in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 179-180.
26. Ozcan M, Karakuş MF, Gündüz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002; 22(1): 16-9.
27. García Callejo FJ, Conill Tobías N, Muñoz Fernández N, de Paula Vernetta C, Alonso Castañeira I, Marco Algarra J. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007; 58(6): 232-8.
28. Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ, et al. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope.* 2006; 116(11): 2044-9.

29. Elwany S, el Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1986; 13(5): 878-81.
30. Salvinelli F, Cancilleri F, Casale M et al. Hearing thresholds in patients affected by rheumatoid arthritis. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 2004; 29(1): 75-9.
31. Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol*. 2001; 30(5): 289-94.
32. Mathews J, Rao S, Kumar BN. Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? *J Laryngol Otol*. 2003; 117(3): 212-4.
33. Frade C, Martin C. Diagnostic value of the multifrequency tympanometry in active rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx*. 1998; 25(2): 131-6.
34. Goodwill CJ, Lord IJ, Knill-Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis: results of audiometry in 76 patients. *Ann Rheum Dis*. 1971; 30(3): 329-31.
35. Bevilacqua MC; Martinez MAN; Balen SA; Pupo AC; Reis ACM; Frota S. *Tratado de Audiologia*. Editora Santos. 1^a ed. 2012; 5: 63-80.
36. Zivara N, Politi EN, Kastanioudakis I, Skevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(6): 725-8.
37. Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1997; 126(6): 450-3.
38. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(5): 637-40.
39. Coutinho MB, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 62(1): 53-7.
40. Heyworth T, Liyanage SP. A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1972; 1(2): 81-3.
41. Rosenberg JN, Moffat DA, Ramsden RT, Gibson WP, Booth JB. Middle ear function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37(6): 522-4.
42. Bayazit YA, Yilmaz M, Gunduz B, Altinyay S, Kemaloglu YK, Onder M, et al. Distortion product otoacoustic emission findings in Behçet's disease and rheumatoid arthritis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007; 69(4): 233-8.
43. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*. 1978; 64: 1386-91.
44. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nature reviews Rheumatology*. 2011; 7(7): 391-8.

45. Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 393-7.
46. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014; 53(9): 1676-82.
47. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Enríquez L, Valdés S, Ramírez-Anguiano J. Hearing impairment in a tertiary-care-level population of mexican rheumatoid arthritis patients. *JCR Journal of Clinical Rheumatology*. 2012; 18(8): 393-8.

ANEXOS

ANEXO 1**PERDA AUDITIVA EM ARTRITE REUMATOIDE: ASSOCIAÇÃO COM ANTICORPOS ANTI-PROTEÍNA CITRULINADA.**

Autores: Fabrício Silva Lobo^a, Mario Orlando Dossi^{a,b}, Lígia Batista^a, Márcia Midori Shinzato^c.

a. Médico do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

b. Professor Assistente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da UFGD.

c. Professora Associada de Reumatologia da FCS-UFGD.

Resumo:

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória auto-imune. Estudos sugerem que distúrbios auditivos (DAs) possam fazer parte de suas manifestações extra-articulares.

Objetivo: Caracterizar os DAs na AR, correlacionar com auto-anticorpos e Atividade da Doença e comparar os resultados com indivíduos sem doença articular inflamatória autoimune.

Métodos: Estudo descritivo transversal com 43 pacientes com AR e 23 pacientes sem AR, de ambos os sexos, entre 34 a 60 anos que foram submetidos a testes audiológicos e avaliados para a presença de auto-anticorpos. Utilizou-se a ferramenta Disease Activity Score 28/velocidade de hemossedimentação, para determinar a Atividade da Doença.

Resultados: Alterações audiométricas foram achados comuns (46,5% no grupo AR e 30,4% no grupo não-AR, $p=0,32$), de predomínio neurosensorial (80% versus 85,7%, $p=1,00$) e bilateral (80% versus 71%, $p=0,41$). Pacientes com AR tiveram piores limiares auditivos em 6KHz, via aérea, à direita ($p=0,019$) e redução na amplitude das otoemissões em 2KHz bilateralmente ($p=0,04$). Naqueles com DA houve predomínio do sexo feminino: 95% no grupo AR versus 57% no grupo não-AR ($p=0,042$). No grupo AR, o anticorpo anti-peptídeo C citrulinado foi positivo em 80% dos indivíduos com DA versus 34,78% sem DA ($p=0,0076$), enquanto o anticorpo anti-vimentina citrulinada mutada foi positivo em 85% e 43,48%, ($p=0,01$).

Conclusão: O DA na AR é predominantemente neurosensorial e está associado à presença de anticorpos anti-proteína citrulinada.

Palavras chave: Artrite reumatoide – perda auditiva – autoimunidade – anticorpos anti-proteína citrulinada.

Abstract:

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) has an inflammatory and autoimmune nature. Studies have suggested hearing impairment (HI) as one of RA extra-articular manifestations.

Objective: To evaluate hearing function in RA patients, examine whether there is a correlation with autoantibodies and Disease Activity and compare with patients without autoimmune inflammatory joint disease.

Methods: It was a cross-sectional study where 43 RA patients and 23 controls from both genders and between 34 and 60 years old had their hearing function evaluated. Patients and controls sera were tested for the presence of Rheumatoid Factor and antibodies against citrullinated C peptide (anti-CCP) and mutated citrullinated vimentine (anti-MCV). The Disease Activity Score 28/erythrocyte sedimentation rate was applied.

Results: HI were observed in 46,5% of RA patients and 30,4% controls ($p=0,31$), with a higher frequency of the sensorineural (80% versus 85,7%, $p=1,00$) and bilateral (80% versus 71%, $p=0,41$) types. RA patients had worse hearing threshold for air conduction in 6KHz in the right ($p=0,019$) and reducing the amplitude of otoacoustic emissions in 2KHz bilaterally ($p=0,04$). In the RA group, anti-CCP was positive in 80% and 34,78% of patients with and without HI, respectively ($p = 0,0076$). Anti- MCV was positive in 85% and 43.48%, ($p=0,010$).

Conclusion: The HI in RA is predominantly sensorineural and is associated with the presence of anti-citrullinated protein antibodies.

Key words: Rheumatoid arthritis – hearing impairment – autoimmunity – anti-citrullinated protein antibodies

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença auto-imune multissistêmica crônica que afeta cerca entre 0,3 a 1% da população¹. O sexo feminino é o mais acometido e o início dos sintomas é entre a terceira e quinta décadas de vida². Cerca de 50% do risco de desenvolver a patologia é atribuída a fatores genéticos, sendo bem estabelecida a associação com o epítipo compartilhado dos alelos do gene HLA-DRB1³. O fator genético associado a um fator ambiental, como por exemplo o tabagismo, levaria a uma quebra da tolerância imunológica, aumentando o risco para a expressão de anticorpos contra proteínas citrulinadas⁴ e desencadeando o processo patológico⁵. Dessa forma, a moléstia é caracterizada por um estado inflamatório sistêmico persistente onde a ativação de diversas cascatas inflamatórias induzem a proliferação de células da sinóvia, formação de pannus, produção de auto-anticorpos e, conseqüentemente, erosão de ossos e cartilagens e enfraquecimento de tendões - o estágio final e limitante^{6,7}.

Além das manifestações articulares clássicas da AR, ocorrem ainda aquelas chamadas extra-articulares, como por exemplo cutânea, cardiopulmonar e ocular⁸. Estudos sugerem que o comprometimento do sistema áudio-vestibular também faça parte destas manifestações^{9,10}.

Distúrbios de audição (DA) são relatados na literatura em até 60% dos pacientes portadores de AR^{7,11,12,13}. Contudo, esses dados variam amplamente nos estudos devido, possivelmente, às diferentes formas de se acessar a função auditiva para análise, à heterogeneidade dos grupos avaliados e ao tratamento ao qual o paciente com AR é submetido.

A fisiopatogenia dos DAs na AR ainda não está bem esclarecida. O envolvimento das articulações dos ossículos da orelha média – diartroses – poderia causar perda auditiva do tipo condutiva. O processo inflamatório poderia ainda proporcionar, por meio de ativação imune, injúrias microvasculares ou neuropáticas, lesando as células especializadas cocleares, culminando em disacusia do tipo neurossensorial. A conjugação dos dois hipotéticos mecanismos traria à tona a possibilidade de uma perda do tipo mista. Por fim, há que se levar em conta o conhecido potencial de ototoxicidade de algumas drogas prescritas para o tratamento da AR^{14,15}, como por exemplo os anti-maláricos¹⁶.

Estudos têm demonstrado resultados inconsistentes em relação à associação de DA em AR com o escore de Atividade de Doença e a presença de autoanticorpos. Nesse sentido, foi descrita associação de DA neurossensorial (DANS) com Atividade de doença e positividade para fator reumatóide (FR)¹¹, bem como velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, altos níveis séricos de interleucina 6 (IL-6) e metaloproteinases⁷. Contudo, outros autores não observaram associação entre DA em AR e Atividade da Doença ou presença de FR¹³.

Poucos estudos analisaram a correlação dos chamados anticorpos anti-proteínas citrulinadas (AAPC) com DA em AR. Os mesmos foram incluídos nos critérios de classificação mais recentes para AR (2010), juntamente com o FR¹⁷. Estudos vêm demonstrando que esses anticorpos são mais específicos para AR que o FR, tornam-se positivos em fases pré-clínicas da doença e associam-se a manifestações extra-articulares severas⁸.

Não há dúvidas, entretanto, que tanto a AR¹⁸ quanto a surdez¹⁹ interferem sobremaneira na qualidade de vida, além de contribuírem no aumento dos gastos em Saúde Pública¹. Sabendo-se da associação destas enfermidades, propomos um estudo que objetiva traçar um perfil desses DAs por meio de testes audiológicos, verificar a correlação com autoanticorpos (em especial da classe AAPC) e Atividade da Doença em pacientes com diagnóstico de AR e comparar os resultados com indivíduos sem doença articular de natureza autoimune.

