

NATACHA THALITA SANTOS AMORIM

Presença de hipoacusia em adultos obesos: uma revisão sistemática

BRASÍLIA, 2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NATACHA THALITA SANTOS AMORIM

Presença de hipoacusia em adultos obesos: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre ou Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Angélica Amorim Amato

Brasília, 2018

NATACHA THALITA SANTOS AMORIM

Presença de hipoacusia em adultos obesos: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre ou Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 07 de agosto de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Angélica Amorim Amato - Presidente

Universidade de Brasília

Prof.^a Eliete Neves da Silva Guerra

Universidade de Brasília

Prof. Augusto Cezar Florêncio Costa

Universidade de Brasília

Dr.^a Carolina Lourenço de Lima - Suplente

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTO

Meus singelos e honestos agradecimentos a todos que de alguma forma me motivaram, apoiaram ou suportaram durante o percurso dessa jornada que concluo agora. Nem sempre é fácil citar nominalmente todos os que participaram da caminhada. Saiba que se você está lendo essas palavras agradeço a confiança depositada.

Agradeço a Deus, pelo dom da vida e pela curiosidade. Obrigada por me sustentar nos momentos em que necessitei de fé e responder prontamente, através de várias pessoas, com uma palavra acolhedora nos momentos mais críticos.

Agradeço minha mãe, minha irmã e minha sogra por constantemente acreditarem que dia após dia tenho aperfeiçoado a melhor versão de mim mesma, me injetando a confiança que as vezes me faltava.

A minha família: a que tenho por consanguinidade, a que me foi dada pela união com o Rodrigo, meu noivo, e a que escolhi em poucos mas muito amados amigos. Sem eles, nenhuma de minhas conquistas jamais teria sido possível. Sou grata por compreenderem a ausência, os momentos de ansiedade, desatenção ou desânimo.

Agradeço especialmente ao meu noivo amado, que me completa e me impulsiona a voar sempre mais alto. Sem você, meu pouso seguro, seria difícil transpor as nuvens e admirar o sol.

Ao prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves por sempre se prontificar a criar oportunidades para me apaixonar pelo mundo científico e me alegrar dele.

As minhas colegas, Debora e Carolina, obrigada por juntarem-se a mim nesse trabalho e responderem prontamente as demandas que nos eram apresentadas. Obrigado especial a Carol por me atender tarde da noite, por entender meus momentos de desespero e me ajudar com sua experiência.

A minha querida prof^a. Dr^a. Angélica Amorim Amato que me abriu as portas do mundo científico. Palavras não conseguirão expressar minha admiração pela sua pessoa e profissional. Sempre gentil e atenciosa, obrigada por ser minha guia pelo conhecimento desde o início da minha jornada pela medicina e as ciências da saúde. Obrigada por viabilizar e acreditar em tantos dos meus sonhos. Cada palavra, aula, discussão de artigo, disposição para prontamente me atender, me ensinam o modelo de profissional e pesquisador que almejo ser.

RESUMO

Introdução: A perda auditiva é determinada pela incapacidade de audição em limiares normais, de 25dB, e representa grande diminuição da qualidade de vida. De acordo com a OMS, 5,3% da população mundial sofre de hipoacusia. Vários são os fatores que levam à hipoacusia, como agentes ototóxicos, traumatismos, idade, dieta, alterações hormonais e distúrbios metabólicos. Este último tem sido tópico cada vez mais explorado por pesquisadores. Uma das alterações metabólicas que tem ganhado atenção entre aquelas associadas à perda auditiva é a obesidade, cuja prevalência é crescente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil. **Objetivo:** O presente estudo teve por finalidade revisar sistematicamente os estudos observacionais que investigaram a ocorrência de perda auditiva em adultos obesos. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática da literatura com base no guia para relato de itens de revisão sistemática e metanálises (PRISMA) e conduzida busca nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scopus, LILACS e Web of Science; além do portal de revistas Scielo. Foram incluídos somente estudos que determinaram a presença de hipoacusia com a utilização de audiometria. Para avaliação do risco de viés dos estudos, foi utilizada a escala de Mastari, *do Joanna Briggs Institute*. **Resultados:** Do total de 5298 publicações inicialmente identificadas, foram incluídos 19 estudos, sendo deles 4 coortes longitudinais. A maioria deles (15) mostrou uma ocorrência maior de perda auditiva em indivíduos obesos. A maioria, também, apresentou baixo risco de viés. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos com relação aos limiares auditivos utilizados para determinação da hipoacusia e com relação à análise dos resultados inviabilizou a realização de metanálise. **Conclusão:** A maioria dos estudos observacionais em adultos sugeriu que há piores limiares auditivos (hipoacusia) em indivíduos adultos obesos. Apesar de pouco numerosos, os estudos de coortes longitudinais sugerem haver uma relação de causalidade.

Palavras-chave: obesidade; perda auditiva; hipoacusia.

ABSTRACT

Introduction: Hearing loss is determined by hearing impairment at normal thresholds of 25dB, and represents a significant decrease in quality of life. According to WHO, 5.3% of the world population have hearing loss. Several are the factors that lead to hearing loss, such as ototoxic agents, trauma, age, diet, hormonal changes and metabolic disorders. The latter has been a topic increasingly explored by researchers. One of the metabolic alterations that has gained attention among those associated with hearing loss is obesity, whose prevalence is increasing in developed and developing countries, such as Brazil. **Objective:** This study aimed to systematically review the observational studies that investigated the association between obesity and the occurrence of hearing loss in adults. **Methods:** We conducted a systematic review of the literature based on the guide for reporting systematic review items and meta-analyzes (PRISMA) and conducted a search in the following databases: Pubmed, Scopus, LILACS, Scielo and Web of Science. We included only studies that determined the presence of hearing loss with the use of audiometry. To evaluate the methodological risk of bias, the *Joanna Briggs Institute* scale was used. **Results:** Of the total of 5298 publications initially identified, 19 studies were included, of which 4 were cohort. Most of them (15) showed a positive and significant association between obesity and the occurrence of hearing loss. Most, too, presented low risk of bias. However, the heterogeneity of the studies regarding the auditory thresholds used to determine the hearing loss and in relation to the analysis of the results made it impossible to perform a meta-analysis. **Conclusion:** Most observational studies in adults have suggested that the presence of obesity is associated with the presence of hearing loss. Although few in number, the cohort studies that indicated this association may be causal.

Key words: obesity; hearing loss; hearing impairment

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do espectro auditivo.

Figura 2. Anatomia da orelha com suas divisões.

Figura 3. Representação esquemática da cóclea.

Figura 4. Fluxograma das etapas da revisão sistemática.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão baseados na estratégia PECOS.

Tabela 2. Resumo das características dos artigos.

Tabela 3. Extração de dados dos estudos de coorte.

Tabela 4. Extração de dados dos estudos transversais.

Tabela 5. Extração de dados dos estudos caso-controle.

Tabela 6. Risco de viés.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da perda auditiva de acordo com sua gravidade.

Quadro 2. Classificação da perda auditiva de acordo com o tipo de perda.

Quadro 3. Classificação do estado nutricional, de acordo com o índice de massa corporal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC - Center for Diseases Control and prevention

DCV - doenças ateroscleróticas cardiovasculares

dB - Decíbeis

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

ER γ - Receptor de estrogênio- gamma

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IDF - Federação Internacional de Diabetes

IL-6 - Interleucina-6

kHz - Kiloherztz

MOOSE - Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology

NF- κ B - fator nuclear kappa B (NF- κ B)

NPS - Nível de pressão sonora

OMS - Organização Mundial de Saúde

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

PTA - Média entre frequências tonais puras

SM - Síndrome metabólica

TAB - Tecido adiposo branco

TAM - Tecido adiposo marrom

TNF - α - fator de necrose tumoral alfa

VIGITEL - Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1 Revisão de literatura	13
1.1 A audição	13
1.2 Fisiologia da audição	15
1.3 Perda auditiva	17
1.4 Associação de perda auditiva com doenças crônicas	20
1.5 Obesidade	21
1.6 Obesidade e perda auditiva	24
2 Objetivos	25
2.1 Objetivo geral	25
2.2 Objetivos específicos	25
3 Material e Métodos	26
3.1 Protocolo e registro	26
3.2 Critérios de elegibilidade	26
3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão	27
3.3 Fonte de informações e estratégias de busca	28
3.4 Seleção dos estudos	31
3.5 Extração de dados	31
3.6 Avaliação do risco de viés	32
3.7 Síntese dos resultados	32
4 Resultados	33
5 Discussão	47
6 Considerações finais	52
7 Conclusão	53
8 Referências	54
9 Anexos	62
10 Apêndices	65

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A AUDIÇÃO

A audição compõe parte do sistema sensitivo dos seres humanos, pelo qual somos capazes de perceber o ambiente ao nosso redor e interagir com ele pelo processo de comunicação. A perda da audição, portanto, compromete múltiplas funções sociais, profissionais e pessoais.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma pessoa que não é capaz de ouvir tão bem quanto alguém com limiar auditivo normal é dito ter perda auditiva (1). Pode afetar um ouvido ou ambos os ouvidos e leva a dificuldade em ouvir conversas de fala ou sons altos(1). A perda auditiva é definida objetivamente a partir de critério bem estabelecido, baseado no desempenho em uma avaliação específica, a audiometria (1). A perda auditiva é determinada pela incapacidade de audição de sons em intensidades menores que 25dB de nível de pressão sonora (NPS).

O conceito de deficiência auditiva é mais amplo, subjetivo e complexo que o da perda, uma vez que leva em consideração uma série de critérios não exclusivamente físicos e biológicos para a sua definição (2). Relaciona-se com prejuízo social que aquele indivíduo em particular apresenta por apresentar a perda mensurável da função auditiva. Por exemplo, um afinador de instrumentos musicais e um trabalhador de construção civil podem ter a mesma perda auditiva, mas apenas um deles possuir uma deficiência.

Mais de 5% da população mundial - 360 milhões de pessoas - têm perda de audição incapacitante, também chamada de surdez. Destes, 328 milhões são adultos e 32 milhões, crianças. A maioria das pessoas com surdez vive em países de baixa e média renda (1).

No Brasil, dados apresentados na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) estimam que 6,2% dos 200,6 milhões de pessoas residentes em domicílios particulares permanentes possuíam algum tipo de deficiência (intelectual, física, auditiva ou visual) (3). A deficiência auditiva, considerada como (i) surdez nos dois ouvidos, (ii) surdez em um ouvido e audição reduzida no outro, (iii) ou ainda audição reduzida de ambos os ouvidos, estava presente em 2,206 milhões de pessoas (3). Na população total, 0,9% adquiriu a deficiência auditiva por doença ou acidente e 0,2% a possuía desde o nascimento. Aproximadamente 20% da população com deficiência auditiva

apresentou grau intenso ou muito intenso de limitações ou não conseguia realizar as atividades habituais. No Brasil, 8,4% da população com deficiência auditiva frequentava algum serviço de reabilitação (3).

Considerando a magnitude social da Deficiência Auditiva na população brasileira e entendendo a necessidade de intervenções que melhorem a qualidade de vida e acesso à saúde por parte destes usuários, o Ministério da Saúde criou. Por meio da PORTARIA Nº 2.073, DE 28 DE SETEMBRO DE 2004, a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva. Essa portaria garante a implementação de linhas de cuidados específicas em todos os níveis de atenção a saúde (atenção básica, média e alta complexidades) (4).

Os dados demonstram a grande prevalência de perda auditiva e seus impactos no contexto brasileiro, sendo necessário compreender as doenças que se relacionam a esses resultados.

O espectro auditivo humano (Figura 1) é normalmente considerado entre as frequências de 20 Hz e 20 kHz, porém é bem mais sensível para sons entre 1 kHz e 4kHz. (5) De acordo com o CDC (*Center for Diseases Control and prevention*) americano, os sons mais importantes da vida diária encontram-se entre 250 e 6000 Hz. A fala inclui uma mistura de sons de alta e baixa frequências. Por exemplo, vogais possuem frequências mais baixas entre 250 e 1000 Hz, enquanto consoantes podem ter frequências altas entre 1500 e 6000 Hz e são mais difíceis de ouvir (6).

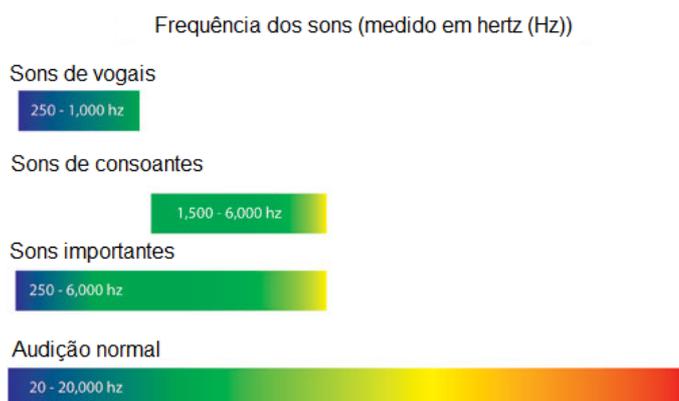


Figura 1. Ilustração do espectro auditivo (Traduzido de: Center for Diseases Control and prevention) (6)

1.2 FISILOGIA DA AUDIÇÃO

O órgão responsável pela audição é a orelha, a qual se localiza na intimidade do osso temporal e se divide em ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno (Figura 2). Dessas partes, a mais importante é a orelha interna, pois em sua parte anterior denominada cóclea, encontra-se o órgão de Corti, estrutura essencial à audição (7).

