

Efeito da infecção por COVID-19 na via auditiva até tronco encefálico

Effect of COVID-19 infection on the auditory pathway to the brainstem

Efecto de la infección por COVID-19 en la vía auditiva hacia el tronco del encéfalo

Katarina Kaminski* 

Elora Bion Pereira* 

Simone Mariotti Roggia* 

Georgea Espindola Ribeiro** 

Daniela Polo Carmargo da Silva* 

Resumo

Introdução: A COVID-19 pode afetar o sistema auditivo, justificando a avaliação da audição de indivíduos infectados. **Objetivo:** analisar a via auditiva até o tronco encefálico de indivíduos acometidos por COVID-19 comparados ao grupo controle. **Método:** Estudo observacional transversal analítico realizado em uma amostra não probabilística de adultos que tiveram COVID-19, que foram comparados com um grupo controle, sem queixa auditiva. A avaliação consistiu em: medidas de imitância acústica, audiometria tonal liminar (ATL), emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOET) e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE). **Resultados:** Foram avaliados 77 indivíduos, sendo, 41 participantes do grupo COVID-19 (idade média de 26,3) e 36 do grupo controle (idade média de 25,8). Os limiares auditivos estavam dentro dos padrões da normalidade para todos os indivíduos do grupo COVID-19, sendo significativamente maiores para as frequências de 1000, 2000 e 3000 Hz à direita. A amplitude das EOET foi significativamente menor na banda de frequência de 1500 à direita. Houve correlação significativa e negativa para as frequências de 1000 Hz e 3000 Hz à direita e para as frequências de 1000, 2000 e 3000 Hz à esquerda, entre EOET e ATL. Foi verificado aumento da latência

* Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, SC, Brasil.

** Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, SP, Brasil.

Contribuição dos autores:

KK: elaborou a pesquisa, coletou os dados e redigiu o manuscrito.

EBP: coletou os dados.

SMR: participou da redação e revisão do manuscrito.

GER: participou da revisão do manuscrito.

DPCS: supervisionou e revisou a versão final.

E-mail para correspondência: Daniela Polo Camargo da Silva - daniela-polo@uol.com.br

Recebido: 14/09/2023

Aprovado: 14/11/2023

absoluta da onda I, do PEATE, na orelha esquerda. **Conclusão:** a COVID-19 afetou locais específicos do sistema auditivo. Houve diminuição da acuidade auditiva e do funcionamento das células ciliadas externas da cóclea, bem como aumento do tempo de condução neural do som na porção distal do VII par craniano à esquerda.

Palavras-chave: COVID-19; Estudos Transversais; Audição; Adulto; Testes Auditivos.

Abstract

Introduction: COVID-19 can affect the auditory system, justifying the evaluation of the hearing of infected individuals. **Objective:** to analyze the auditory pathway to the brainstem of individuals affected by COVID-19 compared to the control group. **Method:** Analytical cross-sectional observational study carried out in a non-probabilistic sample of adults who had COVID-19, who were compared with a control group, without hearing complaints. The evaluation consisted of: acoustic immittance measurements, pure tone audiometry (PTA), transient stimulus-evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and brainstem auditory evoked potential (BAEP). **Results:** 77 individuals were evaluated, 41 participants in the COVID-19 group (average age of 26.3) and 36 in the control group (average age of 25.8). Hearing thresholds were within normal limits for all individuals in the COVID-19 group, being significantly higher for the frequencies of 1000, 2000 and 3000 Hz on the right. TEOAE amplitude was significantly lower in the 1500 frequency band on the right. There was a significant and negative correlation for the frequencies of 1000 Hz and 3000 Hz on the right and for the frequencies of 1000, 2000 and 3000 Hz on the left, between TEOAE and PTA. An increase in the absolute latency of wave I, of the BAEP, was observed in the left ear. **Conclusion:** COVID-19 affected specific locations in the auditory system. There was a decrease in auditory acuity and the functioning of the outer hair cells of the cochlea, as well as an increase in the neural conduction time of sound in the distal portion of the VII cranial nerve on the left.

Keywords: COVID-19; Cross-Sectional Studies; Hearing; Adult, Hearing tests.

Resumen

Introducción: COVID-19 puede afectar el sistema auditivo, justificando la evaluación de la audición de individuos infectados. **Objetivo:** analizar la vía auditiva hacia el tronco encefálico de individuos afectados por COVID-19 en comparación con el grupo control. **Método:** Estudio observacional analítico transversal realizado en una muestra no probabilística de adultos que padecieron COVID-19, quienes fueron comparados con un grupo control, sin escuchar quejas. La evaluación consistió en: mediciones de inmitancia acústica, audiometría de tonos puros (ATP), otoemisiones acústicas provocadas por estímulos transitorios (OAET) y potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (PEATE). **Resultados:** Se evaluaron 77 individuos, 41 participantes en el grupo COVID-19 (edad promedio de 26,3 años) y 36 en el grupo control (edad promedio de 25,8 años). Los umbrales de audición estaban dentro de los límites normales para todos los individuos del grupo de COVID-19, siendo significativamente más altos para las frecuencias de 1000, 2000 y 3000 Hz de la derecha. La amplitud de OAET fue significativamente menor en la banda de frecuencia de 1500 de la derecha. Hubo correlación significativa y negativa para las frecuencias de 1000 Hz y 3000 Hz a la derecha y para las frecuencias de 1000, 2000 y 3000 Hz a la izquierda, entre OAET y ATP. Se observó un aumento de la latencia absoluta de la onda I, del PEATE, en el oído izquierdo. **Conclusión:** COVID-19 afectó ubicaciones específicas del sistema auditivo. Hubo una disminución de la agudeza auditiva y del funcionamiento de las células ciliadas externas de la cóclea, así como un aumento del tiempo de conducción neural del sonido en la porción distal del VII par craneal izquierdo.