Método

O presente estudo, descritivo e transversal, foi conduzido no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HUD), localizado no município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. Foram avaliados quarenta e três pacientes consecutivos, de ambos os sexos (38 mulheres e 5 homens), entre 34 e 60 anos, atendidos no ambulatório de reumatologia do HUD, com diagnóstico de artrite reumatoide (AR) de acordo com os critérios de 2010¹⁷, e 23 indivíduos de ambos os sexos (19 mulheres e 4 homens), entre 34 e 60 anos, sem doença articular inflamatória de natureza autoimune convidados entre funcionários da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). Tanto os pacientes do grupo AR quanto os do grupo não-AR aceitaram participar do

protocolo através de consentimento informado assinado. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD, sob o registro (CAAE) 35484413.6.0000.5160.

Foram excluídos da amostra aqueles nas seguintes situações: perfuração timpânica, otite média crônica, efusão na orelha média, história de otorréia, história de cirurgia otológica, diagnóstico clínico de otosclerose ou doença de Meniére, disacusia prévia documentada, malformações auriculares, neoplasias que envolvessem direta ou indiretamente o sistema vestibulo-coclear, infecção de via aérea superior em atividade ou que preceda em até um mês os exames audiológicos, doença neurológica crônica, trauma craniano, trauma acústico, exposição ocupacional a ruídos de alto risco para lesão coclear²⁰, uso de drogas ototóxicas não relacionadas ao tratamento da AR no mês anterior ao exame e indígenas.

Os pacientes dos grupos AR e não-AR foram avaliados por um médico reumatologista que registrou dados demográficos e clínicos. Para a Atividade da Doença foi utilizado o instrumento Disease Activity Score 28/velocidade de hemossedimentação (DAS-28-VHS)²¹. Para a verificação do estado funcional foi aplicado o questionário Health Assessment Questionnaire (HAQ) simplificado, traduzido e validado para a língua portuguesa²².

Os indivíduos dos grupos AR e não-AR foram submetidos à coleta de 10mL de sangue que foi separado em 2 tubos: o primeiro com ácido tetra-aceticoetilenodiamino (EDTA) como anticoagulante para determinar a velocidade de hemossedimentação (VHS) pelo método de Westergreen no mesmo dia da coleta. O segundo, tubo seco, após a retração do coágulo foi submetido à centrifugação para separação do soro. Parte do soro foi congelada em freezer a -40 graus Celsius para posterior determinação da presença dos seguintes auto-anticorpos por ensaio imunoenzimático (ELISA): anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP-3), INOVA (EUA), fator reumatoide (FR), ORGENTEC (EUA), e anti-vimentina citrulinada mutada (anti-MCV), ORGENTEC (EUA), com protocolos propostos pelos fabricantes.

Os indivíduos dos grupos AR e não-AR foram então encaminhados para um médico otorrinolaringologista num prazo de até sete dias depois da avaliação reumatológica e coleta de amostras de sangue. Foi dada especial atenção ao aparelho vestibulo-coclear e verificou-se a condição da membrana timpânica, além da aplicação de um questionário sobre percepção de disfunção auditiva.

Logo após a avaliação clínica otorrinolaringológica, os indivíduos dos grupos AR e não-AR foram submetidos a uma série de exames audiológicos em uma cabine à prova de som e com os equipamentos devidamente calibrados. Todos os exames foram realizados por um mesmo audiologista, seguindo o protocolo do Conselho Federal de Fonoaudiologia²³, a saber:

- A) Audiometria Tonal Limiar (ATL) – com a finalidade de avaliar limiares auditivos e natureza da disacusia, foi realizado com o audiômetro Interacoustics AC33 (Dinamarca) em ambas as orelhas, tom puro, variando de 250 a 8000Hz para via aérea e 500 a 4000Hz para via óssea;
- B) Logaudiometria (L) – com a finalidade de avaliar discriminação vocal, realizado com o audiômetro Interacoustics AC33 (Dinamarca) em ambas as orelhas, com detecção de monossílabos 15 a 40 dB acima do limiar de reconhecimento da fala;
- C) Timpanometria (T) – com a finalidade de avaliar pressão na orelha média e compliância, foi realizado com o imitanciômetro Interacoustics AT235 (Dinamarca) em ambas as orelhas, com uma sonda de 226Hz, utilizando a classificação de Jerger²⁴ em curvas A, As, Ad, B e C;
- D) Pesquisa de reflexo estapediano (PRE) - com a finalidade de avaliar a resposta do músculo estapédio, realizado com o imitanciômetro Interacoustics AT235 (Dinamarca) em ambas as orelhas, utilizando tom puro, ipsilateral e contralateral testado em 500 a 4000Hz;
- E) Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD) – com a finalidade de avaliar função coclear e presença de lesão coclear, foi realizado com o aparelho Interacoustics Otoread (Dinamarca) em ambas as orelhas, com relação de tons primários fixada em 1.22, frequências variando de 1000 a 6000Hz, intensidade do estímulo de 70dB e duração mínima do protocolo de 100 segundos.

Foi considerado distúrbio de audição, à ATL, quando detectado limiares piores que 25dB em ao menos uma frequência. Foi classificado como distúrbio auditivo neurosensorial (DANS) quando tanto via aérea quanto óssea apresentaram limiares piores que 25dB com no máximo 10dB de intervalo entre elas. Foi classificado como distúrbio auditivo condutivo (DAC) quando a via aérea apresentou limiar pior que 25dB e a via

óssea estava dentro da normalidade, com pelo menos 15dB pior com relação à via óssea para a mesma frequência analisada. Foi classificado como distúrbio auditivo misto (DAM) quando tanto via óssea quanto aérea apresentaram limiares piores que 25dB para determinada frequência mas mantiveram intervalo de 15dB entre uma e outra²⁵.

Foi considerado para a timpanometria (T) compliância normal de 0,3 a 1,5cm³ e variação da pressão de -50 a +50 DaPa. Para a pesquisa do reflexo estapediano (PRE), foi considerado normal se a contração do músculo estapediano ocorreu em um indivíduo com audição normal com estimulação acústica entre 70 a 95dB-NA para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000Hz²⁴.

Foi considerado, às EOAPDs, a amplitude do sinal, analisado visualmente e com reprodutibilidade maior que 70%²⁶.

Os dados revisados foram transportados para planilha Excel, em duplicata. Os dados foram apresentados em média (\bar{x}) e desvio padrão (dp) para as variáveis quantitativas e frequência absoluta (f) e relativa (%) para as variáveis qualitativas. A inferência estatística foi utilizada para as demais análises. Para comparação entre variáveis contínuas com distribuição normal foi realizado teste *T de student*, caso contrário foi realizado teste de *Mann Whitney*. As variáveis categóricas foram comparadas através dos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância adotado para todas as análises foi de $p < 0,05$ bilateral.

Resultados

Foram avaliados 43 indivíduos portadores de AR e 23 indivíduos sem AR entre 34 e 60 anos, totalizando, respectivamente, 86 e 46 orelhas. Não houve neste estudo diferença estatística significativa com relação ao gênero, idade e presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tireoidopatia) entre os grupos AR e não-AR ($p > 0,05$). A amostra consistiu de 38 pacientes portadores de AR do sexo feminino (86,6%) e 5 masculinos (11,6%), além de 19 indivíduos sem AR femininos (82%) e 4 masculinos (17%) ($p = 0,71$). A média de idade dos pacientes do grupo AR foi de 48,86 (dp=7,54) anos e do grupo não-AR foi de 47,04 (dp=6,13) anos ($p = 0,52$). O tempo médio de doença foi de 10,32 anos (dp=8,17).

Oito dos 43 (18,60%) pacientes do grupo AR avaliados foram diagnosticados com síndrome de Sjögren secundária, em 6/43 (13,95%) foram observados nódulos subcutâneos, em 1/43 (2,32%) apresentava comprometimento pulmonar e o mesmo número apresentou vasculites. Vinte e quatro soros das pacientes com AR (55,81%) foram positivos para o FR, 24/43 (55,81%) para o anti-CCP e 27/43 (62,79%) para o anti-MCV. Somente quatro (9,3%) foram negativos para os 3 testes anteriormente citados.

Quanto aos medicamentos para tratamento da AR, foram prescritos para 39/43 (90,70%) dos pacientes metotrexato e/ou leflunomida (apenas 1 paciente estava com essa associação), 24/43 (55,81%) anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF), 21/43 (48,84%) cloroquina ou hidroxicloroquina, 20/43 corticosteroide e para 25/43 (58,14%) anti-inflamatório não esteroide (AINE).

A Atividade média de Doença medida através do DAS-28-VHS foi de 4,79 (dp=1,14) e a pontuação média do HAQ foi de 0,82 (dp=0,64).

Houve queixas de dificuldade de audição, quer para uma ou ambas as orelhas, por 16/43 (37,2%) pacientes do grupo AR e 8/23 do grupo não-AR (34,7%) ($p=0,94$). Dentre os pacientes do grupo AR queixosos, 11/16 (68,7%) apresentaram audiometrias alteradas em pelo menos uma frequência. Dentre os indivíduos do grupo não-AR queixosos, 3/8 (37,5%) apresentaram audiometrias alteradas ($p=0,39$).

Comparando-se as médias auditivas à ATL em dB-NA para ambas as orelhas de indivíduos dos grupos AR e não-AR nas vias óssea e aérea, observamos que houve semelhança estatística nos limiares em todas as faixas de frequência analisadas, exceto para condução aérea da orelha direita em 6KHz; nessa frequência encontramos piores limiares auditivos dentre os pacientes do grupo AR ($29,88 \pm 20,25$) do que nos indivíduos do grupo não-AR ($22,17 \pm 8,64$), $p=0,019$ (tabelas 1 e 2).

Avaliando as ATLs, observamos que 20/43 (46,5%) pacientes do grupo AR e 7/23 (30,4%) do grupo não-AR apresentavam alteração em ao menos uma frequência ($p=0,32$). Com relação ao tipo de alteração encontrada na ATL, 16/20 (80%) pacientes com AR e 6/7 (85,7%) dos pacientes não portadores de AR, a audiometria apresentava características de perda auditiva do tipo neurosensorial pura ($p=1,00$). Apenas 2/20 (10%) do grupo AR e 1/7 (14,3%) do grupo não-AR apresentava alteração audiométrica com característica

condutiva pura. Perda de audição mista foi observada em 2/20 pacientes (10%) com AR e em nenhum indivíduo do grupo não-AR.