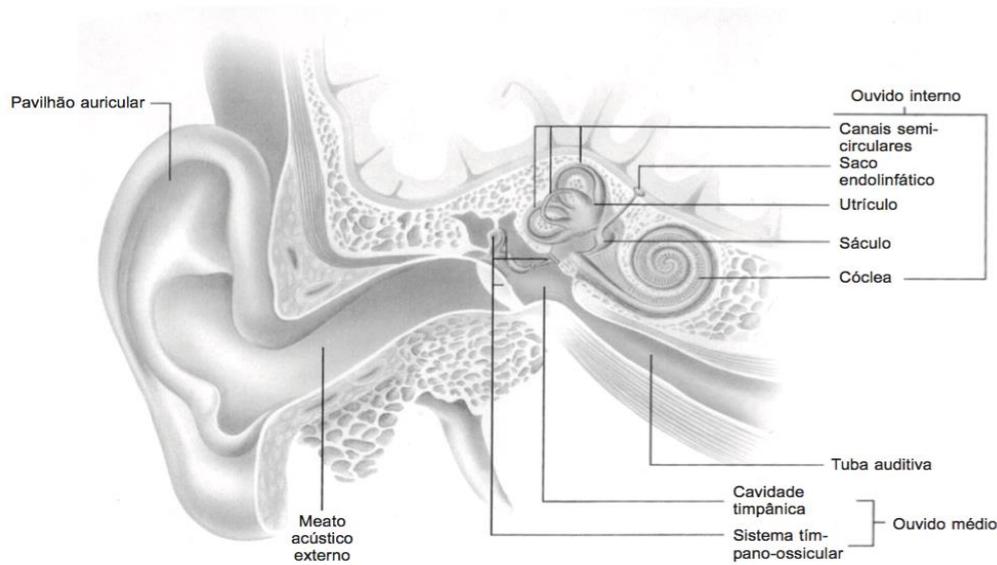


Figura 2. Anatomia da orelha com suas divisões. (7)

O ouvido externo é composto pelo pavilhão e pelo conduto auditivo externos; sua função é de captar as ondas sonoras e dirigi-las para o meato externo, que termina na membrana timpânica (7).

O ouvido médio ou caixa timpânica, por sua vez, é um espaço preenchido por ar dentro da porção petrosa do osso temporal limitada externamente pela membrana timpânica e internamente pelo promontório. Nela encontram-se três elementos importantes para a transmissão sonora: a trompa de Eustáquio, os músculos timpânicos e a cadeia tímpano-ossicular. A trompa é a estrutura que regula a entrada de ar dentro do arcabouço ósseo que contém o ouvido médio, igualando continuamente a pressão dos dois lados da membrana timpânica. Sendo assim, quando a tuba permanece fechada devido a alterações bruscas de pressão ou infecções sente-se uma pressão no ouvido, dor e perda de audição e, eventualmente, até ruptura da membrana (7).

Os músculos timpânicos, por sua vez, são responsáveis por proteger o ouvido interno e o órgão de Corti contra lesões. Quando o ouvido recebe sons de grande intensidade, esses músculos se contraem, aumentando a resistência à transmissão sonora de sons graves, havendo uma queda de aproximadamente 30 dB de intensidade devido à maior rigidez da cadeia ossicular (7).

O sistema tímpano-ossicular é um transformador de energia formado pela membrana timpânica, pelo martelo, pela bigorna e pelo estribo. É através dele que o fluxo de energia sonora que se propaga pelo ar consegue manter-se nos líquidos do ouvido interno sem que haja perda ou alterações nas suas características físicas. Se o ouvido médio não existisse, haveria uma perda de 99% dessa energia devido à diferença de densidade dos meios existentes entre o ar e o líquido (7).

O ouvido interno – a Cóclea ou caracol - constitui o labirinto anterior, que faz parte do ouvido interno (Figura 3). Suas paredes são ósseas, limitando três tubos enrolados em espiral em torno de um osso chamado columela ou modíolo, ao redor do qual dão duas voltas e meia (7).

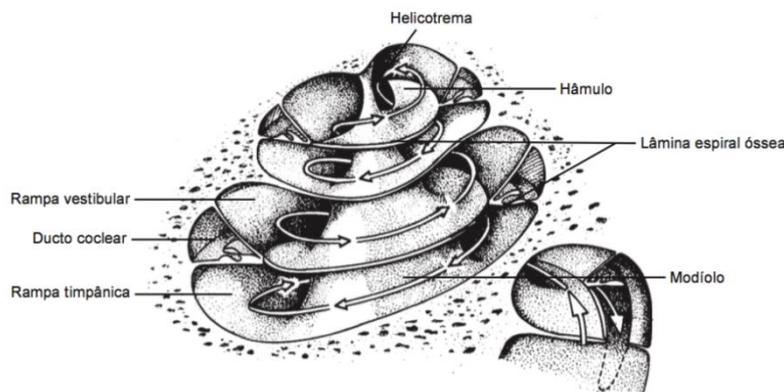


Figura 3. Representação esquemática da cóclea. As setas ascendentes indicam a rampa vestibular e as descendentes, a rampa timpânica. (7)

Para melhor entender a anatomia e fisiologia coclear, deve-se imaginar a cóclea desenrolada. Sua base mais alargada apresenta as duas janelas, oval e redonda. Os três tubos cocleares têm disposição paralela e são, de cima para baixo: a rampa vestibular, que se limita com o ouvido médio pela janela oval, a rampa média ou canal coclear, que contém o órgão de Corti, a rampa timpânica que se limita com o ouvido médio pela janela redonda (7).

As duas rampas, vestibular e timpânica, comunicam-se pelo helicotrema no ápice da cóclea e contêm perilinfa, que apresenta composição química semelhante à do líquido extracelular (maior concentração de íons sódio). O canal coclear apresenta endolinfa com composição semelhante à do líquido intracelular (maior concentração de íons potássio) (7).

O órgão de Corti é a estrutura receptora auditiva, formada basicamente por células de sustentação e células receptoras secundárias ciliadas (estereocílios). Nos pólos inferiores das células ciliadas, encontram-se sinapses com neurônios que apresentam seus corpos celulares nos gânglios espirais de Corti, localizados na cóclea. Os axônios desses neurônios constituem o nervo coclear. O fornecimento de energia para a cóclea e a manutenção da composição dos líquidos cocleares são realizados pela estria vascular, região onde se concentram vasos sanguíneos (7).

1.3 PERDA AUDITIVA

A perda auditiva pode ocorrer devido a múltiplos fatores, podendo ser classificada tanto pela causa quanto por suas características, como o grau, o tipo e a configuração da perda.

Em relação ao grau de perda auditiva, em adultos existem várias classificações possíveis, sendo que as mais comuns levam em consideração a média dos limiares tonais obtidos para as frequências de 500, 1000 e 2000 Hz. A mais comumente usada, no Brasil, de acordo com Conselho Federal de Fonoaudiologia (8) é a classificação de Lloyd e Kaplan (9), descrita no Quadro 1.

A maioria das classificações de grau de perda auditiva utiliza a média de tons puros, nas frequências de maior energia (500, 1000 e 2000 Hz) mas, quando a perda acomete as frequências altas, essa classificação torna-se limitada e inexpressiva, pois não reflete o prejuízo no desempenho comunicativo gerado por tais perdas (6, 10).

A classificação do tipo de perda leva em conta a comparação dos limiares auditivos entre a via aérea e a via óssea de cada orelha, podendo ser agrupadas, de acordo com Silman e Silverman (11), das formas apresentadas no Quadro 2.

Quadro 1 - Classificação da perda auditiva de acordo com sua gravidade (9)

Média tonal	Denominação	Habilidade para ouvir a fala
≤ 25 dB	Audição normal	Nenhuma dificuldade significativa
26 - 40 dB	Perda auditiva de grau leve	Dificuldade com fala fraca ou distante
41 - 55 dB	Perda auditiva de grau moderado	Dificuldade com fala em nível de conversação
56 - 70 dB	Perda auditiva de grau moderadamente severo	A fala deve ser forte; dificuldade para conversação em grupo
71 - 90 dB	Perda auditiva de grau severo	Dificuldade com fala intensa; entende somente fala gritada ou amplificada
≥ 91 dB	Perda auditiva de grau profundo	Pode não entender nem a fala amplificada. Depende da leitura labial.

Quadro 2 - Classificação da perda auditiva de acordo com o tipo de perda (11)

Tipo de perda	Características
Perda Auditiva Condutiva	Limiars de via óssea menores ou iguais a 15 dBNA e limiars de via aérea maiores do que 25 dBNA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB.
Perda Auditiva Neurosensorial ou Sensorio-neural	Limiars de via óssea maiores do que 15 dBNA e limiars de via aérea maiores do que 25 dBNA, com gap aéreo-ósseo de até 10 dB.
Perda Auditiva Mista	Limiars de via óssea maiores do que 15 dBNA e limiars de via aérea maiores do que 25 dBNA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB.

Além da análise dos limiares auditivos para cada uma das frequências estabelecidas, pode-se obter informações valiosas da qualidade auditiva de um indivíduo pela avaliação da configuração audiométrica apresentada. Há uma grande discussão sobre qual a melhor classificação para a audiometria tonal (12, 13 e 14). Várias foram as classificações sugeridas ao longo dos anos desde os primeiros modelos de Guild (15) e Carhart (16). No Brasil, o Conselho Regional de Fonoaudiologia (8) sugere, a padronização de Silman e Silverman (11) – adaptada de Carhart (16) e Lloyd e Kaplan (9). Tal classificação separa as audiometrias nos seguintes formatos: 1) configuração ascendente; 2) configuração horizontal; 3) configuração descendente leve; 4) configuração descendente acentuada; 5) configuração desce em rampa; 6) configuração em U; 7) configuração em U invertido; e 8) configuração em entalhe. Cada uma dessas configurações está associada a grupos etiológicos específicos, facilitando o entendimento e tratamento da perda auditiva.

Para classificar a perda auditiva em relação a sua causa, podem ser agrupadas em hereditárias ou adquiridas. Um clássico estudo realizado em 1993 por Marazita, M.L. estimou que aproximadamente 60% das perdas auditivas congênitas possuem substrato genético (17). A definição de surdez hereditária engloba um padrão heterogêneo de doenças com vários genes diferentes responsáveis pela disfunção auditiva (18, 19). A distinção mais comum e útil da surdez herdada é a que a separa em sindrômica e não-sindrômica. Tais perdas apresentam padrões de herança autossômico dominante (15%), autossômico recessivo (80%), ligado ao sexo (2-3%) e mitocondrial (1-12%) (20). A lista completa de todos os *loci* e genes relacionados aos diferentes tipos de perda auditiva genética conhecidas está disponível no sítio da *Hereditary Hearing Loss Homepage*. [http://hereditaryhearingloss.org/main.aspx?c=.HHH&n=86162]

Outros 40% das perdas auditivas congênitas devem-se a fatores externos, sendo estes incluídos nas causas adquiridas. De acordo com a *American Speech-Language-Hearing Association*, a perda auditiva adquirida é toda aquela decorrente de causa aparecida após o nascimento (21). Pode ocorrer a qualquer momento da vida do indivíduo, como resultado de uma doença ou ferimento. Dentre os exemplos dessas causas podem-se incluir as infecções auriculares (muito frequentes em crianças), medicamentos ototóxicos, meningite, sarampo, encefalite, catapora, caxumba, ferimentos na cabeça e exposição ao ruído (21).

Pode-se perceber que a definição etiológica de hipoacusia ou perda auditiva deve-se a um processo multifatorial que composto tanto suscetibilidade genética quanto fatores ambientais. Sendo assim, tem crescido consideravelmente o interesse em investigar os fatores externos modificáveis que podem acelerar ou precipitar a ocorrência da perda auditiva.

1.4 ASSOCIAÇÃO DE PERDA AUDITIVA COM DOENÇAS CRÔNICAS

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo com alto custo socioeconômico, sendo considerada uma epidemia mundial. É definida por conjunto de fatores interligados que aumentam diretamente o risco de doença cardíaca coronária, outras formas de doenças ateroscleróticas cardiovasculares (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Recentemente, outras condições, como estados pró-inflamatórios crônicos e pró-trombóticos, doença hepática gordurosa não-alcoólica e apneia do sono foram adicionados ao espectro de manifestações clínicas desta síndrome, tornando sua definição ainda mais complexa. Além dos muitos componentes e implicações clínicas da SM, ainda não há mecanismo patogênico universalmente aceito ou critérios diagnósticos claramente definidos (22).

Esta condição, inicialmente denominada "síndrome X" por Gerald Reaven ou "síndrome de resistência à insulina" por outros, é agora conhecida como SM. Embora as tentativas iniciais de definir a síndrome tenham levado a ampla discrepância com respeito aos critérios diagnósticos, as definições atuais proporcionam maneira útil e prática de se identificarem indivíduos com risco aumentado de desenvolver DM2, doença cardiovascular aterosclerótica e morte cardiovascular (22,23).

Nos últimos anos, os critérios mais amplamente utilizados para diagnóstico da SM são os propostos pelo Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP-ATP III) e pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), pela praticidade de sua aplicação (24,25). Esses critérios incluem quaisquer três ou mais dos seguintes:

- Circunferência da cintura > 102 cm nos homens e > 88 cm nas mulheres.
- Concentração sérica de triglicéridos de 150 mg/dL ou mais.
- Concentração sérica de HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL nas mulheres.
- Pressão arterial de 130/85 mmHg ou superior.
- Glicemia de jejum de 100 mg/dL ou mais.

Neste contexto, a discussão sobre o papel das doenças crônicas na função auditiva tem ganhado atenção entre os pesquisadores. Doenças como o DM2 tem sua associação com hipoacusia explorada em alguns estudos com modelos animais, porém os exatos mecanismos fisiopatológicos desta associação ainda não foram completamente compreendidos. Estudos apontam que o estado hiperglicêmico causa lesões nos capilares da estria vascular do ducto coclear e na membrana basal, por meio da quebra da barreira hemato-labiríntica, permitindo o acesso de glicose a compartimentos cocleares específicos, além da presença de receptores de glicose diferentes entre os tipos celulares levando a uma toxicidade maior em determinadas células (26).

Além disso, tem sido observado que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode causar modificações iônicas dos potenciais celulares das células que estão envolvidas na perda da audição (27). Assim, como o DM2 e a HAS, outros componentes da SM parecem ser fatores de risco independentes para perda auditiva. Trabalhos recentes sugerem que as doenças cardiovasculares e, portanto, seus fatores de risco, podem afetar o fornecimento de sangue para a cóclea e nervo auditivo. Seriam produzidas placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos que irrigam o sistema auditivo, promovendo modificação no fluxo sanguíneo. Esta mudança poderia causar diminuição na disponibilidade de glicose e oxigênio para a cóclea (28).