Palabras clave: COVID-19; Estudios Transversales; Audición; Adulto; Pruebas Auditivas

Introdução

A perda auditiva pode ser resultado de diversos fatores, incluindo a exposição a doenças infecciosas causadas por bactérias, fungos ou vírus¹. No caso das infecções virais, diversos agentes podem causar perda auditiva, resultando em manifestações e consequências variadas². Estas infecções são responsáveis por aproximadamente 3% dos casos de perda auditiva sensorioneural súbita¹.

Além disso, as infecções virais podem afetar tanto a orelha média, por meio da infecção das vias aéreas superiores, resultando, geralmente, em perda auditiva condutiva, quanto à orelha interna, por meio da invasão viral que pode causar lesões na cóclea e/ou nervo vestibulococlear¹. A gravidade da perda auditiva varia de acordo com a localização afetada na estrutura auditiva, podendo ser de grau leve a profundo².

Portanto, a relação entre infecções virais e perda auditiva depende das características específicas de cada vírus, da região da orelha afetada, se é congênito ou adquirido, e se afeta de forma unilateral ou bilateral¹.

É importante compreender como a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta o sistema auditivo. Estudos indicaram a influência deste vírus de diversas maneiras, desencadeando uma série de alterações prejudiciais que incluem processos inflamatórios das vias aéreas superiores, que, conseqüentemente, podem afetar a orelha média cursando com sintomas de plenitude auricular, otalgia e diminuição da acuidade auditiva, a possibilidade de hipóxia nas células cocleares, por diminuição do suprimento sanguíneo e sintomas como diminuição súbita da audição, zumbido e tonturas podem ser observados³⁻⁵. Um estudo de metanálise relatou uma taxa de ocorrência de 3,1% de perda auditiva em adultos confirmados de COVID-19⁶. Entretanto, os autores ressaltam a interpretação cautelosa desse resultado justificada pelo baixo nível de evidência, como estudos realizados sem grupo controle e à alta heterogeneidade entre os artigos incluídos⁶.

Assim, realizar estudos que comparem indivíduos audiologicamente saudáveis com os que tiveram COVID-19, independente de terem apresentado queixa auditiva e/ou vestibular, torna-se essencial para o conhecimento sobre as consequências dessa doença no sistema auditivo^{6,7}.

Embora algumas pesquisas tenham sugerido uma relação entre a acuidade auditiva, zumbido e

vertigem e a infecção pelo SARS-CoV-2, o conhecimento atual sobre os reais mecanismos e os alvos específicos do vírus que causam esses sintomas ainda é incipiente⁸.

A complexidade dessa questão reside na natureza multifacetada da infecção por COVID-19 e na interação do vírus com os diferentes sistemas do corpo humano. Acredita-se, ainda, que as extensões anatômicas do vírus para o ouvido médio possam desencadear uma resposta inflamatória, ou ter um efeito direto no epitélio de revestimento^{6,7}. Essas interações podem resultar em sintomas temporários relacionados à audição e ao equilíbrio corporal durante a COVID-19⁹.

No entanto, é importante destacar que a compreensão dos mecanismos envolvidos é um desafio contínuo. Além disso, a variabilidade dos sintomas em indivíduos com COVID-19 e a falta de dados abrangentes tornam difícil identificar os padrões exatos de relação entre o vírus e o sistema auditivo.

Portanto, a busca pelo conhecimento sobre como o SARS-CoV-2 afeta a audição destaca a necessidade de pesquisas contínuas e investigações aprofundadas. Esse esforço é essencial não apenas para uma compreensão mais completa dos mecanismos subjacentes, mas também para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para os indivíduos afetados. A contínua expansão do nosso conhecimento nessa área é fundamental para melhorar a qualidade do atendimento em saúde e a recuperação dos infectados pelo vírus.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar a via auditiva até o tronco encefálico de indivíduos acometidos por COVID-19 comparados a grupo controle.

Material e Método

Tratou-se de um estudo observacional transversal analítico, realizado em uma clínica escola, no período de novembro de 2021 a outubro de 2022, para o grupo COVID-19. O grupo controle foi avaliado de janeiro a novembro de 2019.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (número CAAE: 46189021.2.0000.0121) e todos os participantes assinaram o TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido).

Casuística

- Grupo COVID-19: indivíduos adultos (de 18 a 59 anos de idade) que tiveram COVID-19 de forma sintomática, com confirmação do diagnóstico pelo teste RT-PCR (reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), sem outras comorbidades.
- Grupo controle: indivíduos adultos (de 18 a 59 anos de idade) atendidos no local do estudo, sem comorbidades e/ou qualquer condição que possa resultar em perda auditiva, zumbido, vertigem ou problemas de equilíbrio corporal.

Para minimizar possíveis fatores de confusão, os indivíduos do grupo controle foram avaliados antes do início da pandemia de COVID-19 e não foram incluídos indivíduos no grupo estudo que tiveram manifestação moderada ou grave da doença.

As informações obtidas na amostra do grupo estudo e do grupo controle foram extraídas dos prontuários dos participantes da pesquisa e todos os testes foram realizados em cabina acusticamente tratada.

Crítérios de exclusão

Indivíduos com queixas auditivas prévias ao contágio por COVID-19, em qualquer uma das orelhas e/ou que tivessem déficits neurológicos, comprometimento cognitivo, bem como indivíduos com obstrução no meato acústico externo, unilateralmente ou bilateralmente.

Instrumentos de pesquisa

Foi realizado o levantamento dos dados de identificação, anamnese detalhada contendo os sintomas obtidos após a contaminação, bem como a história otológica e da COVID-19 de cada um dos participantes, em seguida foi realizada a inspeção do meato acústico externo e avaliação audiológica.