Na tabela 3 apresentamos as características dos indivíduos do grupo AR e não-AR com ATL alterada. Podemos observar que, entre os pacientes com AR, a grande maioria dos pacientes com audiometria alterada era do sexo feminino (95%) contra pouco mais da metade dos controles (57,14%), $p=0,042$.

Na tabela 4 comparamos os pacientes do grupo AR com e sem alteração audiométrica e observamos que não houve diferença estatística entre os dois subgrupos em relação à idade, distribuição entre sexos, tempo de doença, presença de outros comprometimentos extra-articulares, pontuação do DAS-28/VHS e do HAQ. O tratamento medicamentoso utilizado também não foi diferente entre os dois grupos.

Já quanto à presença dos auto-anticorpos, observamos uma diferença significativa quanto à positividade dos AAPCs. O anti-CCP foi positivo em 16/20 (80%) soros de pacientes com AR e audiometria alterada e em 8/23 (34,78%) dos pacientes com AR e audiometria normal, $p=0,0076$. O anti-MCV foi positivo em 17/20 (85%) e em 10/23 (43,48%) soros testados do grupo AR com e sem audiometria alterada, respectivamente, ($p=0,01$). Apenas 1/23 do grupo não-AR foi positivo para o anti-MCV, sendo que este não apresentava DA.

No teste de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOADP), verificamos redução na amplitude de resposta ao estímulo nos pacientes do grupo AR em relação ao grupo não-AR em todas as frequências testadas, mas com significância estatística somente em 2KHz ($p=0,04$) para ambos os lados (tabela 5).

Não houve diferença estatística no que concerne à logaudiometria (L) ao comparar os resultados dos grupos AR e não-AR ($p>0,05$). No grupo-AR 6/43 (13,95%) dos indivíduos apresentavam alterações unilaterais, 4 em orelhas D e 2 em orelhas E. No grupo não-AR não foram observadas alterações.

Com relação à timpanometria (T), considerando-se alteradas as curvas não-A, não houve diferença estatística na distribuição das mesmas entre os grupos AR e não-AR ($p>0,05$). No grupo AR foram observados 37 pacientes com curvas A bilaterais (86%) e 5 unilaterais. Neste mesmo grupo foram verificadas 6 curvas As (um caso bilateral) e 1 curva Ad. No grupo não-AR constatou-se 19 indivíduos com curvas A bilateral (82,6%) e 3

unilaterais, além de 3 curvas As (um caso bilateral) e 2 curvas Ad (ambas unilaterais). Não foram constatadas curvas C ou B. Curvas não-A unilaterais foram verificadas em 5/7 pacientes do grupo AR (71,4%) e em 3/5 do grupo não-AR (60%). Curvas não-A em audiometrias alteradas foram encontradas em 2/7 no grupo AR (28,5%) e 1/5 nos controles (20%), $p=1,00$.

Ao se analisar a pesquisa do reflexo estapediano (PRE), houve variação de 80 a 110 decibéis dentre os indivíduos do grupo AR e não-AR que apresentaram respostas. No grupo AR foram encontrados 8 (18,60%) pacientes com reflexos ausentes em pelo menos uma frequência analisada, 5 (62,5%) destes em audiometrias alteradas, sendo que metade dos resultados foram unilaterais. No grupo não-AR foram encontrados 3 (13,04%) pacientes com reflexos ausentes em pelo menos uma frequência analisada, 1 destes com audiometria alterada (33,3%), sendo que 1/3 das alterações foram unilaterais. Não se observou diferença estatística na comparação entre os grupos AR e não-AR, ($p>0,05$).

Discussão

No presente estudo avaliamos DA em pacientes com diagnóstico de AR. Iniciamos com a avaliação de perda auditiva subjetiva utilizando um questionário simplificado. Não observamos diferenças entre os grupos AR e não-AR quanto à prevalência de queixas de disacusia, reforçando os achados de Pascual-Ramos *et al*²⁵. Halligan *et al*²⁷, por outro lado, ao fazerem uso da ferramenta HHIA (Hearing Handicap Inventory for the Adults), descrevem que os pacientes com AR tendem a queixar-se mais de disacusia que seus pares sem AR.

Perda de audição é relatada na literatura em até 60% dos pacientes com AR¹². No presente estudo encontramos uma prevalência de DA de 46,5% nos indivíduos do grupo AR e de 30,4% no grupo não-AR. Contudo, houve diferença significativa à ATL, com piores limiares auditivos em pacientes com diagnóstico de AR que em controles, somente em via aérea da orelha direita em 6KHz, ($p=0,019$). Dikici *et al*¹⁵ e Halligan *et al*²⁷ não encontraram diferenças à ATL, sendo que esse último estudo utilizou faixa etária e definição de DA semelhantes aos que adotamos e em ambos não houve limitação da idade dos pacientes. Não obstante, vários estudos apontaram piores limiares no grupo AR em relação ao grupo não-AR em múltiplas frequências à ATL^{7,9,28,29,30,31}.

Não há consenso se a idade, isoladamente, é um fator que interfira na prevalência de disacusia em pacientes com AR. Há dificuldade em se dissociar a presbiacusia como fator de confusão quando se analisam faixas etárias mais elevadas. Halligan *et al*²⁷ demonstraram que pacientes com DA tinham média de idade superior que os indivíduos sem DA, tanto no grupo AR quanto nos controles, resultado semelhante ao de Takatsu *et al*⁷. Alonso *et al*³¹, não obstante, referem que pacientes com DA e AR tendiam a ser mais jovens que os controles também com DA. Em nosso estudo, com a exclusão de maiores de 60 anos, não constatamos associação da idade com DA.

É possível, contudo, que a frequência de DA nos pacientes com AR no presente estudo seja subestimada em virtude do tratamento com imunossuppressores, especialmente os medicamentos chamados biológicos, como os anti-TNF. Drogas como corticosteroides e metotrexato, além dos anti-TNF, usadas corriqueiramente na terapêutica da AR, têm destaque também no tratamento de DAs autoimunes (DANSAI)³². Os medicamentos prescritos para o tratamento de AR bem como o tempo de uso são avaliados por diversos trabalhos^{7,13,14,15,25,27,28,33}, mas a comparação entre eles é difícil por serem esses dados bastante heterogêneos. Murdin *et al*³⁴, por exemplo, num dos poucos estudos que relatam a utilização de anti-TNF, descreve o uso em 15% de 91 pacientes com AR, proporção bastante menor que a do presente estudo, onde utilizamos essa classe de fármacos em quase metade do grupo AR. Embora ainda seja controverso, estudos têm demonstrado resultados promissores com relação à utilização de anti-TNF em DANSAI. No entanto, não observamos relação entre o uso de fármacos para tratamento da AR e DA, à semelhança de diversos autores^{7,14,25,28,33}.

Por outro lado, no estudo de Halligan *et al*²⁷, os autores relataram o uso de hidroxiquina em 35% dos pacientes com DA e em nenhum paciente sem DA, ($p=0,028$). Embora os autores discutam a possibilidade do uso desse medicamento estar associado à maior atividade da doença, a ototoxicidade relacionada ao anti-malárico tem sido descrita em pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e AR¹⁶.

Não encontramos diferença significativa com relação à distribuição dos tipos de alteração auditiva à ATL. Houve predomínio de achados bilaterais (80% das ATL alteradas no grupo AR e 71% no grupo não-AR) e de DANS (80% versus 85,7%), resultados que ratificam os encontrados na maioria dos estudos, onde se descreve a prevalência de DANS entre 24 a 93%^{7,9,11,12,13,14,25,27,28,29,31,33,35,36}. Encontramos uma proporção menor de DAC (10%

versus 14,3%) e de DAM (10% versus zero), reforçando a maioria dos estudos^{7,9,12,13,15,28,29,33,35,36}. A variação na prevalência dos tipos de distúrbios auditivos nos diversos estudos se deve a diversos fatores, a citar três: o já referido limite inferior para se considerar perda auditiva; a definição para *gap* aero-ósseo, que varia de 5dB^{9,28} até 20dB⁷, podendo interferir na sensibilidade e na própria determinação do tipo de distúrbio auditivo; por fim, as diversas formas de se acessar a função auditiva para análise, com alguns trabalhos utilizando ATL padrão^{7,17,27,28,29,30,31,33} e outros audiometria de alta frequência^{9,25}.

Muito se discute sobre o acometimento da orelha média na AR, mais especificamente das diartroses dos ossículos ali presentes. Há uma corrente que advoga que existe rigidez^{12,13,15,33,36} dessas estruturas e outra que existe frouxidão^{37,38}, com os respectivos desdobramentos auditivos que isso possa proporcionar. Não observamos achados sugestivos de perdas auditivas retrococleares e tampouco encontramos diferenças significativas entre pacientes com AR e controles nos testes de L, PRE e T, à semelhança de outros autores^{7,9,14,25,28,31,35,39}. Destacamos que Frade *et al*³⁹ utilizaram em sua pesquisa o teste de timpanometria multifrequências, mais sensível para detectar alterações no funcionamento da orelha média, mas também não descreveu diferenças entre os grupos AR e não-AR.

No que concerne às otoemissões, cabe aqui mencionar sua aplicação em audiologia por ser um teste mais sensível que a ATL, captando muitas vezes distúrbios subclínicos⁴⁰. Alguns estudos utilizam as EOAs por transientes (EOAT), algo mais sensíveis, outros por produto de distorção (EOAPD, a que nós utilizamos), que permitem avaliar uma gama maior de frequências²⁶. Halligan *et al*²⁷ não encontraram diferenças comparando EOAT de pacientes e controles. Outras publicações encontraram diminuição da amplitude das EOAs dos pacientes portadores de AR *versus* controles^{15,17,30,33}. Salvinelli *et al*³³ relacionam ainda a diminuição da amplitude das EOA ao tempo de doença. Ribeiro *et al*³⁰ descrevem alterações nas EOA em 68% dos pacientes com AR e relaciona queixas auditivas apenas à ATLs alteradas, ilustrando alteração coclear pré-clínica. Alguns autores^{25,29} recomendam ATL acompanhadas sempre de EOA na avaliação seriada de pacientes portadores de AR, ainda que assintomáticos. No presente estudo, encontramos redução significativa da amplitude das EOAPD no grupo AR em 2KHz para ambas as orelhas, em geral sem

correlação com alterações à ATL para essa mesma frequência, sugerindo um possível dano coclear subclínico.