1.5 OBESIDADE

O sobrepeso e a obesidade representam uma ameaça crescente à saúde pública em um número crescente de países. O excesso de peso é considerado uma doença crônica que envolve fatores sociais, comportamentais, ambientais, culturais, psicológicos, metabólicos e genéticos. Caracteriza-se pelo acúmulo de gordura corporal resultante do desequilíbrio energético prolongado, que pode ser causado pelo excesso de consumo de calorias e/ou inatividade física (29).

A classificação da obesidade é útil para comparar o *status* de peso em uma população e entre populações, identifica indivíduos com risco aumentado de morbimortalidade, além de auxiliar a identificação de prioridades de intervenção em níveis individual e comunitário (29, 30). Existem várias formas de mensurar a adiposidade corporal, sendo o peso ajustado para a altura a mais tradicional delas (31). O índice de massa corporal (IMC; calculado pela divisão do peso em kg pela

altura em metros elevada ao quadrado, kg/m²) tem como vantagem ser simples, prático e de baixo custo. Porém, apresenta como limitação o fato de não refletir a distribuição da gordura corporal, além de não considerar diferenças na proporção corporal em função do sexo, idade e etnia, entre indivíduos sedentários comparados a atletas, na presença de perda de estatura em idosos devido à cifose e em indivíduos edemaciados, entre outras condições que influenciam a composição corporal (31). Na população brasileira, tem-se utilizado a tabela proposta pela OMS em 2002 para classificação de sobrepeso e obesidade (29, 30, 31), apresentada no Quadro 3.

Quadro 3 - Classificação do estado nutricional, de acordo com o índice de massa corporal (30)

IMC	Classificação	Obesidade grau/classe	Risco de doença
<18,5	Magro ou abaixo do peso	0	Normal ou elevado
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30 – 34,9	Obesidade	I	Elevado
35 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

O debate sobre a necessidade de uso de pontos de corte diferenciados entre grupos étnicos distintos motivou a OMS a convocar em 2002, o "*Expert Consultation on BMI in Asian populations*", que gerou uma publicação em 2004 (32) na tentativa de padronizar os limites de IMC que se associavam a maiores morbidades na população oriental. Outras tentativas haviam sido realizadas, anteriormente, sem o sucesso desejado (33, 34).

O consenso definiu que deveria haver dois pontos de corte adicionais para ações em saúde pública na população asiática, identificados como 23 kg/m² ou mais, representando risco aumentado de comorbidades, e 27,5 kg/m² ou mais alto como representando alto risco. As categorias sugeridas para esses grupos étnicos foram,

portanto, as seguintes: menos de 18,5 kg/m² - abaixo do peso; 18,5 a 23 kg/m² - aumentando, mas risco aceitável; 23 a 27,5 kg/m² - risco aumentado; e 27,5 kg/m² ou mais - alto risco (32).

A prevalência mundial de obesidade quase triplicou desde 1975 e 2016 ao redor do globo. Uma estimativa realizada pela OMS mostrou que, em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos (18 anos ou mais) apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos. A maioria da população mundial vive em países onde o excesso de peso e a obesidade mata mais pessoas do que a desnutrição (35).

De acordo com dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), o Brasil segue tendência semelhante à observada no resto do mundo. Segundo o levantamento, uma em cada cinco pessoas no País está acima do peso e a prevalência da doença passou de 11,8%, em 2006, para 18,9%, em 2016 (36).

Os impactos dessa tendência são cada vez maiores na qualidade de vida da população, em sua mortalidade assim como nos gastos econômicos necessários com saúde. Por mais que haja diversas dificuldades metodológicas em se estudar os custos da obesidade em um país (37), estudos brasileiros sugerem que os gastos apenas em tratamento com obesidade foram de US\$ 269,6 milhões, em 2011, com atendimento hospitalar e ambulatorial no Brasil. Além disso, se forem levadas em conta as comorbidades relacionadas à obesidade esses custos foram estimados, em 2011, em aproximadamente US \$ 2,1 bilhões (38, 39).

Estes dados demonstram a necessidade de compreender os diversos mecanismos relacionados ao desenvolvimento da obesidade com o objetivo de conscientizar sobre a necessidade de intervenções cada vez mais expressivas no controle desta condição. Muitos dos conhecimentos a respeito destes mecanismos originam-se de estudos que buscaram investigar o papel do tecido adiposo para o desenvolvimento e manutenção da obesidade.

Existem dois tipos de tecido adiposo nos mamíferos, o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo marrom (TAM). Existem diferenças entre o TAB e TAM na sua estrutura e funções em relação à forma como os triglicerídeos são acumulados, a forma e o número de mitocôndrias, a presença de terminações nervosas adrenérgicas e a vascularização (40).

O conceito de que os adipócitos são células secretoras modificou drasticamente o entendimento sobre a etiologia das doenças relacionadas à

obesidade. Anteriormente, o tecido adiposo era visto como um compartimento responsável pelo armazenamento de energia, apenas. Hoje, porém, ele é considerado uma glândula ativa que produz substâncias bioativas chamadas adipocinas. As adipocinas participam do metabolismo glicídico e lipídico, da resposta imunológica e, muitas vezes, são a causa de doenças relacionadas à obesidade (41).

1.6 OBESIDADE E PERDA AUDITIVA

Considerando a função endócrina do tecido adiposo é possível compreender que a produção das adipocinas interfere no funcionamento de outros órgãos. Além disso, o padrão de secreção de adipocinas por diferentes depósitos de tecido adiposo é consideravelmente diferente. No tecido adiposo visceral, observa-se a secreção de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resistina e visfatina maiores que no tecido adiposo subcutâneo, enquanto no tecido adiposo subcutâneo, são observadas maiores concentrações de leptina e adiponectina (42, 43).

Há evidências de que a deficiência de adiponectina, que ocorre em indivíduos com obesidade visceral, é capaz de diminuir o fluxo sanguíneo coclear, aumentar a densidade capilar da estria vascular e a apoptose dos estereocílios. A adiponectina também suprimiu a atividade apoptótica induzida por hipóxia em linhagem de células auditivas HEI-OC1 (44).

Estudo histológico em camundongos com obesidade induzida por dieta demonstrou vasos sanguíneos com diâmetros menores e paredes mais espessas na estria vascular, nos giros central e basal da cóclea. Além disso, foram observadas densidades celulares no gânglio espiral e no ligamento espiral no giro basal da cóclea foram significativamente menores no grupo obeso. A coloração imuno-histoquímica demonstrou que o fator 1 induzido por hipóxia (HIF-1), TNF- α , fator nuclear kappa B (NF- κ B), caspase 3, poli (ADP-ribose) polimerase-1 e os fatores indutores de apoptose foram significativamente mais densos no gânglio espiral e no ligamento espiral no giro basal da cóclea no grupo obeso (45).

Alguns estudos epidemiológicos indicam que a obesidade representa um fator de risco isolado de hipoacusia em humanos adultos, embora a literatura não seja conclusiva a respeito desta associação. Desta forma, o presente estudo teve como objetivo responder a este questionamento por meio de revisão sistemática.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi de investigar, por meio de revisão sistemática da literatura, a ocorrência de perda auditiva neurossensorial bilateral em humanos adultos obesos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a quantidade de estudos que buscaram investigar a associação entre obesidade e perda auditiva, na literatura vigente.
- Avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos na presente revisão.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes de redação de manuscrito denominado *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE), conforme sugestão do Ministério da Saúde (ANEXO A) (46). Estas diretrizes objetivam a melhora da utilidade e do relato de revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais para autores, revisores, editores, leitores e tomadores de decisão clínica.

Além das diretrizes MOOSE, o estudo seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis - PRISMA checklist* (47) (ANEXO B). Este consiste de uma lista de verificação dos itens necessários para compor uma revisão sistemática e possui um modelo com vinte e sete itens que devem ser reportados em um fluxograma previamente definido contendo 4 etapas (46). Ambos os modelos compartilham as especificações para redação da introdução, estratégia de busca, métodos, resultados, discussão e conclusão.

Para garantir que a revisão seria um texto inédito, o protocolo desta revisão foi registrado no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; CRD42016051131). (ANEXO C)

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

O conceito de que a pesquisa deve ser estruturada a partir de uma questão pré-estabelecida foi cunhado em 1995, desde então esta ideia tem sido aperfeiçoada. Para formular a questão de pesquisa de maneira objetiva, convencionou-se usar o acrônimo PICOS (adaptado para PECOS) para guiar a estratégia de busca. Em tal representação, cada letra representa um componente da questão: população, intervenção (substituída em estudos observacionais para exposição), controle, desfecho (*outcomes*) e delineamento de estudo (*study design*).

3.2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão dos artigos foram estabelecidos a partir da questão de pesquisa - A obesidade se relaciona com perda auditiva neurossensorial bilateral? - e da estratégia PECOS (Tabela 1) estabelecida.

Os artigos selecionados abrangiam avaliação da qualidade auditiva em humanos associada à presença de obesidade ou outras comorbidades. Nos casos em que havia perda auditiva era necessário demonstrar a presença de neurossensorial idiopática bilateral. Com o intuito de avaliar a perda decorrente da exposição, foi definido que a população do estudo seriam adultos em que os critérios da qualidade auditiva pudessem ser comparáveis. A definição de obesidade foi de IMC maior que 30 kg/m² na população ocidental e maior do que 25kg/m² na população oriental. Foram incluídas publicações em qualquer idioma, sem nenhum limite para período de publicação.

Os critérios de exclusão foram:

- 1) Estudos que não continham a avaliação antropométrica dos participantes;
- 2) Estudos realizados em crianças e adolescentes;
- 3) Estudos que incluíam perda auditiva ou surdez induzida por ruídos ou neurossensorial com uma causa (genética ou adquirida) definida;
- 4) Revisões de literatura, cartas, relatos de casos clínicos, resumos, opiniões pessoais, resumos em conferências, cartas ao editor, teses e capítulos de livro;
- 5) Estudos *in vitro* ou *in vivo* com animais;
- 6) Estudos de línguas baseadas em outros alfabetos que não o latino-romano.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão baseados na estratégia PECOS

Sigla	Significado	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	População	- Adultos com 18 anos ou mais	- Crianças e adolescentes
E	Exposição	- Obesidade definida como IMC > 30kg/m ² na população ocidental e maior do que 25kg/m ² na população oriental	
C	Comparação	- Ausência de obesidade (peso recomendado)	
O	Desfechos (<i>outcomes</i>)	- Qualidade auditiva aferida e comparada com critérios de normalidade pré-estabelecidos	- Perda auditiva unilateral ou induzida por causa definida
S	Tipo de estudo (<i>study design</i>)	- Estudos observacionais	- Estudos in vitro - Estudos in vivo com animais - Revisões de literatura, cartas, relatos de casos clínicos, resumos, opiniões pessoais, resumos em conferências, cartas ao editor, teses e capítulos de livro.

3.3 FONTE DE INFORMAÇÕES E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca por estudos observacionais deve ser abrangente o suficiente para assegurar a recuperação de todas as evidências disponíveis para a questão de pesquisa e, acima de tudo, deve ser reprodutível, para garantir sua validade (46). Sendo assim, a busca foi realizada nas principais bases de dados bibliográficos disponíveis: Pubmed, LILACS, SCOPUS, Cochrane e Web of Science. Além do portal de revistas Scielo.

Foi criada uma estratégia de busca que incluísse termos relacionados à exposição combinados com os resultados. Cada base de dados preconiza um vocabulário controlado específico para selecionar as palavras-chave, que foi respeitado. A estratégia de busca utilizada para cada base de dados, assim como a quantidade de artigos obtidos está descrita na Tabela 2. As buscas foram conduzidas em 05/12/2016 a 22/04/2018.

Todos os artigos selecionados foram agrupados na plataforma do programa ENDNOTE (Versão X7) e Mendeley, para facilitar o gerenciamento. A análise de duplicatas foi feita primeiramente pelo próprio programa e, depois, conferida manualmente.

Base de Dados/ Portal de revistas	Estratégia de Busca	Número de artigos
Pubmed	((((((((((((((((Deafness) OR "Hearing Loss, Extreme") OR "Extreme Hearing Loss") OR "Hearing Loss, Complete") OR "Complete Hearing Loss") OR "Bilateral Deafness") OR "Deafness, Bilateral") OR "Loss, Hearing") OR Hypoacusis) OR Hypoacuses) OR "Hearing Impairment") OR "Hearing Loss") OR "Hearing Disorder") OR Dysacusis) OR "Distorted Hearing") OR Paracousis) OR Paracousis) OR Presbycusis)) AND (((((((((((Obesity) OR Overweight) OR "Body weight") OR "Body Mass Index") OR "Waist Circumferences") OR "Body Size") OR "Fat mass") OR "Weights, Body") OR "Sizes, Body") OR Adiposity) OR "Distribution, Body Fat")	995
Web of science		590
Scopus		3634
Cochrane	#1: obesity #2: hearing loss #3: deafness #4: hypoacusis #5: #2 OR #3 OR #4 #6: #1 AND #5	73
Lilacs	(OBESIDADE) AND (PRESBIACUSIA OR SURDEZ OR PERDA AUDITIVA)	0
Scielo	(OBESIDADE) AND (PRESBIACUSIA OR SURDEZ OR PERDA AUDITIVA)	6
Total		5298

Tabela 2 - Estratégias de buscas utilizadas

3.3.1 PubMed

O PubMed compreende mais de 27 milhões de citações para literatura biomédica do MEDLINE, livros online e jornais de ciências da vida. As citações e resumos (abstracts) do PubMed abrangem tópicos em biomedicina e saúde, ciências naturais, ciências do comportamento, química e bioengenharia. O PubMed é um recurso de livre acesso que é desenvolvido e mantido pela NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), na NLM (*U.S. National Library of Medicine*), localizado na *National Institutes of Health* (NIH). O acesso ao banco de dados é feito de forma gratuita pelo <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>

3.3.2 Scopus

Faz parte das bases de dados da Editora Elsevier, sendo sua referência para pesquisa de resumos e citações. Essa base indexa títulos acadêmicos revisados por pares, títulos de acesso livre, anais de conferências, publicações comerciais, séries de livros, páginas web de conteúdo científico (reunidos no Scirus) e patentes de escritórios. O acervo da editora Elsevier, tanto pelo SCOPUS quanto pelo EMBASE, possui acesso pago e, portanto, restrito. A busca para o presente trabalho foi realizada na base Scopus disponibilizada pelo Portal de Periódicos CAPES por meio do contrato Elsevier B. V/Scopus.