A avaliação audiológica foi composta pelos seguintes procedimentos:

- **Medidas de Imitação Acústica:** foram pesquisadas a curva timpanométrica e a pesquisa do reflexo acústico. Equipamento AT235h, *Interacoustics*, sonda com tom de 226 Hz. A timpanometria foi feita de forma automática, aplicando-se uma pressão variável (+200 daPa a -300 daPa), velocidade de 50 decapascals por segundo (daPa/s); nos reflexos acústicos, ipsilaterais (dBNPS) e contralaterais (dBNA),

foi utilizada a forma manual, nas intensidades entre 70 e 110 dB, nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz.

- **Audiometria Tonal Liminar (ATL):** realizada em cabina acusticamente tratada, com audiômetro *Otometrics*, modelo *MADSEN Astera*, com fones, da marca *SENNHEISER HDA 200*. Foram pesquisados os limiares tonais, bilateralmente, nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz por via aérea e, para indivíduos com limiares aéreos maiores ou iguais a 20 dBNA, foram pesquisados os limiares tonais de via óssea nas frequências de 500 a 4000 Hz, com o vibrador ósseo B-71 posicionado na mastóide. O método utilizado foi o descendente e o limiar foi definido na menor intensidade que houvesse 50% de identificação¹⁰. O critério para classificação de normalidade foi o adotado por Lloyd e Kaplan (1978)¹¹, dessa forma limiares ≤ 25 dB NA na média das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz, foram considerados como audição normal¹².
- **Emissões Otoacústicas Evocadas por Estímulo Transiente (EOET):** Equipamento *SmartEP*, IHS, com estímulo clique com espectro de frequência de 1000 a 4000 Hz, em 80 dB de intensidade, taxa de apresentação de 19,30/s e total de 3048 estímulos e nível de ruído máximo 48,47 dBNPS. Para respostas presentes foram aceitos: relação sinal/ruído ≥ 3 dB, reprodutibilidade $\geq 50\%$ e estabilidade mínima de 70%¹³.
- **Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE):** Equipamento *SmartEP*, IHS, em ambiente silencioso, com o paciente confortavelmente acomodado. Após a limpeza da pele com substância abrasiva (*Nuprep*®), os eletrodos de superfície, ativo e terra, foram fixados à fronte (Fz, Fpz) e os de referência nas regiões do lóbulo (A1 e A2) (de acordo com o sistema de posicionamento de eletrodos 10/20). O estímulo foi apresentado por meio do fone de inserção ER 3A, com estimulação monoaural com cliques filtrados (filtro passa banda *high pass* de 100 Hz e *low pass* de 3000 Hz), duração de 100 μ s e polaridade rarefeita. Foram fornecidos 2.048 cliques com tempo de análise de 20 ms, repetidos para confirmação da reprodutibilidade das ondas. A impedância dos eletrodos foi mantida sempre abaixo de 3 Kohms. A taxa de apresentação dos estímulos foi de 21,1 cliques por segundo. A intensidade do estímulo acústico foi de 80 dBnHL para a pesquisa da integridade

neural. Foram analisados os valores das latências absolutas das ondas I, III e V, bem como das latências interpicos I – III, III – V e I – V de ambas as orelhas. Os valores de referência de normalidade adotado para as ondas I, III e V foram, respectivamente: $1,68 \pm 1,245$; $3,75 \pm 2,104$; $5,56 \pm 2,673$ e para as latências interpicos I - III, III-V e I-V foram, respectivamente: $2,06 \pm 2,131$; $1,81 \pm 2,278$; $3,87 \pm 2,675$ ¹⁴.

Análise de dados

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva, que compreendeu medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e percentis). Além da estatística descritiva, foi realizada a estatística inferencial, por meio do teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, para comparação de duas amostras independentes sem distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk, $p < 0,05$), para a análise quantitativa dos resultados de todos os testes auditivos (ATL, EOET e PEATE). Para a verificar a relação das amplitudes de respostas das EOET e os limiares auditivos de via aérea da ATL foi aplicado o teste de correlação de *Spearman*.

Foram considerados os parâmetros de Cohen na interpretação dos valores de correlação: entre 0,10 e 0,29 indicam correlação inexistente ou

fraca, valores entre 0,30 e 0,49 indicam que existe correlação moderada e valores entre 0,50 e 1 podem ser interpretados como sinais de forte correlação¹⁵.

Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) sendo os dados analisados no software Jamovi, versão 2.3.21.

Resultados

Caracterização da amostra

A amostra constituiu-se de 77 indivíduos adultos, sendo 41 do grupo COVID-19; destes, 68,3% eram do sexo feminino ($n=28$) e 31,7% do masculino ($n=13$) e 36 do grupo controle; destes, 63,9% eram do sexo feminino ($n=23$) e 36,1% do masculino ($n=13$). A média de idade foi 26,3 ($\pm 8,01$) anos para o grupo COVID-19 e de 25,8 ($\pm 8,28$) para o grupo controle.

Todos os indivíduos do grupo COVID-19 foram sintomáticos e avaliados após três meses da doença e os sintomas mais frequentes observados durante o curso da doença foram descritos na Tabela 1.

Os resultados dos exames audiológicos de todos os participantes, bem como as comparações realizadas serão descritas de acordo com cada procedimento.

Tabela 1. Sintomas, durante o curso da doença, relatados pelo Grupo COVID-19 (n = 41)

Sintomas	Frequência (%)
Febre	47,61
Perda do paladar	40,47
Falta de olfato	40,47
Tosse	38,09
Dor de cabeça	30,95
Coriza	28,57
Cansaço	23,8
Dor de garganta	19,04
Dor no corpo	16,66
Diarreia	11,9
Zumbido	11,9
Falta de ar	9,52
Perda de cabelo	7,14
Dor no peito	4,76
Náusea	2,38
Muita fome	2,38
Muito sono	2,38
Aumento do tamanho da língua	2,38
Fezes com sangue	2,38
Alteração na memória	2,38
Pressão forte no ouvido	2,38
Plenitude aurial	2,38
Perda de massa muscular	2,38
Dificuldade para respirar	2,38
Calafrio	2,38
Mal estar	2,38
Sinusite	2,38
Azia	2,38

Medidas de Imitação Acústica

Todos os participantes (n=77) apresentaram curva timpanométrica do tipo A em ambas as orelhas e a maioria apresentou presença dos reflexos acústicos, tanto ipsilateral como contralateral, em ambos os grupos.