Ao se analisar os DAs à ATL nos indivíduos dos grupos AR e não-AR, verificamos significativo predomínio do sexo feminino no grupo AR, ($p=0,042$), corroborando os achados de Garcia Callejo *et al*²⁹. Em contraste, Halligan *et al*²⁷, utilizando uma proporção por sexo para casos e controles de 50%, observaram predomínio do sexo masculino em pacientes com AR e DA, o mesmo não ocorrendo no grupo controle. Dikici *et al*¹⁵ referem que há piores limiares e diminuição da amplitude das emissões otoacústicas (evocadas por transientes) no sexo masculino e atribui esse achado a uma possível maior exposição a ruídos excessivos prévios no ambiente de trabalho e/ou durante o serviço militar. Outros autores não encontraram relação alguma com sexo^{7,25,28,36,39}.

Hipoteticamente acredita-se que, quanto maior o tempo de doença, o escore de Atividade da Doença e se há presença de manifestações extra-articulares, maior o dano potencial à audição^{9,11,15,25,29,33}. Não evidenciamos associação de DA em AR com nenhum destes fatores, concordando com diversas outras publicações^{7,28,31}.

No que se refere aos auto-anticorpos, não houve associação entre indivíduos do grupo AR e DA para a presença do FR. Esse resultado corrobora o de diversos estudos^{7,25,28,29}. Contudo, houve achados estatisticamente significativos com relação aos anticorpos AAPC, onde verificou-se, entre os pacientes do grupo AR com ATL alterada, uma positividade maior de anti-CCP e anti-MCV.

No estudo de Pascual-Ramos *et al*²⁵, embora não tenha sido observada diferença significativa quanto à presença do anti-CCP entre pacientes com AR com e sem DA, todos os pacientes com DA foram positivos para AAPC. A frequência do anti-CCP entre os pacientes com AR relatada por esses autores foi de 94,6% de 113 pacientes, superior à do presente estudo (62,79%). Diferenças de frequências para positividade do anti-CCP entre o presente estudo e o de Pascual-Ramos *et al*²⁵ poderiam ser explicadas pela associação entre o epítipo compartilhado de risco para AR dos alelos HLA-DRB1 e AAPC. No presente estudo utilizamos o ensaio anti-CCP 3, kit que estudos têm demonstrado possuir sensibilidade e especificidade comparáveis ao anti-CCP 2, mais utilizado⁴¹.

Nosso estudo é o primeiro a mostrar associação de DA com o anti-MCV. Estudos têm demonstrado que estes anticorpos têm sensibilidade maior que o anti-CCP, mas com menor especificidade.

O termo perda auditiva neurossensorial autoimune foi proposto por McCabe⁴², em 1979. O DANS auto-imune (DANSAI) acomete ambos os sexos e ambos os ouvidos (tanto sequencial quanto sincronicamente) e tem progressão em semanas a meses⁴³. Como não há um marcador específico para a doença até o momento, o diagnóstico engloba a apresentação clínica, resposta ao tratamento com corticosteroides (ao menos na fase inicial) e exclusão de outras possíveis causas⁴⁴. É responsável por apenas 1% dos casos de perda auditiva, mas trata-se de uma das poucas formas que pode ser eficazmente tratada⁴⁴.

Em cerca de 1/3 dos casos, os DANSAI estão associados a doenças autoimunes sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjogren³². Alguns estudos demonstraram em pacientes com DANSAI a existência de anticorpos contra células de suporte do órgão de Corti e células T reativas contra estruturas cocleares. Além disso, foram descritos anticorpos contra proteínas de choque térmico (HSP)-70 encontrados no ouvido interno, cuja presença estaria associada à uma melhor resposta ao tratamento com corticoesteróide⁴⁴.

Além de anticorpos contra estruturas do ouvido interno, também foram descritas na DANSAI a presença de anticorpos anti-mieloperoxidase e anti-fosfolípide, sugerindo que os envoltimentos vascular inflamatório e microtrombótico, respectivamente, possam estar envolvidos na patogênese desse distúrbio⁴⁵. Nesse sentido, o anti-CCP está associado ao envolvimento vascular aterosclerótico na AR e a diminuição de atividade de enzimas antioxidantes⁴⁶.

Estudos vêm demonstrando ainda que o anti-CCP está associado a manifestações extra-articulares da AR, como a síndrome de Felty e vasculites cutâneas⁸, comprometimento ocular⁴⁷ e pulmonar⁴⁸.

Dessa forma, embora a maior prevalência de DANS e a associação com os anticorpos anti-CCP e anti-MCV sugiram um papel da autoimunidade na patogênese dessa lesão, um processo vascular não pode ser excluído. Estudos posteriores serão necessários para definir o papel desses anticorpos na DA associada à AR.

Conclusões

No presente estudo, o DA em pacientes com AR está associado a maior prevalência de anticorpos do grupo AAPC (anti-CCP e anti-MCV). Para estes pacientes seria interessante o seguimento com avaliação audiológica seriada afim de detectar DAs incipientes.

Verificamos que, em pacientes com diagnóstico de AR, os DAs caracterizam-se por serem predominantemente neurossensoriais e bilaterais, sem associação com Atividade de Doença.

Embora a prevalência de DA observada no grupo AR tenha sido semelhante ao do grupo não-AR, os pacientes com AR apresentaram piores limiars auditivos na condução aérea em 6KHz unilateral pela ATL e aumento da amplitude em 2KHz bilateral pela EOAPD.

Conflito de Interesse:

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Financiamento:

CAPES (Coodenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) através do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Univeridade Federal da Grande Dourados.

Agradecimentos:

Ramão de Deus Souza Júnior, Anália Gomes da Cruz e Wanderlei Onofre Schimitz, pelo auxílio nos exames laboratoriais.

Anexos

Tabela 1 - Comparação da audiometria tonal, condução óssea, entre grupo AR e grupo não-AR.

Frequência (Hz)	AR (D*), média em dB	não-AR (D), média em dB	p	AR (E*), média em dB	não-AR (E), média em dB	p
500	19,65 (8,41)	19,56 (3,34)	0,40	19,10 (7,26)	22 (4,06)	0,07
1000	16,63 (8,84)	16,74 (4,42)	0,74	16,86 (8,45)	16,67 (4,88)	0,31
2000	18,26 (9,87)	16,30 (7,26)	0,38	16,39 (9,84)	18,67 (6,01)	0,72
3000	19,88 (13,21)	16,52 (6,47)	0,51	18,48 (13,25)	19,33 (5,72)	0,51
4000	21,98 (15,28)	16,96 (5,98)	0,22	20,58 (13,94)	22,67 (7,01)	0,31

*D: orelha direita; E: orelha esquerda.

Anexos

Tabela 2 - Comparação da audiometria tonal, condução aérea, entre grupo AR e grupo não-AR.

Frequênci a (Hz)	AR (D*), média em dB	não-AR (D), média em dB	p	AR (E*), média em dB	não-AR (E), média em dB	p
250	23,03 (14,42)	21,74 (4,67)	0,78	23,60 (9,47)	22,67 (5,01)	0,52
500	21,16 (11,12)	19,13 (13,89)	0,90	20,35 (10,32)	21,67 (3,97)	0,13
1000	17,67 (10,82)	16,30 (5,27)	0,73	17,79 (10,31)	16,67 (5,32)	0,39
2000	19,42 (12,50)	16,96 (7,19)	0,54	17,56 (12,07)	18,33 (5,96)	0,88
3000	21,39 (15,29)	16,74 (6,33)	0,39	19,77 (15,16)	19,67 (5,85)	0,39
4000	23,14 (16,94)	17,83 (6,71)	0,37	21,98 (16,41)	22,33 (6,71)	0,28
6000	29,88 (20,25)	22,17 (8,64)	0,019	31,86 (22,36)	29,33 (10,11)	0,82
8000	26,05 (19,63)	19,13 (7,63)	0,26	26,39 (22,47)	23 (7,10)	0,92

*D: orelha direita; E: orelha esquerda.

Anexos

Tabela 3 - Comparação entre pacientes do grupo AR e grupo não-AR com audiometria alterada.

	AR (20)	não-AR (7)	<i>p</i>
Idade (média, em anos)	50,9 (6,58)	49,42 (5,5)	0,60
% sexo feminino f(%)	19/20 (95%)	4/7 (57,14%)	0,042
Neurosensorial f(%)	16/20 (80%)	6/7 (85,7%)	1,00
Bilateral*	16/20 (80%)	5/7 (71%)	0,41

*Grupo AR: 67 alterações em orelha direita, 64 alterações em orelha esquerda.

Grupo não-AR: 13 alterações em orelha direita e 11 em orelha esquerda.

Anexos

Tabela 4 - Comparação entre pacientes do grupo AR com e sem alteração audiométrica.

Pacientes portadores de AR	ATL com alterações	ATL sem alterações	<i>p</i>
(n=43)	(n=20)	(n=23)	
Idade, média em anos, x (±dp)	50,9 (6,58)	47,10 (7,66)	0,09
Sexo feminino, f(%)	19	19	0,35
Tempo de doença, x (±dp)	13,3 (6,58)	8 (4,32)	0,12
Comprometimento extra-articular, f(%)	8 (40)	7 (30,43)	0,74
Positividade para o FR, f(%)	11 (55)	13 (56,52)	0,84
Positividade para o anti-CCP, f(%)	16 (80%)	8 (34,78)	0,0076
Positividade para o anti-MCV, f(%)	17 (85%)	10 (43,48%)	0,01
DAS- 28, x (±dp)	4,90 (1,18)	4,70 (1,1)	0,57
HAQ, x (±dp)	0,78 (0,57)	0,86 (0,71)	0,70
Uso de AINE f(%)	9 (45)	16 (69,57)	0,19
Uso de cloroquina f(%)	10 (50)	11 (47,83)	0,87
Uso de corticoesteróide f(%)	7 (35)	13 (56,52)	0,27
Anti-TNF f(%)	12 (60)	12 (52,17)	0,83

Anexo

Tabela 5 - Comparação de emissões otoacústicas entre grupo AR e grupo não-AR.