3.3.3 LILACS

O LILACS é um importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, agregando material bibliográfico de 26 países e 920 periódicos. Seu acesso pode ser realizado através do portal da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) pelo endereço eletrônico: <<http://www.bireme.br/php/index.php>> ou por acesso direto pelo site: <<http://lilacs.bvsalud.org/>>. Para realizar a pesquisa é possível acessar os termos específicos por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) que podem ser em português, espanhol e inglês.

3.3.4 Scielo

Portal de revistas complementar a base de dados LILACS, também incluindo principalmente a literatura da América Latina e Caribe. Oferece acesso gratuito a periódicos acadêmicos, bases de dados bibliográficas e de texto completo disponíveis na Internet pelo endereço: < <http://www.scielo.org/> >.

3.3.5 Web of Science

Portal de periódicos da *Thomson Reuters Scientific* oferece acesso à coleção composto por aproximadamente 12.000 periódicos. O acesso é pago, porém pôde ser realizado graças a permissão dada a instituições acadêmicas, através do periódico CAPES.

3.3.6 Cochrane

O acesso a Cochrane pode ser realizado por meio da plataforma Cochrane Library no endereço: <<http://www.cochranelibrary.com/>>. Esta base apresenta estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Todos os títulos e resumos dos artigos selecionados pelas estratégias previamente descritas foram triados independentemente por dois revisores (N.T.S.A. e D.G.S. ou C.M.R), excluindo todos aqueles que claramente não preenchiam os critérios de inclusão.

Em uma segunda etapa, o texto completo dos possíveis estudos elegíveis foi recuperado e lido na íntegra. Para confirmar a seleção, foi realizada uma avaliação por meio de um formulário de elegibilidade padronizada, elaborada previamente, que continha basicamente os critérios estabelecidos (nome do revisor, acrônimo do estudo, autor e jornal) (Apêndice A). É importante salientar que a unidade de análise foram os estudos, e não os artigos obtidos; já que um mesmo estudo pôde gerar mais de um artigo.

Não foram realizadas traduções dos trabalhos escritos em idiomas desconhecidos aos revisores (outras que não inglês, português e espanhol). As discordâncias foram resolvidas pela decisão final do terceiro revisor (A.A.A.). Em todas as etapas a taxa de concordância dos dois primeiros revisores foi superior a 70% de acordo com o previsto pelo índice Kappa de Cohen.

3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Para a extração dos dados foi elaborada uma ficha padronizada a ser preenchida independentemente por dois revisores (N.T.S.A. e D.G.S. ou C.M.R.), que continha as informações relevantes dos estudos selecionados. As informações consideradas necessárias para a elaboração da revisão sistemática foram: desenho do estudo, autores, ano, país, espaço amostras, origem dos sujeitos, faixa etária, sexo, tempo de seguimento (quando aplicável), variáveis de ajuste, fatores confundidores, entre outros. A tabela contendo as características dos estudos incluídos serão apresentadas na seção de resultados.

As informações contidas nas duas fichas foram cruzadas e novamente nos casos de desacordos, um terceiro revisor foi o responsável pela decisão final.

3.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado pela escala do Joanna Briggs Institute. Tal ferramenta consiste em um questionário para ser utilizado especificamente no contexto de revisão sistemática e contém questões separadas para cada tipo de delineamento de estudo. Há *checklists* específicos para cada tipo de estudo que será incluído: coorte, caso-controle e transversal (Apêndice B, C e D). Contempla os seguintes domínio de avaliação do risco de viés: seleção dos pacientes, comparabilidade dos braços do estudo, métodos para avaliação dos desfechos, comprovação da exposição e seguimento adequado.

Os revisores avaliaram os todos os estudos selecionados de forma independente e não havendo consenso entre os dois, um terceiro foi requisitado. Não foi realizado mascaramento por autor, revista ou instituição. Três categorias foram identificadas: alta qualidade (baixo risco de viés), média qualidade (moderado risco de viés) e baixa qualidade (alto risco de viés).

3.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Uma metanálise foi planejada porém não houve estudos suficientes com o mesmo delineamento e forma de análise dos resultados. Os trabalhos nem sempre concordaram com as estratificações das frequências auditivas incluindo valores diferentes entre baixas, médias e altas frequências. Além disso, o ponto de corte utilizado não foi unânime entre os trabalhos, sendo que para alguns os limiares auditivos foram considerados variáveis contínuas e para outros, não.

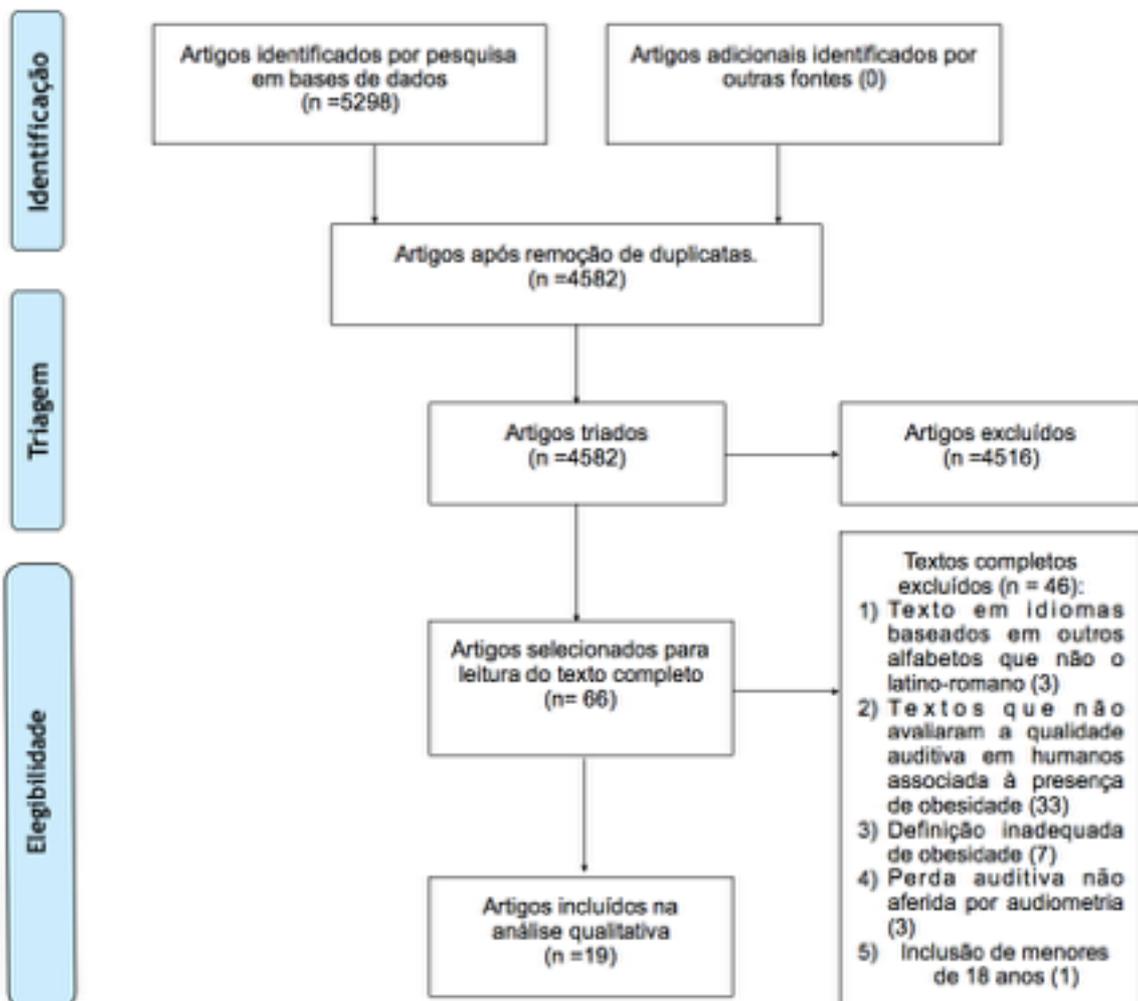
4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na fase de seleção de artigos foram encontradas 5298 publicações a partir de 5 bases de dados diferentes. Nem todas as duplicatas foram localizadas pelo programa utilizado para o gerenciamento das referências, sendo que após confirmação manual restaram 4256 artigos. Destes selecionados 66 artigos passaram para a leitura completa.

De todos os 66 artigos selecionados nesta primeira fase, 3 tinham texto na íntegra em polonês, sendo excluídos da avaliação. Outros 33 foram excluídos por não analisarem a qualidade auditiva dos indivíduos obesos. Outros 11 por motivos diversos detalhados na figura 4. Um fluxograma detalhando o processo de identificação, inclusão e exclusão dos artigos, baseado no protocolo PRISMA, pode ser observado a seguir (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma das etapas da revisão sistemática. Adaptado do PRISMA (46)



4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os estudos selecionados foram publicados entre 2008 e 2017. As pesquisas foram realizadas em 10 países diferentes: Estados Unidos (48, 50, 61), Japão (67), Irã (59), Brasil (53), Dinamarca (54), Coreia (56, 62, 63), Austrália (58), Holanda (51, 60), Noruega (49), Finlândia (55, 57), Índia (66) e Turquia (65). Um estudo foi multicêntrico (52) e, portanto, incluiu sujeitos de origens de outros países além daquele onde a pesquisa foi realizada. Os estudos apresentavam desenho do tipo transversal, caso-controle ou de coorte. Um resumo das características dos estudos, agrupados conforme o tipo de delineamento utilizado, pode ser encontrado na tabela 2.

4.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foram encontrados 19 estudos que investigaram a distribuição da qualidade auditiva de acordo com o peso corporal ou obesidade. Foi utilizado o IMC para caracterizar o excesso de peso e, de acordo com o critério de inclusão estabelecido nesta revisão, a audiometria para determinar a presença de perda auditiva.

Nos estudos de coorte, os resultados foram avaliados de duas formas: (i) cálculo do risco relativo (*hazard ratio* e *risk ratio*) de perda auditiva em relação à medida de excesso de peso (48) ou (ii) a taxa de deterioração auditiva, determinada por modelo de regressão linear que se utilizava do modelo bayesiano (49, 50, 51). Nos estudos transversais e de caso-controle, além do modelo bayesiano, foi calculado a razão de chances (*odds ratio*) de ocorrência de excesso de peso/obesidade e perda auditiva.

Entre os 4 estudos de coorte incluídos (48, 49, 50, 51), 3 deles descreveram associação entre obesidade e perda auditiva (48, 50, 51) (Tabela 3). Cabe destacar que em um deles, a associação foi restrita ao grupo de mulheres (50) e em outro não foi realizada análise dos dados que permitisse estabelecer se a obesidade seria fator de risco independente para a ocorrência de perda auditiva (48).

Tabela 2 - Resumo das características dos artigos

Autor, ano e referência	Tipo de estudo	País da população
Fransen, Erik, et al. (2008) (52)	Transversal	Dinamarca, Finlândia, Holanda, Alemanha, Itália, Reino Unido, Bélgica
Ferreira, Juliana Mota, et al. (2013) (53)	Transversal	Brasil
Frederiksen, Thomas Winther, et al.(2014)(54)	Transversal	Dinamarca
Lohi, Venla, et al. (2006) (55)	Transversal	Finlândia
Hong, Jae W., et al. (2015) (56)	Transversal	Coreia
Kim, Sang Hoon, et al. (2016) (57)	Transversal	Coreia
Üçler, Rifki, et al. (2016)(65)	Caso-controle	Turquia
Linssen, Anouk M., et al. (2013) (51)	Coorte	Holanda
	Transversal	
Cruickshanks, Karen J., et al. (2015) (48)	Coorte	Estados Unidos da América
Shashikala et al. (2015) (66)	Caso-controle	Índia
Tan et al. (2017) (58)	Transversal	Austrália
Umesawa et al. (2017) (67)	Caso-controle	Japão
Aghazadeh-Attari et al. (2017) (59)	Transversal	Irã
Rigters et al. (2016) (60)	Transversal	Holanda
Zhan et al. (2011) (61)	Transversal	Estados Unidos da América
Engdahl et al. (2015) (49)	Coorte	Noruega
Helzner et al. (2011) (50)	Coorte	Estados Unidos da América
Lee, H. Y. et al. (2016) (62)	Transversal	Coreia
Lee, J. S. et al. (2015) (63)	Transversal	Coreia

Em 9 dos 13 estudos transversais incluídos na presente revisão, foi observada presença de perda auditiva entre os indivíduos com excesso de peso, embora a forma e conclusão das análises dos resultados tenham sido heterogêneas. (Tabela 4) Em um estudo, tal presença foi restrita aos homens (55) e em outro, a mulheres (60). Um estudo, ainda, indicou que apenas algumas classificações de perda auditiva ocorriam nos indivíduos com obesidade (56).

Nos 3 estudos do tipo caso-controle incluídos, também foi observada associação entre o excesso de peso e a ocorrência de perda auditiva. (Tabela 5) Destaca-se que em 3 deles houve associação com apenas algumas frequências analisadas (65, 66) e um deles a associação foi restrita ao sexo feminino (65).