Audiometria Tonal Liminar

Todos os indivíduos (n=77) apresentaram limiares auditivos de via aérea ≤ 25 dBNA para as frequências de 250 a 8000 Hz, em ambas as orelhas.

A comparação dos limiares auditivos de via aérea na ATL, na orelha direita, entre o grupo

COVID-19 e controle mostrou diferença estatisticamente significativa nas frequências de 1000 Hz ($p = 0,017$), 2000 Hz ($p = 0,027$) e 3000 Hz ($p = 0,013$), com limiares maiores para o grupo COVID-19, exceto na frequência de 8000 Hz, onde os limiares auditivos foram significativamente menores neste grupo ($p = 0,041$) (Tabela 2).

A comparação dos limiares de via aérea da ATL, na orelha esquerda, entre os dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa nas frequências de 250 a 8000 Hz (Tabela 2).

Emissões Otoacústicas Evocadas por

Tabela 2. Medidas descritivas e comparação dos limiares auditivos de via aérea em dBNA da ATL, de ambas as orelhas, para as frequências de 250 a 8000 Hz, entre os grupos COVID-19 (n=41) e controle (n=36)

Orelha	Frequência (Hz)	Grupos	Média (\pm DP)	Mediana (P25-P75)	Valor de p*	
Direita	250	COVID-19	3,66 (\pm 6,62)	5 (0 - 10)	0,388	
		Controle	5,69 (\pm 8,12)	5 (0 - 11,3)		
	500	COVID-19	5,85 (\pm 5,80)	5 (0 - 10)	0,235	
		Controle	4,58 (\pm 7,11)	5 (0 - 6,25)		
	1000	COVID-19	6,46 (\pm 6,25)	5 (5 - 10)	0,017**	
		Controle	3,06 (\pm 6,13)	5 (0 - 5)		
	2000	COVID-19	5,73 (\pm 6,48)	5 (0 - 10)	0,027**	
		Controle	2,36 (\pm 5,79)	0 (0 - 6,25)		
	3000	COVID-19	7,68 (\pm 6,90)	5 (5 - 10)	0,014**	
		Controle	3,61 (\pm 5,29)	5 (0 - 6,25)		
	4000	COVID-19	3,54 (\pm 8,53)	5 (0 - 10)	0,646	
		Controle	2,22 (\pm 5,79)	2,5 (-1,25 - 5)		
	6000	COVID-19	2,80 (\pm 7,42)	5 (-5 - 10)	0,573	
		Controle	3,89 (\pm 7,08)	0 (0 - 6,25)		
	8000	COVID-19	0,85 (\pm 7,41)	0 (-5 - 5)	0,022**	
		Controle	5,14 (\pm 7,88)	5 (0 - 10)		
	Esquerda	250	COVID-19	3,66 (\pm 6,80)	5 (0 - 5)	0,200
			Controle	5,83 (\pm 7,32)	5 (0 - 10)	
500		COVID-19	5,73 (\pm 7,21)	5 (0 - 10)	0,780	
		Controle	5,00 (\pm 6,55)	5 (0 - 10)		
1000		COVID-19	5,85 (\pm 7,15)	5 (0 - 10)	0,053	
		Controle	2,50 (\pm 6,60)	2,5 (-5 - 5)		
2000		COVID-19	5,85 (\pm 7,15)	5 (0 - 10)	0,147	
		Controle	3,89 (\pm 5,99)	5 (0 - 5)		
3000		COVID-19	8,05 (\pm 8,65)	5 (0 - 15)	0,108	
		Controle	4,31 (\pm 5,37)	5 (0 - 10)		
4000		COVID-19	5,12 (\pm 8,33)	5 (0 - 10)	0,170	
		Controle	2,50 (\pm 6,15)	2,5 (0 - 5)		
6000		COVID-19	3,05 (\pm 7,90)	5 (-5 - 5)	0,622	
		Controle	4,03 (\pm 6,53)	0 (0 - 6,25)		
8000		COVID-19	3,90 (\pm 9,19)	0 (0 - 5)	0,583	
		Controle	5,00 (\pm 8,54)	5 (0 - 10)		

Legenda: dBNA = decibel nível de audição, ATL= audiometria tonal liminar, Hz = Hertz; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75; *teste de *Mann-Whitney*; **significativo

Estímulo Transiente

Todos os indivíduos do grupo controle apresentaram presença de resposta em ambas as orelhas. Para os indivíduos do grupo COVID-19 dois indivíduos apresentaram ausência unilateral, um à direita e outro à esquerda.

Na comparação entre as amplitudes de respostas das EOET, o grupo COVID-19 apresentou menor resposta em relação ao grupo controle, com diferença estatisticamente significativa nas frequências de 1500 Hz ($p=0,046$) da orelha direita e não