EOAPD*, frequência (Hz)	AR	não-AR	<i>p</i>
	(amplitude média, em dB)	(amplitude média, em dB)	
2000 Hz, orelha direita	-1	3	0,04
3000 Hz, orelha direita	-3	1	0,055

4000 Hz, orelha direita	-7	-4	0,2
5000 Hz, orelha direita	-9	-5	0,06
2000 Hz, orelha esquerda	-1	3	0,04
3000 Hz, orelha esquerda	-3	-1	0,34
4000 Hz, orelha esquerda	-7	-6	0,68
5000 Hz, orelha esquerda	-9	-7	0,33

*EOADP: emissões otoacústicas por produto de distorção.

Referências

1. McInnes FR, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2205-19.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2010; 35(1): 10–14.
3. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al, and the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, *PTPN22*, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2007; 80: 867–75.
4. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoke may trigger HLA-DR (shared epitope)- restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:38-46
5. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff , and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care*. 2010; 181: 1217–22.
6. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423: 356-61.
7. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol*. 2005; 26(4): 755-61.
8. Turesson C. Clustering of extraarticular manifestation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35: 179-180
9. Oztürk A, Yalçın S, Kaygusuz I, Sahin S, Gök U, Karlidağ T, et al. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol*. 2004; 25(6): 411-7.
10. Rigual NR. Otolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Ear Nose Throat J*. 1987; 66(11): 436-9.
11. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolamo S, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990; 8(5): 487-90.
12. Reiter D, Konkle DF, Myers AR, Schimmer B, Sugar JO. Middle ear immittance in rheumatoid arthritis. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106(2): 114-7.
13. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mann SB, Mehta S. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol*. 1990; 19(2): 100-2.
14. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol*. 1995; 109(8): 713-8.

15. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266(11): 1719-26.
16. Bortolo R, Santiago M. Chloroquina ototoxicity. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(11): 1809-10.
17. Aletaha, D et al. The 2010 ACR e EULAR classification criteria for RA- Arthritis Rheum. 2010
18. Chiu YM et al. Diseases activity affects all domains of quality of life in patients with rheumatoid arthritis and is midified by diseases duration. *Clin Exp Rheumatol.*2014; 32(6): 898-903.
19. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. The impact of hearing loss in quality of life in older adults. *The Journal of Gerontology.* 2003; 43(5): 661-668.
20. Silva AA, Costa EA. Avaliação da surdez ocupacional. *Rev Ass Med Brasil.* 1998; 44(1): 65-8
21. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum.* 1995; 38: 44-8.
22. Ferraz M; Oliveira L; Araújo P; Atra E; Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimensionof the Health Assessment Questionnaire. *The Journal of Rheumatology.* 1990.
23. Bevilacqua MC; Martinez MAN; Balen SA; Pupo AC; Reis ACM; Frota S. Tratado de Audiologia. Editora Santos.1ª ed. 2012; 5: 63-80.
24. Jerger, J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970; 92(4): 311-24.
25. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Enríquez L, Valdés S, Ramírez-Anguiano J. Hearing impairment in a tertiary-care-level population of mexican rheumatoid arthritis patients. *JCR Journal of Clinical Rheumatology.* 2012; 18(8): 393-8.
26. Souza LC, Piza MR, Alvarenga KF, Cóser PL. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas. Editora Novo Conceito. 1ª ed. 2008; 9: 119-130.
27. Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ, et al. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope.* 2006; 116(11): 2044-9.

28. Özcan M, Karakuş MF, Gündüz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002; 22(1): 16-9.
29. García Callejo FJ, Conill Tobías N, Muñoz Fernández N, de Paula Vernetta C, Alonso Castañeira I, Marco Algarra J. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007; 58(6): 232-8.
30. Ribeiro S, Moraes CL, Neto GR, Silveira JA, Gonçalves F, Quintero S. Avaliação auditiva (audiometria tonal e emissões otoacústicas evocadas – produtos de distorção) em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002; 68(2): 123-8.
31. Alonso L, Gutierrez-Farfan I, Peña-Ayala A, Perez-Bastidas ME, Espinosa R. Clinical significance of auditive involvement in rheumatoid arthritis: a case-control study. *International scholarly research network rheumatology.* 2011.
32. Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Ann NY Acad Sci.* 1997; 830: 203-10.
33. Salvinelli F, Cancilleri F, Casale M et al. Hearing thresholds in patients affected by rheumatoid arthritis. *ClinicalOtolaryngology and Allied Sciences.* 2004; 29(1): 75-9.
34. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(5): 637-40.
35. Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 2001; 30(5): 289-94.
36. Elwany S, el Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1986; 13(5): 878-81.
37. Rosenberg JN, Moffat DA, Ramsden RT, Gibson WP, Booth JB. Middle ear function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1978; 37(6): 522-4.
38. Moffat DA, Ramsden RT, Rosenberg JN, et al. Otoadmittance measurements in patients with rheumatoid arthritis. *J Laryngol Otol.* 1977; 91: 917–27.
39. Frade C, Martin C. Diagnostic value of the multifrequency tympanometry in active rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx.* 1998; 25(2): 131-6.
40. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am.* 1978; 64: 1386–91.
41. Van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2013; 25: 164-167.

42. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979; 88: 585-9.
43. Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126: 1012-21.
44. Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: the otology-rheumatology interface. *Rheumatology.* 2013; 52: 780-9.
45. Yehudai D, Shoenfeld Y, Toubi E. The autoimmune characteristics of progressive or sudden sensorineural hearing loss. *Autoimmunity.* 2006; 39(2): 153-8.
46. El-Banna H, Jiman-Fatani A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 379.
47. Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9:393-7.
48. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology.* 2014; 53(9): 1676-82.

Anexo 2

Instructions to authors

Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

discretion of the editorial board, and only when there is an answer from the author.

The text is divided in two parts: Format and Content.

GENERAL CRITERIA to write and publish scientific papers

“The Brazilian Journal of Otorhinolaryngology subscribes to the Clinical Trials Registration policies of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), acknowledging the importance of these initiatives for the international registration and communication of information on clinical trials, in an open access basis. Thus, as of 2007 we will only accept for publication those papers on clinical trials which received an identification number from one of the Clinical Trial Registers validated by WHO and ICMJE criteria, which addresses are available at: <http://www.icmje.org/>. The identification number must be registered at the end of the abstract.”

The BJORL accepts the following types of paper:

• Original papers

Original papers are defined as reports from original studies, and such information must be significant and valid. Readers must be able to learn from a general paper what was firmly established and from what significant questions remain unanswered. Speculation must be kept to a minimum.

• Review papers (theme reviews)

Review papers are usually published. They are expected to cover the existing literature in one specific topic. The review must assess the basis and validity of the opinions published, and must point the differences in interpretation and opinion.

• Case reports

We will only publish uncommon and especially significant cases. Priority shall be given to reports of multidisciplinary and/or practical interest. For a more detailed explanation of the BJORL editorial board's expectations, the paper's format and the criteria utilized by the editorial board in their assessment, consult the text: “Criteria for the creation and assessment of a scientific paper” in the following link: <http://www.rborl.org.br/criterios.asp>.

• Letter to the editor

This section aims at fostering a healthy debate between our readers and authors. The texts submitted by the reader to this section will be sent to the authors of the papers commented, so that they can answer to the criticism or praise. The publication of letters to the Editor in the journal will be at the

Format

• Size and layout

The complete paper must not exceed 25 pages of A4 (21cm x 29.7cm) size paper, written in size 12 *Times New Roman type*,

1,5 spacing between the lines. If the reviser deems pertaining, he/she may suggest the author to suppress graphs and tables or even to condense the text.

• Title and authors

A good title enables the readers to identify the topic and helps the documentation center classify and catalogue the material. The title must be limited to a maximum of ten words, and its content should describe in a concise and clear way the topic discussed by the paper. Please, avoid titles which are too general, acronyms and abbreviations.

Only those who actually participated in the study must be declared authors. Other means of mentioning may be used at the end of the paper. A paper with more than 7 authors will only be accepted if the topic is multidisciplinary in nature or involving basic sciences.

Those responsible for the paper should state the professional position of each one of the authors who participated in the study. Those who perform the following tasks can and should be considered authors:

1. Conceive and plan the project, as well as those who analyze and interpret the data,
2. Organize the text or critically review the manuscript's content,
3. Provide support and final approval of the paper to be submitted.
4. All three criteria must be met for the individual to be considered an author or coauthor.

• Summary and keywords

The abstract should not have any information that is not in the text. It must be written in an unbiased way and it **MUST NOT** contain abbreviations or

bibliographic references. The abstract must be able to help the reader decide whether or not the entire paper is worth reading. It will be, together with the title, the only part of the study that will be available in most libraries and cataloguing and indexation agencies, therefore, it represents the very business card of the study published.