4. 4 RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS

Cruickshanks et al., 2015 (48) observaram por 15 anos a ocorrência de perda auditiva em homens e mulheres da comunidade de Beaver Dam, WI. Neste trabalho, foi calculado o risco relativo da população em apresentar perda auditiva quando exposto a diversas situações. Foi visto que a obesidade estava associada com aumento do risco de perda auditiva assim como o aumento da circunferência abdominal, uma medida da adiposidade central (HR a cada 10 cm=1.08, 95%CI=1.02,1.15). O trabalho não descreve se a obesidade é um fator de risco independente para a perda auditiva, porém descreve a adiposidade central como sendo (HR a cada 10cm= 1.08, 95% CI= 1.02,1.15, p=0,017).

Engdahl et al., 2015 (49) que publicaram uma investigação populacional realizada durante o Estudo de saúde Nord-Trøndelag - Noruega (HUNT). Foram realizadas 2 avaliações com uma distância de 9 anos entre elas sendo que na primeira houve participação de 89% dos convidados e na segunda, 69%. O IMC foi positivamente associado à perda auditiva na frequência intermediária, mas negativamente associado à perda auditiva de baixa frequência nos modelos controlados para idade, sexo, nível educacional, renda, exposição a barulho e infecção auditiva. Porém, quando controlado por outros fatores de risco (anteriores associados a fatores de risco cardiovascular), o IMC foi negativamente associado à perda auditiva em todas as frequências.

TABELA 3 – Extração dos dados dos estudos de coorte

Autores	População (casos/total)	Sexo/ Idade	Definição de obesidade	Tempo de seguimento	Definição de perda auditiva	Resultado	Achado principal
Linssen, et al. (51)	263/1408	F/M 24-81 anos	IMC > 30	12 anos	Audiometria tonal pura da melhor orelha (1, 2 e 4 kHz). Qualidade auditiva considerada variável contínua	Análise univariada: BE(SE): 1,342(0,255);p<0,001; R ² :0,019 //análise multivariada: BE(SE): 0,100(0,654);p0,654 FC: sexo, idade, etnia, ocupação, doença cardiovascular, circunferência abdominal,peso e altura	Há relação
Cruickshanks , et al. (48)	665/1925	F/M 43-84 anos	IMC > 30	15 anos	Audiometria tonal limiar (0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz em via aérea - 0.5 e 4 kHz em via óssea na avaliação basal; e 0.5, 2, e 4 kHz nas subsequentes). Ponto de corte: > 25 dB	HR ajustado: 1,19(1.00 - 1.41) FC: idade, sexo, PA, CA, hematócrito, perfil lipídico, medicações em uso, DCV, álcool, exercício físico.	Há relação, mas não analisa se é fator de risco independente
Engdahl, et al. (49)	não contabilizado/ 31547	F/M 20-101 anos	IMC considerado como variável contínua	9 anos	Audiometria tonal pura em oito frequências, de 0.25 a 8 kHz. Classificado em média dos limiares para frequências: baixas (0.25 e 0.5 kHz), médias (1 e 2 kHz) e altas (3, 6 e 8kHz). Qualidade auditiva considerada variável contínua	Coef de regressão β (95% IC): Modelo 1: BF: -0.02 (-0.05, 0.01);MF: 0.06 (0.02, 0.10) ;AF: 0.02 (-0.03,0.07) //Modelo 2: BF: -0.05 (-0.08, -0.02);MF: 0.03 (0.00, 0.07);AF:-0.02 (-0.07, 0.02) //Modelo 3: BF: -0.08 (-0.15, -0.01);MF: -0.09 (-0.17, 0.00);AF:-0.15 (-0.30, 0.00) FC: sexo e idade, escolaridade, renda, exposição a ruído, infecções auditivas recorrentes, tabagismo, álcool, exercício físico, CA, IMC, FC, PA, triglicérides, colesterol total, LDL, HDL e diabetes.	Não houve correlação quando controlado para fatores cardiovasculares
Helzner, et al. (50)	não contabilizado/ 3075	F/M 70-79 anos	IMC considerado como variável contínua	4 anos	Audiometria tonal pura. Classificado em média dos limiares para frequências: baixas (0.25, 0.5 e 1 kHz), médias (0.5, 1 e 2 kHz) e altas (2, 4 e 8kHz). Qualidade auditiva considerada variável contínua	Coef de regressão β ajustado (p): PIOR ORELHA: Homens - BF: 0.033(0.30); MF: 0.052 (0.09); AF:0.038(0.20)/ Mulheres - BF: 0.055 (0.09); MF: 0.058 (0.07); AF: 0.031 (0.33)// MELHOR ORELHA: Homens - BF:0.025 (0.44); MF:0.049 (0.12); AF: 0.023 (0.43)/ Mulheres- BF: 0.102 (0.002); 3 ; AF: 0.018 (0.55) FC: idade, etnia, local de estudo e exposição a ruído	Há relação de baixas frequências em mulheres

TABELA 4 – Extração dos dados dos estudos transversais

Autores	N	Definição obesidade	Definição de qualidade auditiva	Ponto de corte para perda auditiva	Frequência	Achado principal
Fransen, et al. (52)	4083	IMC considera do como variável continua	Audiometria tonal em Z score corrigido por sexo e idade sendo alto: media entre 2,4,6,8 kHz e Zscore baixo entre 0.25, 0.5, 1 kHz	Z score	Correlação de Bonferroni para IMC com Zscore alto 0,0007 e baixo 2.7E-7 FC: Álcool, tabagismo, Solventes tóxicos, armas de fogo, HAS, DM2, osteoporose	Há relação
Ferreira, et al. (53)	152	sobrepeso /obesidad e, IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	Audiometria tonal limiar (0,25 kHz a 8 kHz em via aérea e 0,5 kHz a 4 kHz em via óssea)	Limiar > 25 dB	OR univariada (sobrepeso/obesidade): 3,3 - IC=1,4 - 7,7 (p 0.004) FC: Idade, sexo, controle glicêmico, HAS, dislipidemia, neuropatia, retinopatia e doença cardiovascular	Há relação
Frederiksen, et al. (54)	576	IMC considera do como variável continua	Audiometria tonal pura de cada ouvido (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz)	Limiar > 25 dB	“adjusted percentagem differences” no limiar auditivo em baixa frequência - Melhor orelha: 1.6 (-0.2 to 3.4) p:0,08; pior orelha: 1.8 (0.2 - 3.4) p:0,03 /// Alta frequência - melhor orelha: 0.4 (-1.0 - 1.9)p:0,579 ; pior orelha: 0.9 (-0.3 - 2.1)p:0,137. FC: Idade, gênero, nível educacional, renda anual, historia familiar de perda auditiva, doença auditiva, exposição sonora para lazer, atividade de caça ou tiro	Não houve correlação quando controlado para outros fatores
Lohi, et al. (55)	850	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	Audiometria tonal pura (0.5, 1, 2 e 4)	Limiar > 20 dB	OR univariada nos homens - Melhor orelha - OR: 1.86 (1.10 - 3.14) // pior orelha - OR: 1.72 (1.01 - 2.92) FC: DM, tabagismo, etilismo, peso e altura, dislipidemia, HAS	Há relação apenas para homens
Hong, et al. (56)	16040	$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	Audiometria tonal pura. Dividido em alta frequência (3, 4 e 6 kHz) ou baixa/média frequência (0.5, 1 e 2 kHz).	Limiar > 25 dB. Classificado em: brando (26 - 40dB) e moderado a profundo (>40 dB)	Brando: Baixa frequência: OR 0.83 (0.74-0.93) p 0.0001 // Alta frequência OR 0.95 (0.86-1.06) P 0.386. Moderado a profundo: Baixa frequência: OR 0.80 (0.69-0.93) p 0.004 // Alta frequência OR 0.86 (0.77-0.96) P 0.008. FC: Idade, sexo, etilismo, tabagismo, nível educacional, exposição ocupacional, HAS, função renal, DM, dislipidemia	Há relação

Autores	N	Definição obesidade	Definição de qualidade auditiva	Ponto de corte para perda auditiva	Frequência	Achado principal
Kim. et al. (57)	6105 2	18.5 e <22.9 kg/m ² : normal; 23 e <24.9 kg/m ² : sobrepeso; 25 e <29.9 kg/m ² : obeso; e >30 kg/m ² : obeso mórbido	Audiometria tonal pura (0.5, 1, 2, 3, 4 e 6 kHz).	Limiar > 26 dB. Classificação: perda leve (26 - 40 dB), moderada (41 - 55 dB), moderadamente e severa (56 - 70 dB), ou severa (71 - 90 dB).	OR univariada - sobrepeso: 1,042 (1.003–1.130) /obeso: 1.154 (1.073–1.184) /obeso severo: 1.182(1.028-1.295) / abaixo do peso: 1.212 (1.029-1.494) // OR multivariada - sobrepeso: 0.943 (0,912-1,055) /obeso: 1,046 (1.011-1.123) /obeso severo: 1.312(1.083 – 1.394) / abaixo do peso: 1.282 (1.064 – 1.546) FC: Idade, sexo, CA, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo	Há relação
Linssen, et al. (51)	1721	≥30 kg/m ²	Audiometria tonal pura da melhor orelha (1, 2 e 4 kHz)	Não definido	Análise univariada: BE (SE): 5.275(0.835); p<0,001; R2: 0.022 //análise multivariada: BE (SE): 0.751(0.782); p0, 337. FC: idade, sexo, etnia, ocupação manual, doença cardiovascular, CA, peso e altura	Há relação
Tan, et al. (58)	4877	≥30 kg/m ²	3 médias de limiares auditivos na pior orelha: tons puros (0.5, 1, 2 e 4 kHz), baixas (0.25, 0.5 e 1 kHz) frequências e altas frequências (4 e 8 kHz).	Não definido	Análise multivariada com significância estatística: BE (95%IC): tons puros por IMC: 25-<30: 0.65 (0.04 - 1.26); 30-<35: 1.45 (0.74 - 2.17); 35+: 1.97 (1.02-2.91) // baixas frequências: 30-<35: 1.54 (0.90-2.18); 35+: 1.56 (0.73-2.40) // altas frequências 30-<35: 1.49 (0.24-2.74); 35+: 1.73 (0.09 - 3.37). FC: Sexo, idade, tabagismo, álcool, DM, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, medicações em uso	Há relação
Aghazadeh-Attari, et al. (59)	1111 4	≥30 kg/m ²	Audiometria tonal pura da orelha direita e esquerda nas frequências de 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 kHz ao longo de um intervalo de intensidade de -10 a 120 dB.	Diferença no limiar na frequência de 4 e 1 kHz > 30 dB, ou o limiar de audição a 4 kHz na orelha com melhor audição > 25 dB.	OR univariada - sobrepeso: 1.31 (1.18–1.44) /obeso: 1.52 (1.35–1.71) // OR multivariada-sobrepeso: 1.33 (1.20–1.47) /obeso: 1.55 (1.38–1.75) FC: idade, sexo, duração da condução como marcador de exposição ao ruído, tabagismo	Há relação

Autores	N	Definição obesidade	Definição de qualidade auditiva	Ponto de corte para perda auditiva	Frequência	Achado principal
Rigters, et al. (60)	3315	IMC considera do como variável continua	Perda auditiva de baixa frequência (limiars médios de 0,25, 0,5 e 1 kHz) e perda auditiva de alta frequência (limiars médios de 2, 4 e 8 kHz).	Não definido	Análise multivariada: BE (95%IC): frequências baixas: homens: 0.10 (-0.01; 0.20); mulheres: 0.09 (0.00; 0.17) // frequências altas: homens: 0.06 (-0.15; 0.27); mulheres: 0.18 (0.05; 0.31) . p < 0.01, p < 0.05 FC: Idade, nível educacional, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, álcool	Há relação apenas para mulheres
Zhan, et al. (61)	10159	IMC considera do como variável continua	Média dos limiars auditivos por audiometria tonal pura em 0.5, 1, 2 e 4 kHz.	Limiars maiores que 25 dB em pelo menos um dos ouvidos	OR univariada por unidade de IMC (95%IC)- homens: 1.01 (1.00-1.03); mulheres 1.00 (0.99 - 1.02). OR multivariada por unidade de IMC sem diferenciação de sexo: 1.01 (1.00-1.02) FC: sexo, educação, exposição ocupacional ao ruído, história de infecção do ouvido, história de doença cardiovascular.	Não houve correlação
H.Y. Lee, et al. (62)	16799	$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	Média dos limiars auditivos por audiometria tonal pura em 0.5, 1, 2, 3, 4 e 6 kHz.	Limiar auditivo médio unilateral e / ou bilateral > 25 dB	OR de perda auditiva por IMC-20.1-22.5: OR: 1.0// 22.6-25.0: OR: 1.1 (0.8-1.5) // 25.1-30.0: OR: 0.9 (0.7-1.2) // 30.1- ou mais: OR: 0.7 (0.4-1.2) FC: idade, sexo, IMC, status econômico, nível de escolaridade, tabagismo, álcool, dietoterapia e exposição ocupacional ao ruído	Não houve correlação quando controlado para outros fatores
J. S. Lee, et al. (63)	13369	$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	Média dos limiars auditivos de baixas frequências (0.5, 1 e 2 kHz) e altas frequências (3,4 e 6kHz).	Não definido	IMC baixo (<18,5) teve limiars mais elevados 1,695 dB (IC 95%: 0,605, 2,785, P = 0,002) em comparação ao IMC elevado (≥ 25). A média da audiometria do IMC baixo (<18,5) apresentou limiars inferiores ao IMC elevado (0,5 kHz, P <0,001; 2 kHz, P <0,001; 3 kHz, P < 0,001; 4kHz, P = 0,001; 6kHz, P = 0,001) exceto 1kHz FC: idade, sexo, IMC, status econômico, nível de escolaridade, tabagismo, álcool, dietoterapia e exposição ocupacional ao ruído	Não houve correlação