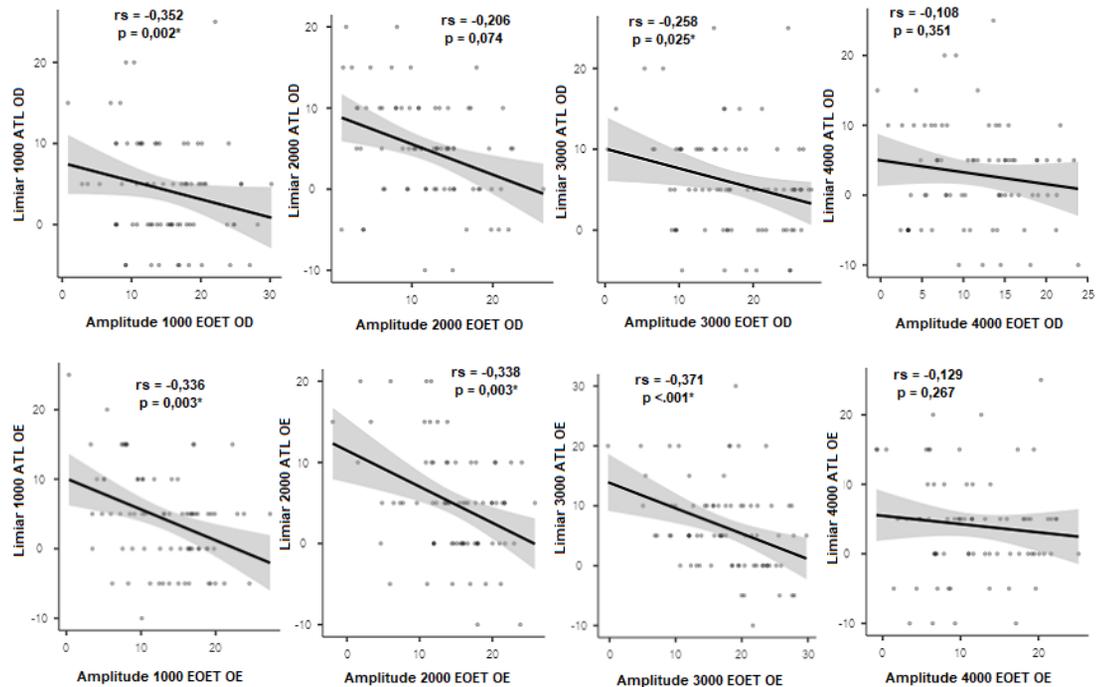
houve diferença de amplitude de resposta para a orelha esquerda (Tabela 3).

Ao verificar a relação dos achados entre os exames de EOET e ATL foi verificada uma correlação negativa e significativa nas frequências de 1000 e 3000 Hz à direita e nas frequências de 1000, 2000 e 3000 Hz à esquerda, mostrando que quanto menor a amplitude de resposta das EOET, maiores são os limiares auditivos de via aérea da ATL (correlação de *Spearman*) (Figura 1).

Tabela 3. Medidas descritivas e comparação da amplitude de resposta das EOET, de ambas as orelhas, para os grupos COVID-19 (n=41) e controle (n=36)

Orelha	Frequência (Hz)	Grupos	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)	Valor de p
Direita	1000	COVID-19	11,0 (±5,83)	10,8 (6,22-14,6)	0,129
		Controle	13,0 (±5,61)	13,2 (9,13-15,2)	
	1500	COVID-19	14,2 (±6,72)	15,2 (8,99-18,4)	0,046**
		Controle	16,9 (±5,60)	17,7 (13,5-20,7)	
	2000	COVID-19	14,1 (±6,51)	13,9 (9,05-18,5)	0,183
		Controle	16,3 (±5,68)	16,2 (12,2-19,1)	
	3000	COVID-19	16,5 (±6,85)	16,5 (12,9-20,9)	0,394
		Controle	18,3 (±6,74)	20,6 (11,7-24,6)	
	4000	COVID-19	11,5 (±5,85)	11,2 (6,85-15,5)	0,909
		Controle	11,5 (±6,19)	12,0 (6,04-15,2)	
Esquerda	1000	COVID-19	11,9 (±6,05)	10,7 (7,61-16,7)	0,059
		Controle	14,7 (±5,20)	15,0 (10,5-17,5)	
	1500	COVID-19	14,3 (±6,30)	13,5 (10,6-18,3)	0,190
		Controle	16,2 (±6,15)	16,5 (12,3-21,3)	
	2000	COVID-19	13,6 (±6,16)	13,9 (11,0-17,2)	0,058
		Controle	15,8 (±5,03)	16,2 (13,6-19,9)	
	3000	COVID-19	16,9 (±7,00)	18,3 (11,7-21,7)	0,496
		Controle	18,3 (±5,74)	17,3 (14,5-22,5)	
	4000	COVID-19	11,3 (±6,45)	11,1 (5,93-17,4)	0,685
		Controle	12,1 (±6,30)	11,0 (6,75-17,4)	

Legenda: EOET = Emissões Otoacústicas Evocadas por Estímulo Transiente, Hz = Hertz; DP = desvio padrão; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75; **significativo


Figura 1. Correlação entre os limiares auditivos da ATL e amplitude de resposta das EOET, nas frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz de ambas as orelhas (Correlação de Spearman)

Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico

Neste exame ao comparar os valores obtidos das latências absolutas das ondas I, III e V, bem como das latências dos intervalos interpicos I -

III, III - V e I - V foi verificado valores maiores de latências absolutas e interpicos para o grupo COVID-19, sendo esta diferença estatisticamente significativa apenas para a latência absoluta da onda I ($p=0,016$) da orelha esquerda (Tabela 4).

Tabela 4. Medidas descritivas e comparação das latências absolutas e de interpicos de resposta do PEATE, de ambas as orelhas, para os grupos COVID-19 ($n=41$) e controle ($n=36$).