Original and review papers MUST have a summary (abstract) in Portuguese and another one in English with approximately 200 words, with its topics duly highlighted (structured), and the following must be clearly indicated:

1. The
theoretical
class
assumptions
and
justifications
for
the
study
(In

t
r
o
d
u
c
t
i
o
n
)
;
2. The
study
goals
(O
b
j
e
c
t
i
v
e
)
;
3. Basic
method
utilized
and
descr

i
 p
 t
 i
 o
 n

 o
 f
 t
 h
 e

 p
 a
 p
 e
 r
 -
 r
 e
 v
 i
 e
 w

 o
 r
 o
 r
 i
 g
 i
 n
 a
 l
 -
 (
 M
 e
 t
 h
 o
 d
)
 ;
 4.M
 a
 i
 n

 r
 e
 s
 u
 l
 t
 s
 a
 n
 d

 t
 h

e
 i
 r
 s
 t
 a
 t
 i
 s
 t
 i
 c
 a
 l
 i
 n
 t
 e
 r
 p
 r
 e
 t
 a
 t
 i
 o
 n

 -
 o
 p
 t
 i
 o
 n
 a
 l
 f
 o
 r
 n
 a
 r
 r
 a
 t
 i
 v
 e

 r
 e
 v
 i
 e
 w

 s
 t
 u
 d
 i
 e

s to five
 - keywor
 (ds must
 R be
 e listed,
 s and
 u they
 l should
 t be
 s based
) on the
 a DeCS
 n (Health
 d Science
 s
 5. C Keywor
 o ds) and
 n MeSH
 c (Medica
 l l
 u Subject
 s Headin
 i gs),
 o which
 n can be
 r can be
 e accesse
 a d at the
 C BIREME
 h (Region
 e al
 d Medical
 (Library)
 C website
 o :
 n www.bi
 c reme.o
 l rg or at
 u the
 s BJORL
 i website
 o)
 n .

The
 abstra
 ct
 structu
 re of a
 review
 paper
 must
 be:

Introd
 uction
 /
 Object
 ive /
 Metho
 dology
 /
 Conclu
 sion.
 After
 the
 abstrac
 t, three

, during
 the
 step 4
 of the
 paper
 submiss
 ion
 process
 .
 •
**Paper
 body**
 ORIGIN
 AL
 PAPER
 S must
 be in
 the so
 called
 IMRDC
 format
 :
 Introd

uc-
 tion,
 Metho
 ds,
 Results
 ,
 Discuss
 ion
 and
 Conclu
 sion.
 It is
 in the
 Introd
 uction
 that
 we
 establi
 sh the
 objecti
 ve and
 the
 reason
 s for
 doing
 the
 study.
 In it
 we
 must
 have
 the
 rea -
 sons
 and
 the
 very
 pertin
 ence
 for the
 study,
 its
 import
 ance
 and
 scope,
 gaps,
 contro
 versies
 ,
 theore
 tical
 incohe
 rencie
 s and
 assum
 ptions
 or
 person
 al
 experi
 ences
 which
 led

the
 author
 to
 investi
 gate
 the
 topic.
 The
 goal
 (s)
 must
 be
 discuss
 ed in
 the
 last
 paragr
 aph of
 the
 introd
 uction.
 In
 the
 Metho
 ds
 section
 , one
 expect
 s to
 find a
 descri
 ption
 of the
 sample
 studie
 d and
 enough
 details
 concer
 ning
 the
 investi
 gation
 instru
 ment.
 In
 studies
 involvi
 ng
 human
 beings
 or
 animal
 s, the
 author
 s must
 inform
 the
approv
al
protoc
ol
numbe
 r from

the Ethics Committee of the institution where the study was carried out. The sample must be well defined and the inclusion and exclusion criteria must be clearly informed, as well as the selection criteria and group allocation (pairing, random, sequencing, stratification, etc.). The method must be coherent vis-à-vis the issue presented, and the study design must be explained

ned. Results must be presented in a clear and summarized way. Everything discussed in this item must have come from the method. We encourage the use of graphs and tables, as well as descriptive and comparative statistical analyses. In the Discussion, we expect the author to present his/her own experience with the subject, explore

his/her theories and discuss the results associated with these assumptions. This is also the place to mention the possible methodological difficulties. Conclusion must be succinct and confined to the paper's objective. It is paramount that the method and results achieved be enough

h to support the items listed in the conclusion.

CAS
E
R
P
O
R
T
S
must
have

an introduction with the pertaining review which justifies its importance, because of the rarity or clinical impact. The case should be rich in visual details and final remarks, discussing the details which make this case eligible for publication. There is no need to send an abstract for it.

1. T
i
t
l
e
-
c
o
n
c
i
s
e

and describe
 the words
 in the
 descriptive
 case
 with
 a report
 and
 a maximum
 literature
 of 100
 characters
 review
 2. Key
 words - a
 maximum
 of

5
a
n
d
i
n
a
l
p
h
a
b
e
t
i
c
a
l
o
r
d
e
r
.
3.
a
s
e
r
e
p
o
r
t
s
s
h
o
u
l
d
h
a
v
e
n
o
m
o
r
e
t
h
a
n
f
i
v
e
a
u

t
h
o
r
s
.
l
i
f
y
o
u
w
i
s
h
t
o
l
i
s
t
m
o
r
e
,
y
o
u
h
a
v
e
t
o
j
u
s
t
i
f
y
i
t
.
4. T
h
e
t
e
x
t
,
s
b

o d y m u s t b e s t r u c t u r e d a s :

5. T

i n t r o d u c t i o n , c a s e p r e s e n t a t i o n , d i s c

u s s i o n a n d f i n a l r e m a r k s .

h e c o m p l e t e t e x t , a s i d e f r

o
m t
h h
t a
h n
e
6
t 0
i 0
t
l w
e o
r
a d
n s
d .
6.R
r e
e f
f e
r e
n c
e s
-
a m
a x
i m
u m
o
f 6
.
7.W
t e
n a
c c
e p
t o
n l
y o
n e
t a
b l
e o
r f
e

i
g
u
r
e
.

b
e
s
e
n
t

The
LETTE
R TO
THE
EDITO
R
should
be
used
by the
reader
s to
expres
s their
opinio
ns on
the
topics
and
papers
publis
hed in
the
journa
l. It is
submit
ted
via
the
Web,
just
like
any
other
paper,
and it
must
have
the
followi
ng
struct
ure:

t
o

t
h
e

p
a
p
e
r
,

s
a
u
t
h
o
r
,

w
h
o

w
i
l
l

h
a
v
e

s
i
x

w
e
e
k
s

t
o

a
n
s
w
e

1. T
h
e

l
e
t
t
e
r

w
i
l
l

r m
i e
t j
. o
2. B u
o r
t n
h a
l
t i
h s
e s
l u
e e
t ,
t a
t n
e d
r
a t
n h
d e
r e
t w
h i
e l
a l
n l
s b
w e
e r e
r n
w o
i m
l o
l r
e e
b r
e e
p p
u b
l l
i i
s s
h h
e e
d .
3. T
h e
l
t e
t
h e t
e t
s e
a r
s

w
i
l
l

n
o
t

b
e

r
e
v
i
s
e
d

b
y

t
h
e

e
d
i
t
o
r
i
a
l

b
o
a
r
d
.

N
e
v
e
r
-
t
h
e
l
e
s
s
,

s
h
o
u

l
d

t
h
e
y

b
e

t
o
o

p
e
r
s
o
n
a
l

o
r

a
g
g
r
e
s
s
i
v
e
,

a
s

j
u
d
g
e
d

b
y

t
h
e

E
d
i
t
o
r
,

t studies;
 h to
 e corrobo
 y rate the
 actions
 m and
 i opinions
 g from
 h the
 t author;
 and to
 n provide
 o the
 t reader
 with
 b the
 e refer-
 ence
 p informa
 u tion he/
 b she
 l needs
 i in order
 s to
 h consult
 e primary
 d sources.
 . Ref

• **Bibliographic references**

These are essential to identify the original sources of the concepts, methods and techniques mentioned in the text and which are part of previous techniques, investigations or

erence
 s must
 be
 pertin
 ent
 and
 updat
 ed.
 The
 Journa
 l
 accept
 s a
 maxim
 um of
 50
 refere
 nces
 for
 origina
 l and
 review
 papers
 , and
 6
 refere
 nces
 for
 case
 report
 s.
 All
 refere
 nces
 must
 be

mentioned in the text with consecutive superscripted numbers, following the order in which they appear. At the end of the paper the citations will be part of the reference in the following way:

- **Papers from scientific journals** You need to provide the following information: author(s), paper title, abbreviated title of the journal where it was published;

year;
 volume (in Arabic numbers),
 issue number, first and last pages.
 All the information is given in the original language of the cited paper.
 The journals' acronyms must be based on the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", available at <http://www.icmje.org>.
 Following, we show some examples which illustrate the Vancouver style for the creation and

listing of bibliographic citations. We must stress that when the first and last pages of a citation are in the same tenths, hundreds, thousands, etc. there is no need to write repeated numbers. For instance, a reference which starts on page 1320 and ends on page 1329, shall be listed as 1320-9.

a. From individual authors:
The surnames and initials of the first

six author s and, when there are more than six, follow the expression "et al.". Examples: Kerschner H, Pegues JAM. Productive aging: a quality of life agenda. *J Am Diet Assoc.* 1998; 98(12):1445-8. Bin D, Zhilhuic, Quichang L, Ting W, Chengyin G, Xingzi W et al. Duracion de la inmunidad lograda con la vacuna antisarampionosa con

virus
vivos:
15
años
de
observ
ación
en la
provin
cia de
Zhejia
ng,
China.
Bol
Oficin
a Sanit
Panam
. 1992;1
12(5):
381-
94.

**b. With
many
parts:**
Lessa
A. I.
Epidem
iologia
do infarto
agudo
do mioc+r
dio na
cidade
do Salvad
or: II,
Fatore
s de
risco,
compli
cações
e
causas
de
morte
. Arq
Brás
Cardio
l. 1985;4
4:225-
60.

•
Tables
The
tables
must
be

submitt
ed
in .doc
(Micros
oft
Word)
or .xls
(Mi-
crosoft
Excel)
format.
Their
purpos
e is to
group
values
in lines
and
column
s,
making
it
easier
to read
and
interpr
et,
must
be
present
ed in
an
intelligi
ble
way to
the
reader;
they
must
be self-
explan
atory
and
comple
mentar
y - not
to
repeat
the
text.
They
must
not
bear
any
excess
of
statisti
cal
inform
ation,
becaus
e then
they

become in columns in order to create the table. Empty or merged lines/columns may deform table, rendering it incomprehensible. They must have a brief, but complete title, in such a way that the reader may be able to easily determine what was plotted there, and also to indicate place, data and source of information. The title must come on top of the table.