TABELA 5 – Extração dos dados dos estudos caso-controlado

Dados do artigo			Intervenção: Obesidade		Controle	Definição do diagnóstico	Ponto de corte para perda auditiva	Medida de associação	Achado principal
Autores	n	Sexo, idade	n	Desfecho	n				
Uçler, et al. (65)	80	F, 19-40 anos	40	IMC > 30	40	Audiometria tonal pura de frequências baixas (0.25, 0.5, 1 e 2 kHz) e altas (4, 6 e 8 kHz).	Limiares auditivos considerados como variáveis contínuas	Limiares auditivos de altas frequências: OD: controles= 15.33 ± 3.87, casos= 20.70 ± 10.23, p=0.003; OE: controles = 15.87 ± 4.35, casos= 22.91 ± 15.54, p= 0.007. FC: não descrito	Há relação, estudo feito apenas em mulheres
Shashikala, et al. (66)	60	Ambos os sexos, 18-25 anos	30	IMC >= 25	30	Audiometria tonal pura de frequências baixas (0.5, 1 e 2 kHz) e altas (4, 6 e 8 kHz).	Nível médio de tom puro maior que 25 dB, em cada orelha	Não foi calculada medida de associação. A média do limiar auditivo para as frequências mais baixas foi significativamente maior no grupo teste em relação ao grupo controle (p<0,001) FC: não descrito	Há relação, mas não foi calculada medida de associação
Umesawa, et al. (67)	3073	Ambos os sexos, 20-89 anos	-	IMC >= 25	-	Média dos limiares tonais puros (PTA) de 0.25, 0.5, 1, 2 e 4 kHz. PTA <40 dB como Grau 1, 40 PTA <60 dB como Grau 2, 60 PTA <90 dB como Grau 3 e 90 PTA como Grau 4.	Gravidade definida como: <40 dB: grau 1, entre 40 e 60 dB: grau 2, entre 60 e 90 dB: grau 3; >90: grau 4.	Não foi calculada medida de associação. A proporção de mulheres com PANSI e sobrepeso foi maior do que nos controles para a faixa de idade entre 60 e 69 anos. FC: Idade e sexo	Há relação, mas não foi calculada medida de associação

Linssen et al., 2013 (51) realizaram duas análises, transversal e longitudinal. Para a análise longitudinal foi calculada a taxa de deterioração dos limiares auditivos em 12 anos, baseado no critério de informação bayesiano. Pelo modelo, a idade explica 54,8% da variação total interindividual da deterioração auditiva. Sexo, tipo de ocupação e circunferência abdominal aumentaram a explicação para 56,6%. Foi realizada, ainda, um modelo de regressão linear da influência de diversas variáveis na média entre frequências tonais puras (PTA) (1, 2 e 4 kHz) da melhor orelha e sobre a taxa de deterioração auditiva em dB/década. Em relação a obesidade, pode-se observar que cada unidade aumentada no IMC foi capaz de aumentar a deterioração auditiva em 1.342 dB a cada década, em análise univariada.

Helzner et al., 2011 (50) realizaram a avaliação de uma população idosa (70-79 anos), composta por 3075 indivíduos, incluída no Health ABC Study. O trabalho separou homens e mulheres e mostrou que a sensibilidade auditiva era pior, com relevância estatística, apenas em mulheres com maior IMC.

No primeiro e mais antigo dos estudos transversais, Fransen et al., 2008 (52) exploraram os fatores de risco para perda auditiva através de um estudo multicêntrico com 4083 participantes entre homens e mulheres de 9 grupos de estudo de 7 países diferentes. Os limiares auditivos observados foram primeiramente classificados de acordo com Z score previamente padronizado para cada subamostra (sexo, idade e frequência específicos). Sendo que, altos Z score significam prejuízo auditivo. O trabalho refere que em 4 grupos de estudo, nos quais houve avaliação de correlação significativa com algum dos fatores de risco avaliados, o aumento no IMC levou a um aumento do Z score tanto para frequências auditivas baixas, quanto altas. A significância dessa associação diminuiu levemente quando foi realizada avaliação multivariada considerando tabagismo e doenças cardiovasculares como possíveis fatores confundidores.

Zhan et al., 2011 (61) fizeram um recorte transversal do coorte do estudo Epidemiology of Hearing Loss Study (EHLS) e do Beaver Dam Offspring Study (BOSS) com exclusão de 1112 participantes menores do que 45 anos. Esta população foi parcialmente utilizada pelo trabalho longitudinal de Cruickshanks et al., 2015 (48). O trabalho mostrou que na população analisada não havia diferença entre os limiares auditivos dependente do IMC.

Linssen et al., 2013 (51) observaram pela análise transversal de 1721 de seus participantes que, novamente, a idade foi o preditor mais importante de piores limiares

auditivos, seguido pela idade, em regressão linear multivariada. Cada unidade aumentada no IMC foi capaz de aumentar 5.275 dB no limiar auditivo inicial em análise univariada e 0.751 dB, em análise multivariada. No mesmo ano, Ferreira et al., 2013 (53) realizaram um trabalho em serviço de referência brasileiro, contando com 152 pacientes diabéticos, sendo que entre as variáveis analisadas apenas sobrepeso/obesidade e amputação constituíram-se fatores de risco para perda auditiva. Os pacientes com sobrepeso ou obesos apresentaram 3,3 vezes mais chances que os pacientes com peso normal de apresentar perda auditiva.

Frederiksen et al., 2014 (54) analisaram parte da amostra obtida em pesquisa realizada com trabalhadores que trabalham de terno e gravata e operários. O trabalho obteve medidas de limiares auditivos para frequências altas e baixas de 576 indivíduos. Em seus resultados parecia haver uma forte associação entre o IMC e a PTA -baixas frequências no melhor ouvido, porém somente em um nível limítrofe de significância estatística ($p=0.08$). Quando analisado o pior ouvido, houve uma correlação significativa. Porém, essa relação diminuiu quando realizada análise multivariada incluindo IMC, altos nível de triglicérides e baixos valores de HDL.

Hong et al., 2015 (56) trouxeram um resultado diferente do observado em outros artigos. Os resultados foram obtidos a partir do estudo 5° KNHANES com inclusão de 1640 indivíduos. A perda auditiva foi dividida em diferentes níveis de gravidade entre os grupos de frequências. Em sua análise realizada com 16040 indivíduos, a obesidade foi descrita como fator protetor independente do grupo estudado, em regressão logística realizada. O risco calculado para perda branda em baixa/média frequência, assim como a perda moderada/profunda em baixa/média e alta frequências tiveram relevância estatística.

Outro estudo, realizado por Lee, H.Y. et al., 2016 (62) baseado também no 5° KNHANES com a inclusão de 16799 indivíduos, focado na relação da perda auditiva com SM sem estratificação da perda auditiva, mostrou que a SM por si só não era um fator de risco independente para perda auditiva. Em relação a obesidade quantificada pelo IMC, o artigo demonstra não haver correlação significativa em análise multivariada.

O terceiro trabalho realizado com a população Coreana, Lee, J.S. et al., 2015 (63) baseou-se em dados colhidos no 4° e 5° KNHANES, também com um grande grupo amostral composto por 26265 participantes. Nesta análise, mostrou-se não haver diferença significativa entre os limiares auditivos dos participantes com IMC

normal e >25 mg/kg². Houve uma diferença em relação aos limiares auditivos dos participantes de baixo peso, que não é o foco do presente estudo.

Ainda em 2015, Lohi et al. (55) realizaram análise com 850 indivíduos de ambos os sexos. Porém, a obesidade só apresentou correlação com a perda auditiva para o grupo masculino (n=352). Sendo que neste grupo, a razão de chances foi semelhante em avaliação tanto ajustada como não ajustada por outros fatores, em ambas as orelhas.

Rigters et al., 2016 (60) mostraram uma pequena associação entre o IMC e os limiares auditivos tanto em frequências altas quanto em frequências baixas apenas no grupo das mulheres incluídas no estudo.

Kim et al., 2016 (57) aprofundaram-se no papel do IMC sobre a perda auditiva, realizando avaliação de 61052 indivíduos de ambos os sexos, de grupos etários diferentes (entre 30 e 70 anos), dividindo-os por diferentes faixas de IMC (abaixo do peso, normal, sobrepeso, obesidade e obesidade severa). Em seu trabalho foi sugerido uma relação do IMC com distúrbios auditivos independente de sua severidade, sendo que para os obesos severos ou abaixo do peso, essa correlação se manteve independentemente de análise multivariada.

Tan et al., 2017 (58) apresentaram uma análise realizada a partir dos dados coletados do estudo Busselton Healthy Aging Study que recrutou moradores de Busselton Shire, Austrália Ocidental. O trabalho correlaciona diversos riscos cardiovasculares com a perda auditiva, porém não define qual o limiar auditivo a partir do qual é considerado haver perda. O trabalho mostrou que a obesidade era um fator de risco para perda auditiva nas 3 PTAs estudados e que o sobrepeso também se relacionava com maiores PTAs.

Aghazadeh-Attari et al., 2017 (59) analisaram um grande grupo de motoristas profissionais correlacionando os diversos componentes da síndrome metabólica com a perda auditiva, além de analisar as diferentes curvas audiométricas possíveis. O trabalho calcula de forma clara que há um aumento da perda auditiva nos participantes obesos.

Üçler et al., 2015 (65) fizeram uma avaliação que contou uma modesta amostra de 80 pacientes apenas do sexo feminino com uma faixa de idade compreendendo pacientes entre 19 e 40 anos. Não foram observadas diferenças entre PTA-baixas dos dois grupos. Porém, houve uma diferença significativa quando comparados os limiares auditivos das frequências altas entre os grupos estudados. Foi realizada uma

regressão linear multivariada considerando obesidade mórbida que também não foi capaz de demonstrar relação com alterações dos valores de PTA-baixas ou PTA-altas em ambas as orelhas.

Shashikala et al., 2015 (66) apresentaram uma pequena análise composta por 60 paciente divididos entre casos e controles comparando os limiares auditivos entre os dois grupos para cada frequência em cada uma das orelhas. O ponto de corte utilizado para definir os casos foi de 25 kg/m² (média: 29.21 +/- 3.03), o sexo dos indivíduos não foi definido. O estudo encontrou maiores limiares auditivos nos casos, particularmente, para as frequências consideradas baixas (0.5, 1 e 2 kHz) em ambas as orelhas.

Umesawa et al., 2017 (67) apresenta um trabalho realizado na população japonesa referindo que o IMC >25 é sobrepeso e mostrando que proporção de mulheres com perda auditiva neurossensorial idiopática e sobrepeso foi maior do que nos controles para a faixa de idade entre 60 e 69 anos.

4. 5 RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos estudos foi avaliado pela escala do Joanna Briggs Institute, uma escala bem aceita e descrita para uso de estudos de prevalência, aplicada para cada tipo de delineamento (transversal, caso-controle ou coorte). (64) (Apêndice B, C e D). Os estudos foram categorizados como “baixa qualidade” se atingissem até 49% de pontuação “sim”; “moderada qualidade” se atingissem entre 50% a pontuação de 69% “sim”; e “alta qualidade” quando atingissem mais de 70% pontuação “sim”.

Um resumo da avaliação do risco de viés dos artigos incluídos encontra-se descrito na tabela 6.

Todos os quatro estudos de coorte realizados foram classificados como de alta qualidade. Assim como todos os treze estudos transversais. Em relação aos estudos do tipo caso- controle, apenas um (66) foi classificado como de moderada qualidade, sendo os demais (65, 66, 67) considerados como de alta qualidade.

Tabela 6 - Risco de viés

Título	TOTAL	RISCO
Estudos transversais		
Fransen, et al. (2008)	87,5%	Baixo
Ferreira, et al. (2013)	100%	Baixo
Frederiksen, et al.(2014)	87,5%	Baixo
Lohi, et al. (2006)	75%	Baixo
Hong, et al. (2015)	100%	Baixo
Kim, et al. (2016)	87,5%	Baixo
Linssen, et al. (2013)	75%	Baixo
Tan et al. (2017)	100%	Baixo
Aghazadeh-Attari et al. (2017)	87,5%	Baixo
Rigters et al. (2016)	87,5%	Baixo
Zhan et al. (2011)	75%	Baixo
Lee, H. Y. et al. (2016)	87,5%	Baixo
Lee, J. S. et al. (2015)	100%	Baixo
Estudos caso-controle		
Üçler, et al. (2015)	100%	Baixo
Shashikala et al (2015)	60%	Moderado
Umesawa et al. (2017)	90%	Baixo
Estudos de coorte		
Linssen, et al. (2013)	90%	Baixo
Cruickshanks, et al. (2015)	90%	Baixo
Engdahl, et al. (2015)	81%	Baixo
Helzner, et al. (2011)	81%	Baixo

5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a ocorrência de perda auditiva em adultos obesos, por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos estudos com desenho transversal, caso-controle e de coorte que, em sua maioria, indicaram que o excesso de peso se relaciona com maior frequência de perda auditiva. Este estudo representa, para nosso conhecimento, a primeira revisão sistemática que investigou esta associação.

Uma revisão narrativa anterior sugeriu que a obesidade não estaria associada com a ocorrência de perda auditiva na população adulta, mas sim na população adolescente (68). Entretanto, não foi conduzida metanálise dos estudos clínicos que exploraram esta associação, o que limitou suas conclusões. Este mesmo estudo descreveu que esta associação pode ser de causalidade e discutiu que os potenciais mecanismos envolvidos. Entre eles, destaca-se a vasoconstrição da irrigação do ouvido interno, observada no contexto do excesso de peso (68). A cóclea é um órgão extraordinariamente vulnerável à hipoxia (69), sendo assim qualquer lesão que prejudique a vascularização dos esterocílios presentes no ouvido interno é capaz de levar a perda auditiva pelo fato de estas células não terem poder de regeneração (68). Os autores sugeriram, também, que a obesidade poderia elevar a tensão mecânica nas paredes dos capilares, lesar os capilares por ativação de receptores inflamatórios, predispor ao aparecimento de infecções, além de causar hipoxia por aumentar o estresse oxidativo (68).

Considerando a plausibilidade biológica da obesidade como determinante de perda auditiva, foram investigados os estudos observacionais que exploraram esta associação em adultos e idosos.