Orelha	Ondas e interpicos	Grupos	Média (\pm DP)	Mediana (P25-P75)	Valor de p
Direita	Onda I	COVID-19	1,69 (\pm 0,13)	1,68 (1,60-1,80)	0,102
		Controle	1,64 (\pm 0,12)	1,64 (1,55-1,73)	
	Onda III	COVID-19	3,82 (\pm 0,16)	3,80 (3,73-3,90)	0,405
		Controle	3,78 (\pm 0,15)	3,79 (3,67-3,90)	
	Onda V	COVID-19	5,73 (\pm 0,21)	5,70 (5,60-5,93)	0,285
		Controle	5,68 (\pm 0,18)	5,68 (5,58-5,84)	
	Interpico I - III	COVID-19	2,12 (\pm 0,17)	2,15 (2,05-2,22)	0,980
		Controle	2,14 (\pm 0,13)	2,13 (2,04-2,23)	
	Interpico III - V	COVID-19	1,91 (\pm 0,14)	1,90 (1,82-2,00)	0,898
		Controle	1,90 (\pm 0,13)	1,92 (1,81-1,99)	
	Interpico I - V	COVID-19	4,04 (\pm 0,20)	4,00 (3,88-4,15)	0,822
		Controle	3,98 (\pm 0,43)	4,05 (3,93-4,13)	
Esquerda	Onda I	COVID-19	1,67 (\pm 0,13)	1,65 (1,60-1,73)	0,032**
		Controle	1,60 (\pm 0,10)	1,59 (1,53-1,68)	
	Onda III	COVID-19	3,84 (\pm 0,21)	3,80 (3,73-3,90)	0,376
		Controle	3,78 (\pm 0,16)	3,79 (3,65-3,91)	
	Onda V	COVID-19	5,72 (\pm 0,21)	5,68 (5,60-5,83)	0,306
		Controle	5,65 (\pm 0,19)	5,67 (5,54-5,76)	
	Interpico I - III	COVID-19	2,17 (\pm 0,17)	2,15 (2,08-2,25)	0,846
		Controle	2,17 (\pm 0,15)	2,17 (2,10-2,26)	
	Interpico III - V	COVID-19	1,89 (\pm 0,15)	1,90 (1,80-1,98)	0,533
		Controle	1,87 (\pm 0,14)	1,84 (1,77-1,95)	
	Interpico I - V	COVID-19	4,06 (\pm 0,20)	4,00 (3,93-4,15)	0,862
		Controle	4,04 (\pm 0,16)	4,04 (3,95-4,18)	

Legenda: PEATE = potencial evocado auditivo de tronco encefálico, DP = desvio padrão, P25 = percentil 25; P75 = percentil 75; **significativo

Discussão

Os achados deste estudo demonstram que houve impacto da COVID-19 na via auditiva até o tronco encefálico, de forma distinta, de acordo com os diferentes exames realizados, cujos resultados serão discutidos separadamente.

Os primeiros estudos sobre uma possível relação entre a contaminação pela SARS-CoV-2 e a consequente alteração auditiva, ocorreram em 2020^{16,17}.

Foram relatados um caso de perda auditiva condutiva unilateral do lado direito após a infecção

por SARS-CoV-2 e outros dois casos, um com alteração sensorioneural e outro com envolvimento do tronco encefálico^{16,17}. Esses achados reforçam a necessidade de investigar se essas alterações podem ser realmente atribuídas à infecção pelo vírus em questão^{16,17}.

Em relação à presença de sintomas clínicos, a prevalência de traços de contaminação que mais aparecem descritos na literatura foram: cansaço, tosse, falta de ar, perda do olfato e paladar e dor de cabeça¹⁸. No presente estudo, os sintomas mais relatados foram: febre, perda do olfato e paladar, tosse, dor de cabeça e cansaço. Como os sintomas se correlacionam entre os estudos, evidencia-se que

estas manifestações são características e recorrentes em relação à contaminação pelo vírus.

Com base nos dados disponíveis, pode-se afirmar que a região onde a coleta foi realizada apresentou uma das menores taxas de letalidade por COVID-19 no país, com 70,5 e 79,4 mortes por 100 mil habitantes¹⁹. Além disso, os sintomas mais frequentemente encontrados foram aqueles associados ao sistema respiratório, seguidos por sintomas gastrointestinais²⁰.

Um recente estudo de revisão detectou diversas alterações no sistema sensorial na síndrome pós COVID-19, dentre elas destacam-se alterações auditivas persistentes e presença de zumbido³. No entanto, em contraste a este estudo, não se evidenciou nenhum indivíduo com diminuição na capacidade auditiva, já os sintomas como zumbido foram referidos em uma proporção de 11,9% e a plenitude aurál foi relatada em 2,38% da amostra.

Em relação à investigação da acuidade auditiva, os achados da ATL mostraram que os limiares auditivos de via aérea foram aumentados no grupo COVID-19 de forma significativa para as frequências de 1000, 2000 e 3000 Hz da orelha direita em relação aos limiares auditivos do grupo controle, mesmo que os valores estivessem dentro da normalidade, já para as frequências de 8000 Hz o limiar auditivo foi menor para o grupo infectado.

Outro pesquisador reforçou esses achados, como Mustafa²¹ que também não encontrou perda auditiva em sua casuística, porém observou diferenças estatisticamente significativas nos limiares auditivos de via aérea da ATL, nas frequências de 4000, 6000 e 8000 Hz, em 20 adultos assintomáticos para a COVID-19 sem queixas de alteração auditiva.

Pouco se sabe sobre a fisiopatologia do aumento dos limiares auditivos nos indivíduos infectados. No entanto, existem muitas maneiras pelas quais o vírus pode afetar o sistema auditivo^{4,5}. É demonstrado que o vírus pode causar inflamação e afetar muitos órgãos, ligando sua proteína spike (S) ao receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE2) presente em vários tecidos, incluindo a cóclea, nervo coclear e sistema nervoso central^{4,5}. Além disso, o vírus que causa a COVID-19 desoxigena os eritrócitos, podendo levar a danos auditivos permanentes por falta de oxigenação^{3,4}. Outra hipótese importante é a disfunção endotelial e os microtrombos ocasionados pela infecção por COVID-19, que provavelmente diminuem a

capacidade de ouvir, causando a diminuição do suprimento de sangue e contribuindo para o surgimento de uma perda auditiva²².

Ainda se relata que o dano à audição resultante da contaminação pelo vírus SARS-CoV-2 pode estar relacionado à lesão nas estruturas auditivas por resposta imune ao vírus, atingindo tais estruturas através de vasos sanguíneos, nervos e até mesmo meninges^{23,24}.

Desta forma, essas alterações podem diminuir a motilidade das células ciliadas da cóclea ou até mesmo apoptose celular, impactando o desempenho no exame de EOET e consequentemente uma menor amplitude de resposta pode estar associada a maiores latências das ondas do PEATE, indicando uma pior função coclear e uma menor eficiência da transmissão nervosa²⁵.