The header of each column must include the measurement unit and be as concise and possible; it must clearly indicate the bases of the relative measures (percentages, rates and indices), when used. You must only leave blanks those cells corresponding to non-applicable data; you should use three points for missing information because observations were not inserted-

ed. Footnote indices will be done through letters used as exponents in alphabetical order: a, b, c, etc.

Type or print each table with double spacing in a separate sheet of paper. Do not submit tables as photographs. Number the tables consecutively in the order they are cited in the text. Give each column a short or abbreviated title. Insert the necessary explanations in the

footnote, not in the title. In footnotes, explain all the off-standard abbreviations used in each frame. For footnotes, use the following symbols, in the following sequence: Identify variations on statistical measures, such as standard deviation and standard error. Do not

number columns a short or abbreviated title. Insert the necessary explanations in the

a e
 l d

 v i
 e n
 r
 t t
 i h
 c e
 a
 l t
 o e
 r x
 t
 .
 h If
 o you
 r use
 i data
 z from
 o anothe
 n r
 t source,
 a publish
 l ed or
 unpubli
 l shed,
 i have
 n permis
 e sion
 s and
 . fully
 ackno
 M wledge
 a it.
 k The
 e use of
 too
 s many
 u tables
 r in
 e relatio
 n to
 e the
 a text
 c length
 h may
 cause
 t difficul
 a ties in
 b page
 l layout.
 e Please
 ,
 i remem
 s ber
 that
 m the
 e Bra-
 n zilian
 t Journa
 i l of
 o Otorhi
 n nolary

ngolog
y
accept
s
papers
with a
total
of 25
pages.

The
editor,
upon
accepti
ng the
paper,
may
recom
mend
that
ad-
ditiona
l
charts
which
contai
n
import
ant
data
but
very
extensi
ve be
deposit
ed in a
file
service
, such
as the
Ancilla
ry
Publish
ing
Service
in the
United
States,
or
make
them
availab
le to
the
reader
s.
Should
it
happen
, a
proper
statem
ent
will be
added

to the
text.
Submit
such
charts
for
apprec
iation
togeth
er with
the
paper.

- **Figures**
Illustra
tions
(graphs
,
diagra
ms,
maps
or
photogr
aphs,
amongst
other
s) are
used to
highlig
ht
trends
and
compar
isons in
a clear
and
exact
way:
they
should
be easy
to
underst
and
and
add
inform
ation,
not
replica
te it.
Their
titles
must
be as
concise
as
possibl
e, but
very
explicit
at the
same

time, located in the lower portion of the figure.

Notes are not placed at the foot of the figure, but the source is mentioned if taken from another publication. Having enough room, the explanations for the maps and graphs must be included in the figure.

Figures must be professionally designed or photographed. Free-hand drawings or typed are not acceptable. Titles and

detailed explanations

must be in the

caption, not in the figure.

Microphotographs must bear internal scale markers.

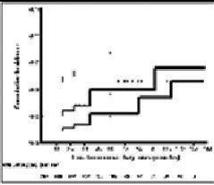
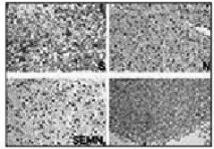
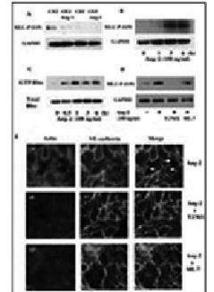
Symbols, arrows or letters used in microphotographs must contrast with the background.

If pictures of people are used, either the latter

should not be identifiable in the former, or their pictures must come with a written permission for their publication.

The figures must be consecutively numbered according to the order in which they were cited in the text. If a figure has been previously published, the original source must be acknowledged and you must also submit a written permission from the owner concerning copyrights to reproduce the material. Permission is required regardless of author

ship or publisher, except for documents.

Type	Example	Format	Resolution
LineArt (images with linear lines, usually graphs with text)		TIF or JPEG	900 to 1200dpi Width: 2700px
Halftone (images, usually photos)		TIF or JPEG	300dpi Width: 900px
Combo (a mixture of graph and image)		TIF or JPEG	500 to 900dpi Width: 2700px

• Captions for illustrations

Type in double spacing, starting in a separate page, with Arabic numbering corresponding to the illustration.

When using symbols, arrows, numbers or letters to identify the parts of the illustrations, you must clearly identify and explain each one in the caption. Explain the internal scale and report on the coloring method used in the microphotographs.

• Unit of measurement

Length measures, such as height, weight and volume must be informed in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.

Temperature must be informed in degrees Celsius. Blood pressure must be reported in millimeters of mercury.

Blood data and laboratorial analyses values must be shown in the metric system vis-à-vis the International System (IS).

• Abbreviations and acronyms

Use the least possible. The first time an abbreviation or acronym appears in the text, it must be spelled out, being followed by the acronym or abbreviation within parenthesis, e.g. Broad Immunization Program (BIP).

General instructions on how to submit manuscripts online using the BJORL SGP - Publishing Management System of the Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

The manuscripts must be submitted either in Portuguese or in English.

The online submission must be made through the SGP/BJORL URL: www.rborl.org.br/sgp. When you enter this website, the system will ask for your username and password if you are already registered. If not, click on "I wish to register" and register yourself. Or even, should you have forgotten your password, use the reminder mechanism to

remind you of your password, it will send you an email with your password.

The rules for paper formatting can be found at: <http://www.bjorl.org.br/portugues/criterios.asp>. We would also like to remind

you that studies involving human beings or animals must bear their approval protocol number assigned by the Ethics Committee of the institution where it was carried out.

The submission process is made up of eight steps, which are as follows:

- 1st Enter the Classification
- 2nd Send the images attached to your paper
- 3rd Register coauthors
- 4th Enter Title and Keywords
- 5th Enter Summary and Comments
- 6th Setup Manuscript
- 7th Copyright (Granting Rights)
- 8th (Last step) Author's Approval (End paper submission)

After paper submission, the system provides you the option of saving a copy of the manuscript in PDF. The Journal strongly encourages authors to electronically submit manuscripts written in WordPerfect or Microsoft Word, because in the "Setup Manuscript" step, the author will see a screen that simulates Word, where it is possible to "copy and paste" from any text editor, including the tables. Images and graphs have their own way of publishing, described below.

• Online submission - step by step

1st Step: Inform the type of paper

There are the following options: Original Paper, Case Report, Letter to the Editor, Systematic Review and Review.

2nd Step: Sending images for your paper

The images must be in the JPG, GIF or TIF format. Should you need to change the format of your images, visit the DOWN-

LOADS session in the SGP website: <http://www.bjorl.org.br/SGP/naveg/downloads.asp> and download some of the free -ware available for image editing (you will need an access password).

You must click should you wish to change the title and the caption of the submitted image. Please, remember to check the minimum resolution required for each type of image, according to the table above.

3rd Step: Register coauthors

Register each coauthor, and for that you need to enter full name, position and titles. CPF number may be added later. The order of coauthors may be easily changed using the arrows shown on the screen.

4th Step: Enter title and keywords

Enter the paper's title, in Portuguese and English, and Keywords in Portuguese and in English. These words must be present in DECS and in MESH, which can be found in the SGP in all the screens. Important: The system will not accept duplicated papers with the same name for principal author. Should the same paper be submitted by different authors, the BJORL has the right of taking these papers off the system

5th Step: Enter abstract and comments

The Summary/Abstract must have a maximum of 500 words, because what exceeds it will be automatically deleted by the system, and a warning will be sent to the author. It must be structured as: Introduction, Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion. If not, the system will block it. The author must fill out the following fields: Institution, Name and mail address, financial support (information concerning grants or other types of financial support must be provided), and the letter to the editor (optional). Important: the maximum accepted by the online submission system for abstracts in Portuguese and English is of 500 words. What exceeds this will be automatically deleted by the system.

6th Step: Setup the manuscript

On this screen you see a simulator of the MS Word, with all the necessary text formatting functions. In order to insert your text in this field, select your entire paper, copy and paste it on the manuscript setup field. Select only texts and tables, since the images must be sent according to the 2nd step and will be automatically inserted at the end of the paper. Important: Never enter in this field the names of authors, coauthors, or any other information which may convey where the study was carried out (Institution, Hospital, etc.). Such requirement is due to the fact that the revision process happens in a double-blind fashion. If this is disregarded, the paper will be returned as OUT-OF-STANDARD, so that it can be corrected by the author and, consequently, its publication will be delayed, after accepted.

7th Step: Copyrights (granting rights)

In this step we see the Copyright term, which should be printed, so that the author can collect the signatures, and enter the CPF numbers from each coauthor. Following this, the document will be sent to the BJORL headquarters by mail or by fax: +55 (11) 5053-7512. Before printing, make sure you have answered the two questions at the end of the form. Important: the SGP provides the option of printing this copyright form, by clicking on "Print Copyright Form".

8th Step: (Last step) author's approval (end submission)

This is the last step needed to complete paper submission. In this screen, the author will have the option of visualizing his/her study in the system and also to save a PDF version of the recently submitted paper. Important: the author must click on "APPROVE MANUSCRIPT" so that the paper can be sent to the BJORL secretary for checking and confirmation.

After-submission procedures (e-mail notice) - after submitting your paper, you will receive an e-mail informing whether or not the submission process was successful; and when your paper is received and checked to see whether or not it is within standards, you will receive another e-mail. Should the paper be "out of standards", the author will be told so by e-mail and corrections can be made at: www.rborl.org.br/sgp.

The authors can follow their paper through the process at any time by means of the flow code automatically generated by the SGP, or by the paper's title. Important: Since the system automatically generates e-mails according to the stage your paper is in, it is mandatory that the author DISABLES SPAM FILTERS in his/her Internet Provider, or set up e-mail accounts to ACCEPT any message coming from RBORL.ORG.BR. In order to obtain information on how to setup your SPAM filter, contact your Internet provider.

Guidelines to write your manuscript

If you have a spreadsheet please convert it into a MS Word or Wordperfect Table and copy and paste it according to the 8th submission step. In case of graphs, please convert them into JPG image format.