Entre os estudos observacionais, a modalidade metodológica disponível mais robusta para explorar o risco de a obesidade provocar perda auditiva é o estudo de coorte, a partir do qual é possível inferir relação de causalidade, ou seja, determinar a contribuição de um fator (exposição, neste caso a obesidade) para a etiologia de uma determinada condição (neste caso, a perda auditiva), pelo cálculo do risco relativo ou o risco atribuível. Entretanto, estes estudos apresentam custo elevado e podem ser ineficientes se o desfecho é raro ou a doença tem um longo período de latência, como é o caso da investigação da associação explorada no presente estudo. Nesta revisão, foram incluídos 4 estudos de coorte realizados em países diferentes e

que variaram com relação à idade dos sujeitos incluídos, ao tempo de seguimento e as medidas de associação empregadas. Dentre eles, todos apresentavam baixo risco de viés. Além disso, 2 deles mostram a obesidade como um fator de risco isolado para perda auditiva.

A maioria dos estudos incluídos na presente revisão apresentou desenho transversal, que são limitados em fornecer informações a respeito da prevalência da doença na população de risco. A medida de associação tradicionalmente usada nestes estudos é a razão de prevalências (70). Porém, alguns estudos referem que o cálculo da razão de chances (ou *odds-ratio*) pode ser usado na avaliação de associações com desfechos binários (71, 72), podendo ter seu resultado comparado à razão de prevalência quando o desfecho estudado é raro (73). Outra abordagem possível para apresentação dos resultados envolve a utilização do modelo Bayesiano, que representa uma maneira unificada de estimar o risco relativo para situações com desfechos binários e dados dependentes ou independentes (74).

Os 3 estudos caso-controle incluídos descreveram associação, porém discordaram sobre as frequências auditivas em que se observava baixa acuidade auditiva.

Dentre os 13 estudos transversais, 10 foram classificados como de alta qualidade metodológica e 10 deles utilizaram a razão de chances ou o modelo Bayesiano como medida de associação. A maior parte dos estudos transversais (9 deles) descreveu maior frequência entre valores elevados de IMC e perda auditiva (51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Porém, em alguns deles, esse resultado foi restrito ao sexo masculino (55) ou feminino (60). Outros trabalhos não apresentaram os dados da qualidade auditiva de homens e mulheres separadamente, o que limita a avaliação da influência do sexo na associação entre a obesidade e a perda auditiva, na presente revisão. Cabe destacar, contudo, que estudos anteriores sugeriram haver diferenças entre os sexos na ocorrência de perda auditiva sem um histórico significativo de exposição ao ruído (75).

Alguns estudos especularam que a causa subjacente dessas diferenças entre os sexos pode ser uma diferença na distribuição e capacidade do tecido adiposo em homens e mulheres. Foi observada, em mulheres associação positiva entre a área de tecido adiposo visceral (VAT) e o limiar auditivo médio em frequências baixas e altas, sem resultado semelhante em homens (76). Os efeitos dos hormônios sexuais sobre a função auditiva ainda são controversos e contraditórios. Entretanto, estes hormônios

são capazes de influenciar a ocorrência de obesidade e a distribuição do tecido adiposo que, como descrito anteriormente, pode influenciar a perda auditiva.

O estrogênio tem um papel na regulação central da homeostase energética, incluindo a modulação do comportamento alimentar e do gasto energético, de forma que pode interferir no desenvolvimento e progressão da obesidade (77). Foi observado que a ausência do receptor de estrogênio alfa (ER α) seletivamente no cérebro foi capaz de induzir a obesidade (77) e que o 17 β -estradiol aumentou o gasto energético de roedores - hamsters, ratos e camundongos – por promover aumento de lipólise e termogênese do tecido adiposo marrom (77).

Os esteróides sexuais têm algumas semelhanças com as neurotrofinas para regular a morte celular, a migração neuronal, a neurogênese, bem como a plasticidade dos neurotransmissores (78). A sinalização por estes hormônios envolve interações entre receptores nucleares e interações com neurotrofinas e vias de transdução de sinal de neurotransmissores (78). Pelo fato de haver neurotrofinas (neurotrofina-3) na comunicação entre as células ciliadas da orelha interna e o cérebro (79), essa modulação provocada pelos esteróides pode ser uma das justificativas das diferenças auditivas observadas entre homens e mulheres aplicadas ao contexto da obesidade.

Um estudo descreveu haver expressão de receptores relacionados ao estrogênio na orelha interna e mostrou deficiência auditiva em modelo de camundongo com deleção do gene que codifica o receptor de estrogênio- gamma (ER γ), reforçando a importância dos receptores estrogênicos para a audição (80). Em contrapartida, em outro estudo foi descrito que a idade avançada da menopausa e a maior duração da terapia de reposição estrogênica na pós-menopausa podem estar associadas a maior risco de perda auditiva (81), o que sugere um possível papel deletério do estrogênio para a função auditiva.

Um outro esteroide sexual apontado como capaz de influenciar as funções auditivas é a progesterona. O estudo realizado por Guimarães, et. al, 2006 (82) revelou déficits na sensibilidade auditiva e no processamento da fala em mulheres fizeram uso de terapia de reposição hormonal pós-menopausa com estrógeno e progesterona, em relação a mulheres saudáveis da mesma faixa etária ou mulheres em uso apenas de estrogênio no período pós-menopausa. Esses déficits de processamento auditivo se manifestaram nos níveis da orelha (sistema auditivo periférico) e do cérebro (sistema auditivo central) (82).

Estes dados, em conjunto, indicam que o sexo e, na mulher, o estado do eixo reprodutivo e uso de terapia de reposição hormonal pós-menopausa, apresentam o potencial de influenciar a função auditiva. Embora os mecanismos envolvidos nesta potencial influência precisem ser elucidados, é importante que estes fatores sejam considerados como confundidores em estudos que avaliam a associação entre a obesidade e a perda auditiva, como aqueles incluídos na presente revisão. A maioria dos estudos incluídos na presente revisão, não levaram em conta a diferenciação entre os sexos e nenhum deles levou em conta o uso de reposição hormonal pelas participantes mulheres.

De acordo com os critérios de Hill propostos em 1965 (83), a demonstração de causalidade deve se basear em vários critérios além da demonstração de associações epidemiológicas, dentre eles, as evidências experimentais. Para a associação estudada nessa revisão, estudos experimentais em humanos são inviáveis por questões éticas. Então, a ferramenta que pode ser utilizada para corroborar os efeitos biológicos são os estudos pré-clínicos, *in vivo* e *in vitro*.

Em um modelo animal de obesidade, de camundongos CD1 com obesidade induzida por dieta, foi observada atividade inflamatória, hipoxia e ativação de sinalização apoptótica, dependente e independente de caspase, no ligamento espiral e no glânglio espiral da cóclea (45). Um dos mecanismos descritos como sendo capaz de modular a sinalização apoptótica e diminuição de estereocílios no órgão de Corti é a deficiência de adiponectina observada em camundongos obesos (23). O papel protetor da adiponectina foi sugerido por sua capacidade de reverter a atividade apoptótica induzida por hipóxia em cultura de células HEI-OC1 auditivas, sendo considerada um fator protetor para presbiacusia (44). Os estudos ainda não concordam sobre o papel da adiponectina quando existem outras comorbidades (84). Ainda faltam estudos *in vitro* e *in vivo* que elucidem completamente a questão.

Algumas limitações desta revisão sistemática devem ser consideradas. Ainda que a maioria dos estudos tenha indicado maiores frequências de hipoacusia entre adultos obesos, houve dificuldade em comparar os resultados dos diferentes estudos pelas diferentes técnicas de aferição de capacidade auditiva, dos pontos de corte utilizados para definir a perda auditiva e das medidas de associação. Assim, não foi possível sintetizar quantitativamente os resultados com uma metanálise.

Cabe destacar que a norma internacional ISO 8253-1:1989 (International Organization for Standardization, Acoustics -- Audiometric test methods -- Part 1:

Basic pure tone air and bone conduction threshold audiometry) (85) estabeleceu requisitos e procedimentos necessários para a realização da audiometria tonal por via aérea e óssea e definiu níveis máximos de pressão sonora permissíveis para o ruído ambiente onde é realizada a pesquisa. Nem todos os estudos incluídos na presente revisão descreveram, claramente, que utilizaram esta norma, apenas 2 deles utilizaram cabines em que não havia isolamento acústico (51, 54). Isso fez com que Linssen, et al., 2013 (51) excluíssem a frequências de 0.5 kHz, presentes em ambientes ruidoso, com o intuito de diminuir os vieses da análise.

Outra dificuldade comparativa diz respeito à falta de uniformidade na classificação das frequências auditivas consideradas baixas, médias e altas. Além disso, alguns estudos não descreveram os limiares auditivos na frequência de 6 e 8 kHz, importantes na inteligibilidade da fala (6, 10). Tal fato dificulta as conclusões sobre os prejuízos gerados na comunicação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão mostrou maiores prevalências de hipoacusia em indivíduos adultos obesos . Os estudos longitudinais incluídos, embora pouco numerosos, sugerem uma relação de causa e efeito, ou seja, que a obesidade possa ser implicada como etiologia da perda auditiva. Além disso, a associação foi observada em diferentes etnias. Entretanto, a despeito da plausibilidade biológica da associação, indicada pelos dados de estudos com modelos animais e cultura de células, é importante destacar que a heterogeneidade entre os estudos e o número limitado de estudos longitudinais limita conclusões mais definitivas a respeito da associação entre obesidade e perda auditiva. Estudos adicionais, preferencialmente com desenho longitudinal e tempo de seguimento prolongado, são necessários para o estabelecimento de conclusões definitivas. Estas investigações poderiam esclarecer se a função auditiva deve ser avaliada rotineiramente em pacientes com obesidade e, também, se haveria potencial de reversibilidade com o tratamento da obesidade.

7 CONCLUSÃO

Apresente revisão sistemática da literatura mostrou que a maioria dos estudos observacionais conduzidos em humanos adultos indica maior prevalência de hipoacusia e piores limiars auditivos em indivíduos obesos.

- Do total de 19 estudos que exploraram esta associação, 4 deles apresentaram desenho longitudinal (estudos de coorte) e o restante apresentou desenho transversal.
- A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés segundo a escala do Joann Briggs Institute, sendo considerados de alta qualidade.

8 REFERÊNCIAS

- 1) Organização mundial de saúde [homepage na internet]. Deafness and hearing loss [acesso em 07 de ago de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>.
- 2) Bisol, C. A. & Valentini, C. B. Surdez e Deficiência Auditiva - qual a diferença? Objeto de Aprendizagem Incluir – UCS/FAPERGS, 2011. [acesso em: 07 de ago de 2017] Disponível em: http://www.grupoelri.com.br/Incluir/downloads/OA_SURDEZ_Surdez_X_Def_Audit_T_exto.pdf.
- 3) Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2015). Pesquisa Nacional de Saúde 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões.
- 4) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.073, de 28 de setembro de 2004. Institui a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- 5) Smith, S. W. The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing. California: California Technical Publishing, 1997.
- 6) Center for Diseases Control and prevention [homepage na internet]. Hearing Loss Homepage [acesso em: 15 de ago de 2017] Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/sound.html>
- 7) da Costa, S. S., Cruz, O. L. M., de Oliveira, J. A. A. Otorrinolaringologia: princípios e práticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- 8) Sistema de conselhos federais e regionais de fonoaudiologia. Manual de procedimentos em audiometria tonal limiar, logaudiométrica e medidas de imitância acústica. Brasília, 2013
- 9) Lloyd, L. L., Kaplan, H.. Audiometric interpretation: a manual of basic audiometry. Baltimore: University Park Press; 1978.
- 10) Russo, I. C. P., Pereira, L. D., Carvalho, R. M. M., Anastásio, A. R. T. Encaminhamentos sobre a classificação do grau de perda auditiva em nossa realidade. Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia 2009; 14(2); 287-288.
- 11) Sillman, S.; Silverman, C. A. Auditory diagnosis: principles and applications. San Diego: Singular Publishing Group; 1997. P.: 44-52
- 12) Margolis, R. H., & Saly, G. L. Toward a standard description of hearing loss. Int J Audiol, 2007, 46(12), 746-758.

- 13) Kaya, K. H., Koç, A. K., Sayın, İ., Güneş, S., Canpolat, S., Şimşek, B., Kayhan, F. T. Etiological classification of presbycusis in Turkish population according to audiogram configuration. *Kulak Burun Bogaz Ihtisas Derg*, 2015, 25(1), 1-8.
- 14) Demeester, K., Van Wieringen, A., Hendrickx, J. J., Topsakal, V., Fransen, E., Van Laer, L., et al. Audiometric shape and presbycusis. *Int J Audiol*, 2009, 48(4), 222-232.
- 15) Guild, S. R. A method of classifying audiograms. *The Laryngoscope*, 1932, 42(11), 821-836.
- 16) Carhart, R. An improved method for classifying audiograms. *The Laryngoscope*, 1945, 55(11), 640-662.
- 17) Marazita, M. L., Ploughman, L. M., Rawlings, B., Remington, E., Arnos, K. S., Nance, W. E. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the US school-age population. *Am J Med Genet A*, Jun 1993, 46(5), 486-491.
- 18) Gürtler, N., Lalwani, A. K. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin N Am*, 2002, 35(4), 891-908.
- 19) Neto, J. F. L. Perda Auditiva Genética. In: Godinho, R., Sih, T., & Ramos, S. R. *Avaliação Auditiva na Infância. IV Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO*. Guarulhos/SP: Lis Gráfica & Editora, 2006, 254-263.
- 20) Godinho, R., Keogh, I., & Eavey, R. . Perda auditiva genética. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2003, 69(1), 100-4.
- 21) American Speech-Language-Hearing Association [homepage na internet] Acquired-Hearing-Loss [acesso em: 03 ago de 2017] Disponível em: <http://www.asha.org/public/hearing/Acquired-Hearing-Loss/>
- 22) Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., Chrousos, G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*, 2011, 9(1), 48.
- 23) Saad, M. J., Zanella, M. T., & Ferreira, S. R. G. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 2006, 50(2), 161-162.
- 24) Grundy, S. M., Becker, D., Clark, L. T., Cooper, R. S., Denke, M. A., Howard, J., McKenney, J. M., et al. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 2002, 106(25), 3143-3421.
- 25) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – A new world wide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.