Assim, em situações mais críticas da infecção outros achados foram observados como limiares auditivos de via aérea significativamente aumentados em um grupo de 74 indivíduos, com média de idade de 60 anos, que tiveram sintomas moderados de COVID-19 e sem história prévia de alteração auditiva, quando comparados ao grupo controle²⁶.

Entretanto, apesar da alteração auditiva não ter sido identificada clinicamente através da ATL, os achados do presente estudo indicam a necessidade do monitoramento auditivo dos indivíduos acometidos por COVID-19, a fim de se identificar de maneira precoce uma possível alteração auditiva a longo prazo, pois existem relatos na literatura que essa infecção pode provocar perda auditiva subclínica^{27,28}.

Em relação à integridade da funcionalidade das células ciliadas externas, ao realizar a comparação das amplitudes de resposta das EOET entre os grupos, observou-se uma menor amplitude de resposta na frequência de 1500 Hz apenas na orelha direita no grupo com COVID-19. Outros estudos também identificaram desempenhos reduzidos no exame de EOET, em um grupo de 20 indivíduos adultos assintomáticos para a doença²² e um outro em 30 adultos²⁹.

Entretanto, Yildiz³⁰ não identificou diferenças no desempenho no exame de EOET nos indivíduos que tiveram COVID-19 em relação ao grupo controle até três meses após o contágio da doença.

Existe a hipótese de entrada do vírus nas células ciliadas da cóclea, o que poderia explicar a diferença de desempenho nas emissões otoacústicas²⁴. A investigação da audição por ressonância

magnética de dez indivíduos com perda auditiva sensorioneural, após a realização da ATL, evidenciou que, além de danos na orelha interna, havia presença de hemorragia intralabiríntica e inflamação coclear bilateralmente³¹.

A análise de correlação entre os achados da EOET e ATL mostrou que quanto menor a amplitude de resposta das EOET maiores foram os limiares auditivos na ATL, a força da correlação foi fraca na frequências de 1000 e moderada em 3000 Hz na orelha direita e foi moderada nas frequências de 1000, 2000 e 3000 Hz da orelha esquerda nos indivíduos do grupo COVID-19, o que ressalta a importância da realização das EOET nesses indivíduos para se detectar possíveis alterações no mecanismo das células ciliadas externas antes de se verificar deterioração dos limiares auditivos.

De maneira semelhante, um outro estudo encontrou diminuição significativa na amplitude das EOET nas frequências de 1500, 2000 e 4000 Hz e aumento significativo dos limiares auditivos entre as frequências de 4000 a 14000 Hz, em um grupo de 30 indivíduos entre 18 e 45 anos (infectados pelo COVID-19) quando comparados a um grupo de 30 indivíduos com idade entre 18 e 30 anos para o grupo controle²⁹.

Dessa forma, pesquisas afirmam que COVID-19 aumenta os processos inflamatórios na cóclea que também pode danificar as células ciliadas, principalmente aquelas localizadas na porção basal da cóclea^{8,21}.

As infecções virais também podem acometer estruturas do tronco encefálico como no caso da COVID-19, pois o mesmo pode causar alterações histológicas no tronco cerebral repercutindo em inflamação, acometendo, conseqüentemente, sua vascularização e levando à sua neurodegeneração^{23,32}.

Na avaliação do PEATE, foram encontrados valores maiores de latências absolutas e interpicos para o grupo COVID-19, porém esta diferença somente se apresentou estatisticamente significativa na latência absoluta da onda I à esquerda. Entretanto, em outro estudo, verificaram diferença significativa nas latências absolutas I, III e V entre um grupo de 30 indivíduos adultos jovens (infectados pelo vírus SARS-CoV-2) e 30 indivíduos do grupo controle²⁹.

Apesar dos achados da discreta alteração encontrada no PEATE, uma possível justificativa pode ser atribuída ao fato de que a população estudada

não apresentou grandes comprometimentos relacionados à doença. Dessa forma, resultados diferentes podem ser encontrados ao se avaliar indivíduos que necessitam de intervenções mais invasivas²⁸.

Por fim, investigações futuras, por meio de estudos com delineamentos longitudinais, são necessárias em relação à queda do desempenho da funcionalidade das células ciliadas externas e atraso no tempo de surgimento da resposta eletrofisiológica do nervo vestibulococlear.

Conclusão

A avaliação da audição em indivíduos adultos sintomáticos para COVID-19 revelou impacto significativo das doenças nas estruturas auditivas. Observou-se piores limiares auditivos na ATL, nas frequências de 1000, 2000 e 3000 Hz para a orelha direita e diminuição da amplitude de resposta nas EOET para a banda de frequência de 1500 Hz, para a orelha direita. Além disso, quanto menores as amplitudes de resposta das EOET, maiores foram os limiares auditivos para as frequências de 1000 e 3000 Hz da orelha direita e para 1000, 2000 e 3000 da orelha esquerda. E ainda, destacou-se o aumento da latência absoluta da onda I, do PEATE, na orelha esquerda.

As comparações de resultados da avaliação audiológica com indivíduos não infectados pelo vírus SARS-CoV-2 permitiram verificar que o sistema auditivo sofreu impactos dessa doença, demonstrando que a COVID-19 pode influenciar no desempenho das estruturas auditivas, principalmente no funcionamento das células ciliadas externas da cóclea. No entanto, o acompanhamento e realização de estudos com casuísticas maiores e probabilísticas permitirão corroborar os achados encontrados neste estudo.

Ressaltamos algumas limitações do estudo, como a impossibilidade de realizar avaliações durante o período da doença devido a contagiosidade. As avaliações foram realizadas após três meses do resultado positivo do teste de reação em cadeia da polimerase. Além disso, os sintomas dos pacientes relacionados ao sistema auditivo foram registrados de forma autorreferida, o que pode estar associado a viés de memória, que pode ter influenciado nas informações obtidas no grupo COVID-19.