BJORL asks authors to save their original files, should the online submitted images have some printing impediment, we will contact the author and ask for the originals.

Notice: Please keep your registration information(e-mail, address, etc.) updated.

Anexo 3

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERDA AUDITIVA E LESÃO COCLEAR SUBCLÍNICA: COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM E SEM ARTRITE REUMATÓIDE.

Pesquisador: Fabrício Silva Lobo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35484413.6.0000.5160

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 868.159

Data da Relatoria: 10/11/2014

Apresentação do Projeto:

Cinquenta pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatóide (AR) provenientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário de Dourados (HUD) e cinquenta pacientes sem AR provenientes do HUD (pareados para sexo e idade com os pacientes com AR) serão submetidos à avaliação clínica, no período de três meses, reumatológica e otorrinolaringológica. Colher-se-ão também dados demográficos e informações à respeito da audição e queixas auditivas. Serão ainda preenchidos questionários sobre a qualidade de vida geral (SF 36) e de função física (HAQ). Ambos os grupos serão então submetidos a exames audiológicos, com a finalidade de avaliar perda auditiva e lesão coclear subclínica. Proceder-se-á a coleta de amostras de sangue para a verificação de fatores inflamatórios séricos e de auto-anticorpos nos pacientes com AR. Será verificada a prevalência, nos dois grupos, de perda auditiva e lesão coclear subclínica. No grupo com AR será verificada a correlação entre perda auditiva com parâmetros clínicos e laboratoriais. Dessa forma esperamos caracterizar as alterações auditivas dos pacientes com AR.

Objetivo da Pesquisa:

5. Verificar prevalência e tipo de perda auditiva e lesão coclear em pacientes com e sem Artrite Reumatóide.
6. Comparar os resultados com indivíduos sem AR pareados por sexo e idade com os pacientes

Endereço: Rua Melvin Jones, 940

Bairro: Jardim América

CEP: 79.803-010

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2853

E-mail: cep@ufgd.edu.br

Continuação do Parecer: 868.159

com AR.

C) Verificar associação dos achados com a Atividade da Doença; D) Verificar associação dos achados com a presença de auto-anticorpos;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios foi bem descrita no projeto de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se mostra bem promissora e bem consubstanciada em dados científicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado.

Recomendações:

Adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

DOURADOS, 12 de Novembro de 2014

Assinado por:
Paulo Roberto dos Santos Ferreira
(Coordenador)

Endereço: Rua Melvin Jones, 940

Bairro: Jardim América

CEP: 79.803-010

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2853

E-mail: cep@ufgd.edu.br

Anexo 4

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado(a) Senhor(a):

Estamos convidando você a participar de uma pesquisa intitulada “Perda Auditiva e Lesão Coclear Subclínica: Comparação entre Pacientes com e sem Artrite Reumatóide”.

A Artrite Reumatóide é uma doença inflamatória crônica que acomete diversos órgãos e sistemas. Um dos órgãos afetados é o ouvido, o que pode causar diversos graus de perda de audição, ou seja, surdez.

Este estudo tem por objetivo avaliar sua audição por meio de testes audiológicos. Esses testes poderão revelar se existem alterações nos ouvidos nas pessoas portadoras ou não de Artrite Reumatóide.

Serão coletados 10 ml de sangue para a realização exames. A retirada do sangue será feita por pessoa treinada para a coleta. As agulhas utilizadas para essa coleta serão descartáveis (usadas e jogadas fora) e individuais (uma para cada paciente), para que não haja risco de infecção.

Durante a coleta poderá haver um pequeno desconforto quando a agulha penetrar sua pele, podendo haver formação de um pequeno hematoma (mancha roxa), se for difícil encontrar a sua veia. Mas se essa mancha roxa se formar ela sumirá em poucos dias. E, para diminuir a chance de isso acontecer, como já dito, a coleta será feita por pessoa treinada.

Depois ocorrerá uma consulta com um médico otorrinolaringologista(especialista em ouvidos). Se algumas alterações forem detectadas nos ouvidos, como infecções, excesso de cera, entre outras, já podem ser tratadas nesse momento.

Será disponibilizado então um curto questionário para que seja respondido. É permitido não responder às perguntas que se julgue causar quaisquer constrangimentos.

Também realizaremos exames audiológicos (da audição). Informamos que esses exames são geralmente bem tolerados e sem riscos, com duração de aproximadamente 20 minutos para a sua realização. Os exames não causam dor bem como nenhum ferimento. Estes exames são os únicos que fazem o diagnóstico da perda auditiva.

Os pacientes serão acompanhados nos ambulatórios de reumatologia e otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Dourados.

O Senhor(a) poderá a qualquer momento (antes, durante e após a pesquisa) solicitar esclarecimentos de qualquer natureza, se recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento, sem penalização alguma e sem prejuízo algum ao seu cuidado.

Após a leitura desse termo, será solicitado para que, se concordar com os termos da pesquisa, sejam assinadas duas vias, sendo que uma delas ficará com o pesquisador responsável e uma delas ficará com o Senhor(a).

Garantimos o sigilo de seus dados, que serão identificados por números. Não haverá qualquer despesa decorrente da realização da pesquisa.

Eu, _____ concordo em participar da pesquisa denominada “Perda auditiva e lesão coclear subclínica em pacientes com Artrite Reumatóide”

Identificação do(a) participante:

Nome:

Data de Nascimento:

RG:

Endereço:

Cidade:

Telefones:

Pesquisador responsável: _____

Pesquisador responsável: Fabrício Silva Lobo. Telefone: (67) 3422-8400. E-mail: fabricao.lope@yahoo.com.br.

Endereço: Rua ToshinobuKatayama n° 1305, Vila Planalto, Dourados - MS.

Para obter maiores esclarecimentos: Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD. Telefone: (67) 3410-2853. E-mail: cep@ufgd.edu.br. Endereço: Rua Melvin Jones, 940, Jd América, CEP 79803010, Dourados-MS.

Anexo 5**Fundação Universidade Federal da Grande Dourados****Faculdade de Ciências da Saúde**

Questionário da pesquisa “Perda Auditiva e Lesão Coclear Subclínica em pacientes com Artrite Reumatóide”.

Nome: DN / /

Idade: **sexo:**

Endereço: N°

Cidade: UF:

Estado civil:

1 - Escolaridade:

() Analfabeto.() Fundamental incompleto.() Fundamental completo.

() Médio incompleto. () Médio completo. () Superior incompleto.

() Superior completo.

2 - Profissão:

3 - Está trabalhando atualmente? () sim () não

4- Você apresenta alguma dificuldade na audição?() sim () não

5- Se sim em qual ouvido? () direito () esquerdo () ambos

6- Se sim ao item 1 : você se sente limitado pela deficiência auditiva?

() sim () não

7-Você tem Artrite Reumatóide há quanto tempo?

() menos de 5 anos () mais de 5 anos.

Anexo 6

AValiação DO ESTADO DE SAÚDE - HAQ

Nome: _____

Data: _____

Nesta seção gostaríamos de saber como a sua doença afeta a sua capacidade de realizar suas atividades do dia-a-dia. Sinta-se à vontade para acrescentar qualquer comentário na parte de trás desta página.

Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade em realizar as atividades do dia-a-dia NA SEMANA QUE PASSOU:

VESTIR-SE E ARRUMAR-SE

Você foi capaz de:

- Vestir-se inclusive amarrar o cadarço do sapato e abotoar a roupa?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Lavar seu cabelo?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

LEVANTAR-SE

Você foi capaz de:

- Levantar-se de uma cadeira sem se apoiar ?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Deitar-se e levantar-se da cama?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

COMER

Você foi capaz de:

- Cortar um pedaço de carne?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Levar uma xícara ou copo cheio até sua boca?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Abrir uma caixa de leite nova?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

ANDAR

Você foi capaz de:

- Andar fora de casa em lugar plano?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Subir cinco degraus?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

Por favor, marque com um X os tipos de APOIOS OU APARELHOS que você geralmente usa para qualquer uma das atividades acima:

- Bengala
 Aparelhos usados para se vestir (abotoador, gancho para puxar o zíper, calçadeira comprida, etc)
 Andador
 Utensílios de cozinha especiais ou feitos sob medida
 Muletas
 Cadeiras especiais ou feitas sob medida
 Cadeira de rodas
 Outro (descreva: _____)

Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade em realizar as atividades do dia-a-dia NA SEMANA QUE PASSOU:

HIGIENE

Você foi capaz de:

- Lavar e secar seu corpo?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Tomar um banho de banheira / chuveiro?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Sentar e levantar-se de um vaso sanitário?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

ALCANÇAR OBJETOS

Você foi capaz de:

- Alcançar e pegar um objeto de cerca de 2 quilos (por exemplo, um saco de batatas) colocado acima da sua cabeça?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();
com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Curvar-se ou agachar-se para pegar roupas no chão?
sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

PEGAR

Você foi capaz de:

- Abrir as portas de um carro?

sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Abrir potes que já tenham sido abertos?

sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Abrir e fechar torneiras?

sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

ATIVIDADES

Você foi capaz de:

- Ir ao banco e fazer compras?

sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Entrar e sair de um carro?

sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

- Fazer tarefas de casa (por exemplo, varrer e trabalhar no jardim?)

sem NENHUMA dificuldade (); com ALGUMA dificuldade ();

com MUITA dificuldade (); INCAPAZ de fazer ().

Por favor, marque com um X os tipos de APOIOS OU APARELHOS que você geralmente usa para qualquer uma das atividades acima:

Vaso sanitário mais alto

Barra de apoio na banheira / no chuveiro

Banco para tomar banho

Aparelho com cabo longo para alcançar objetos

Abridor de potes (para potes que já tenham sido abertos)

Objetos com cabo longo para o banheiro, por exemplo, uma escova para o corpo)

Outro (descreva: _____)

Por favor, marque com um X as atividades para as quais você geralmente precisa da AJUDA DE OUTRA PESSOA:

Higiene

Pegar e abrir objetos

Alcançar objetos

Tarefas de casa e compras