Referências

1. Vieira ABC, Mancini P, Gonçalves DU. Doenças infecciosas e perda auditiva. *Rev Med Minas Gerais*. 2010; 20(1): 102-6.
2. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends. Hair*. 2014; 29(18): 1-17. doi: 10.1177/2331216514541361.
3. Ribeiro BA, Carvalho EF. Síndrome pós-COVID-19: principais alterações no sistema sensorial. *RESMA-UFMS*. 2022; 14(2): 28-39.
4. Harenberg J, Jonas JB, Trecca EM. A liaison between sudden sensorineural hearing loss and SARS-CoV-2 infection. *Thromb Haemost*. 2020; 120(9): 1237-9. doi: 10.1055/s-0040-1714370.
5. Kökoğlu K, Tektaş N, Baktir-Okcesiz FE, Şahin Mİ. Mild and moderate COVID-19 disease does not affect hearing function permanently: a cross-sectional study involving young and middle-aged healthcare givers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278(9): 3299-305. doi: 10.1007/s00405-021-06883-6.
6. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing Loss, tinnitus, and dizziness in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2022; 49(2): 184-95. doi: 10.1017/cjn.2021.63.
7. Ribeiro GE, Silva DP. Audiological implications of COVID-19: an integrative literature review. *Rev. Cefac*. 2021; 23:1-7. doi.org/10.1590/1982-0216/20212319620.
8. Frazier KM, Hooper JE, Mostafa HH, Stewart CM. SARS-CoV-2 virus isolated from the mastoid and middle ear: implications for COVID-19 precautions during ear surgery. *JAMA.OtolaryngolNeckSurg*.2020;146(10):964-9.doi:10.1001/jamaoto.2020.1922.
9. Baig AM. Pathways and pathogenesis of hearing deficits, tinnitus, and vertigo in COVID-19. *ACSChemNeurosci*.2021; 12(23): 4368-4370.doi:10.1021/acschemneuro.1c00706.
10. Lopes AC. Audiometria tonal liminar. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACM, Frota S. *Tratado de audiologia*. 3 ed. Santos; 2012. p. 63-80.
11. Lloyd LL, Kaplan H. *Audiometric interpretation: a manual of basic audiometry*. Baltimore: University Park Press; 1978.
12. Conselho Federal de Fonoaudiologia. *Guia de Orientação na Avaliação Audiológica*. Brasília: Conselho Federal de Fonoaudiologia; 2020.
13. Souza LC, Piza MR, Alvarenga KF, Cóser PL. *Eletrofisiologia da Audição e Emissões Otoacústicas*. 3ª Ed. Ribeirão Preto: Booktoy; 2016.
14. Lima JP, Alvarenga KF, Foelkel TP, Monteiro CZ, Agostinho RS. Os efeitos da polaridade nos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(5):725-30. doi.org/10.1590/S0034-72992008000500014.
15. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.) [S.L.]. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. 1988. doi.org/10.4324/9780203771587.
16. Fidan V. New type of coronavirus induced acute otitis media in adult. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41(3):102487. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102487.
17. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41(3): 102473. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102473.
18. Oliveira RC, Amaral LM, Silva AB, Brandão AS, Teixeira FT, Maia LC et al. Long-covid: brief systematic review. *Braz J Health Rev*. 2022; 5(2): 5714-29. doi: 10.34119/bjhrv5n2-150.
19. Ramos MR. Análise do perfil epidemiológico dos óbitos por COVID-19 em Santa Catarina durante a pandemia de coronavírus até a 33ª semana epidemiológica do ano de 2020 [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2020.
20. Silva GA, Jardim BC, Lotufo PA. Mortalidade por COVID-19 padronizada por idade nas capitais das diferentes regiões do Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2021; 37(6): e00039221. doi:10.1590/0102-311X00039221.
21. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41(3): 102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483.
22. Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2: what do we know. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(2_suppl):152-4. doi: 10.1177/0145561320946902.
23. Elibol E. Otolaryngological symptoms in COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278(4):1233-6. doi: 10.1007/s00405-020-06319-7.
24. Chirakkal P, Al Hail AN, Zada N, Vijayakumar DS. COVID-19 and tinnitus. *Ear Nose Throat J*. 2021;100:160-2. doi: 10.1177/0145561320974849.
25. Ribeiro GE, Silva DPC, Montovani JC. Transient evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem response in infants with perinatal asphyxia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 89: 136-9. doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.08.009.
26. Dusan M, Milan S, Nikola D. COVID-19 caused hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279(5):2363-72. doi: 10.1007/s00405-021-06951-x.
27. Uranaka T, Kashio A, Ueha R, Sato T, Bing H, Ying G et al. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue, and the implications for SARS-CoV-2 Infection. *Laryngoscope*. 2021;131(6): E2013-7. doi: 10.1002/lary.29324.
28. Gedik Ö, Hüsam H, Başöz M, Tas N, Aksoy F. The effect of coronavirus disease 2019 on the hearing system. *J Laryngol Otol*. 2021;135: 810-14. doi: 10.1017/S0022215121001961.
29. Oztürk B, Kavruk H, Aykul A. Audiological findings in individuals diagnosed with COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 2022; 43(3): 103428. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103428.
30. Yıldız E. Comparison of pure tone audiometry thresholds and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) of patients with and without Covid-19 pneumonia. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(2):103377. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103377.
31. Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, Bianchini C, Skarzyńska MB, Pelucchi S et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021; 35: 20587384211027373. doi: 10.1177/20587384211027373.
32. Chern A, Famuyide AO, Moonis G, Lalwani AK. Bilateral sudden sensorineural hearing loss and intralabyrinthine hemorrhage in a patient with COVID-19. *Otol Neurotol*. 2021; 42(1): 10-14. doi: 10.1097/MAO.0000000000002860.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.