- 26) Akinpelu, O. V., Ibrahim, F., Waissbluth, S., & Daniel, S. J. Histopathologic changes in the cochlea associated with diabetes mellitus—a review. *Otology & Neurotology*, 2014, 35(5), 764-774.
- 27) Rarey, K. E., Ma, Y. L., Gerhardt, K. J., Fregly, M. J., Garg, L. C., & Rybak, L. P. Correlative evidence of hypertension and altered cochlear microhomeostasis: electrophysiological changes in the spontaneously hypertensive rat. *Hearing research*, 1996, 102(1-2), 63-69.
- 28) Oron, Y., Elgart, K., Marom, T., & Roth, Y. Cardiovascular risk factors as causes for hearing impairment. *Audiology and Neurotology*, 2014, 19(4), 256-260.
- 29) World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO; 2000. (WHO Technical Report Series 894).
- 30) Organização mundial de saúde [homepage na internet]. Body mass index - BMI [acesso em 15 de set de 2017]. Disponível em: www.who.int/bmi/index.jsp
- 31) de Obesidade, D. B. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da Síndrome Metabólica. ABESO 4ª ed. São Paulo, 2016.
- 32) WHO, Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 2004, v. 363, n. 9403, p. 1573.
- 33) World Health Organization. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*. 2000
- 34) James, W. P. T., Chunming, C., & Inoue, S.. Appropriate Asian body mass indices?. *Obesity Reviews*, 2002, 3(3), 139-139.
- 35) Organização mundial de saúde [homepage na internet]. Obesity and overweight [acesso em 28 de mar de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 36) BRASIL, VIGITEL. Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. 2016.
- 37) Tremmel, M., Gerdtham, U. G., Nilsson, P. M., Saha, S. Economic burden of obesity: a systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(4), 435.
- 38) de Oliveira, M. L., Santos, L. M. P., & da Silva, E. N. Direct healthcare cost of obesity in Brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. *PloS one*, 2015, 10(4), e0121160.

- 39) Bahia, L., Coutinho, E. S. F., Barufaldi, L. A., de Azevedo Abreu, G., Malhão, T. A., de Souza, C. P. R., Araujo, D. V. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC public health*, 2012, 12(1), 440.
- 40) Kuryszko, J., Sławuta, P., & Sapikowski, G. Secretory function of adipose tissue. *Polish journal of veterinary sciences*, 2016, 19(2), 441-446.
- 41) Clement, K., Viguier, N., Poitou, C., Carette, C., Pelloux, V., Curat, C. A., Vidal, H., et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *The FASEB Journal*, 2004, 18(14), 1657-1669.
- 42) Ledantes JAP. *Visfatina: un potencial biomarcador de esteatohepatitis no alcohólica en mujeres con obesidad mórbida no diabéticas [tese]*. Reus-Tarragona, Espanha: Universitat Rovira I Virgili; 2013.
- 43) Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011; 12(5): 3117-32.
- 44) Tanigawa, T., Shibata, R., Ouchi, N., Kondo, K., Ishii, M., Katahira, N., Kihara, S., et al. Adiponectin deficiency exacerbates age-related hearing impairment. *Cell death & disease*. 2014; 5(4), e1189.
- 45) Hwang, J. H., Hsu, C. J., Yu, W. H., Liu, T. C., Yang, W. S. Diet-induced obesity exacerbates auditory degeneration via hypoxia, inflammation, and apoptosis signaling pathways in CD/1 mice. *PLoS One*. 2013; 8(4), e60730.
- 46) Brasil, Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, & Departamento de Ciência e Tecnologia. (2014). *Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico*.
- 47) Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4), 264-269.
- 48) Cruickshanks, K. J., Nondahl, D. M., Dalton, D. S., Fischer, M. E., Klein, B. E., Klein, R., Tweed, T. S., et al. Smoking, central adiposity, and poor glycemic control increase risk of hearing impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(5), 918-924.
- 49) Engdahl, B., Aarhus, L., Lie, A., Tambs, K. Cardiovascular risk factors and hearing loss: The HUNT study. *Int J Audiol*. 2015; 54(12), 958-966.

- 50) Helzner, E. P., Patel, A. S., Pratt, S., Sutton-Tyrrell, K., Cauley, J. A., Talbott, E., Newman, A. B., et al. Hearing sensitivity in older adults: associations with cardiovascular risk factors in the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(6), 972-979.
- 51) Linssen, A. M., van Boxtel, M. P., Joore, M. A., Anteunis, L. J. Predictors of hearing acuity: cross-sectional and longitudinal analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 69(6), 759-765.
- 52) Fransen, E., Topsakal, V., Hendrickx, J. J., Van Laer, L., Huyghe, J. R., Van Eyken, E., Demeester, K., et al. Occupational noise, smoking, and a high body mass index are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population-based multicenter study. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2008; 9(3), 264-276.
- 53) Ferreira, J. M., Fontenele, M., Câmara, S., de Almeida, P. C., Neto, J. B., da Silva, C. A. B. Alterações auditivas associadas a complicações e comorbidades no diabetes mellitus tipo 2. *Audiology Communication Research.* 2013; São Paulo, 18(4), 250-259.
- 54) Frederiksen, T. W., Ramlau-Hansen, C. H., Stokholm, Z. A., Grynderup, M. B., Hansen, Å. M., Lund, S. P., Kolstad, H. A., et al. Atherogenic risk factors and hearing thresholds. *Audiol Neurootol.* 2004; 19(5), 310-318.
- 55) Lohi, V., Hannula, S., Ohtonen, P., Sorri, M., Mäki-Torkko, E. Hearing impairment among adults: the impact of cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors. *Int J Audiol.* 2015; 54(4), 265-273.
- 56) Hong, J. W., Jeon, J. H., Ku, C. R., Noh, J. H., Yoo, H. J., Kim, D. J. The prevalence and factors associated with hearing impairment in the Korean adults: the 2010–2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (observational study). *Medicine.* 2015; 94(10).
- 57) Kim, S. H., Won, Y. S., Kim, M. G., Baek, Y. J., Oh, I. H., Yeo, S. G. Relationship between obesity and hearing loss. *Acta oto-laryngologica.* 2016; 136(10), 1046-1050.
- 58) Tan, H. E., Lan, N. S. R., Knuiman, M. W., Divitini, M. L., Swanepoel, D. W., Hunter, M., Santa Maria, P. L., et al. Associations between cardiovascular disease and its risk factors with hearing loss—a cross-sectional analysis. *Clinical Otolaryngology.* 2018; 43(1), 172-181.
- 59) Aghazadeh-Attari, J., Mansorian, B., Mirza-Aghazadeh-Attari, M., Ahmadzadeh, J., & Mohebbi, I. Association between metabolic syndrome and sensorineural hearing

loss: a cross-sectional study of 11,114 participants. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10, 459.

60) Rigters, S. C., Metselaar, M., Wieringa, M. H., De Jong, R. J. B., Hofman, A., Goedegebure, A. Contributing determinants to hearing loss in elderly men and women: results from the population-based Rotterdam study. *Audiol Neurootol.* 2016, 21(Suppl. 1), 10-15.

61) Zhan, W., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., Klein, R., Huang, G. H., Pankow, J. S., Tweed, T. S., et al. Modifiable determinants of hearing impairment in adults. *Preventive medicine.* 2011, 53(4-5), 338-342.

62) Lee, H. Y., Choi, Y. J., Choi, H. J., Choi, M. S., Chang, D. S., Kim, A. Y., Cho, C. S. Metabolic syndrome is not an independent risk factor for hearing impairment. *The journal of nutrition, health & aging.* 2016; 20(8), 816-824.

63) Lee, J. S., Choi, H. G., Jang, J. H., Sim, S., Hong, S. K., Lee, H. J., Kim, H. J., et al. Analysis of predisposing factors for hearing loss in adults. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(8), 1175-1182.

64) Munn, Z., Moola, S., Riitano, D., Lisy, K., et al. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *International journal of health policy and management.* 2014; 3(3), 123.

65) Üçler, R., Turan, M., Garça, F., Acar, İ., Atmaca, M., Çankaya, H. The association of obesity with hearing thresholds in women aged 18–40 years. *Endocrine.* 2016; 52(1), 46-53.

66) Shashikala, K. T., Srinivas, K. Sensorineural hearing loss in young adults with BMI of 25 or more. *Journal of evolution of medical and dental sciences.* 2015; 4(29), 4997-5002.

67) Umesawa, M., Kobashi, G., Kitoh, R., Nishio, S. Y., Ogawa, K., Hato, N., Ishikawa, K., et al. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta oto-laryngologica.* 2017; 137(sup565), S17-S23.

68) Dhanda, N., Taheri, S. A narrative review of obesity and hearing loss. *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(7), 1066.

69) Mazurek, B., Winter, E., Fuchs, J., Haupt, H., Gross, J. Susceptibility of the hair cells of the newborn rat cochlea to hypoxia and ischemia¹. *Hear Res.* 2003; 182(1-2), 2-8.

- 70) Thompson, M. L., Myers, J. E., Kriebel, D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done?. *Occupational and environmental medicine*. 1998; 55(4), 272-277.
- 71) Martinez, B. A. F., Leotti, V. B., Nunes, L. N., Machado, G., Corbellini, L. G. Odds Ratio or Prevalence Ratio? An Overview of Reported Statistical Methods and Appropriateness of Interpretations in Cross-sectional Studies with Dichotomous Outcomes in Veterinary Medicine. *Frontiers in veterinary science*. 2017; 4, 193.
- 72) Zocchetti, C., Consonni, D., Bertazzi, P. A. Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(1), 220-223.
- 73) Torman, V. B. L., Camey, S. A. Bayesian Models for Estimating Relative Risks with Binary and Polytomous Outcomes [dissertação]. Porto Alegre, RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013. hdl. handle. net/10183/80066. Accessed, 7.
- 74) Torman, V. B. L., Camey, S. A. Bayesian models as a unified approach to estimate relative risk (or prevalence ratio) in binary and polytomous outcomes. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015; 12(1), 8.
- 75) Pearson, J. D., Morrell, C. H., Gordon-Salant, S., Brant, L. J., Metter, E. J., Klein, L. L., Fozard, J. L. Gender differences in a longitudinal study of age-associated hearing loss. *J Acoust Soc Am*. 1995; 97(2), 1196-1205.
- 76) Kim, T. S., Park, S. W., Kim, D. Y., Kim, E. B., Chung, J. W., So, H. S. Visceral adipose tissue is significantly associated with hearing thresholds in adult women. *Clinical endocrinology*. 2014; 80(3), 368-375.
- 77) Xu, Y., Lopez, M. Central Regulation of Energy Metabolism by Estrogens. *Molecular metabolism*. 2018.
- 78) Simerly, R. B. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annu Rev Neurosci*. 2002; 25(1), 507-536.
- 79) Wan, G., Gómez-Casati, M. E., Gigliello, A. R., Liberman, M. C., Corfas, G. Neurotrophin-3 regulates ribbon synapse density in the cochlea and induces synapse regeneration after acoustic trauma. *Elife*. 2014; 3, e03564.
- 80) Nolan, L. S., Maier, H., Hermans-Borgmeyer, I., Giroto, G., Ecob, R., Pirastu, N., Davis, A., et al. Estrogen-related receptor gamma and hearing function: evidence of a role in humans and mice. *Neurobiol Aging*. 2013; 34(8), 2077-e1.

- 81) Curhan, S. G., Eliassen, A. H., Eavey, R. D., Wang, M., Lin, B. M., Curhan, G. C.. Menopause and postmenopausal hormone therapy and risk of hearing loss. *Menopause*. 2017; 24(9), 1049-1056.
- 82) Guimaraes, P., Frisina, S. T., Mapes, F., Tadros, S. F., Frisina, D. R., Frisina, R. D. Progesterone negatively affects hearing in aged women. *National Academy of Sciences*. 2006; 103(38), 14246-14249.
- 83) Hill, A. B. *The environment and disease: association or causation?*. 1965.
- 84) Kershaw, E. E., & Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6), 2548-2556.
- 85) ISO: International Organization for Standardization. (1989). *Audiometric test methods-Part 1: Basic pure tone air and bone conduction threshold audiometry*. ISO 8253-1: 1989.

ANEXOS

ANEXO A - Diretriz de redação do manuscrito – Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) - Tradução não validada. (46)

- A introdução deve conter:

- definição do problema;
- hipótese;
- descrição do(s) desfecho(s) do estudo;
- tipo de exposição ou intervenção utilizada;
- tipo de desenhos ou estudo utilizados; e
- população do estudo.

- A estratégia de busca deve conter:

- qualificação dos pesquisadores (por exemplo, bibliotecários e pesquisadores);
- estratégia de busca, incluindo o período de tempo envolvido e palavras-chaves;
- quais esforços foram realizados para incluir todos os estudos disponíveis, incluindo contato com os autores dos estudos primários;
- bases de dados e registros pesquisados;
- software de busca utilizado, nome e versão, incluindo recursos especiais utilizados;
- uso de busca manual (por exemplo, lista de referências dos artigos obtidos);
- lista de citações recuperadas pela estratégia de busca e lista de citações excluídas, com suas justificativas;
- método para manejo de artigos publicados em outros idiomas além do inglês;
- método para manejo de resumos e estudos não publicados; e
- descrição de qualquer contato com os autores.

- A seção de métodos deve incluir:

- descrição da relevância ou adequação dos estudos agrupados para avaliar a hipótese a ser testada;
- justificativa para a seleção e codificação de dados (por exemplo, princípios clínicos ou conveniência);
- documentação de como os dados foram classificados e codificados (por exemplo, revisores independentes, "cegamento" e confiabilidade entre os revisores);
- avaliação dos fatores de confusão (por exemplo, se a comparabilidade dos casos e controles foi apropriada);

- avaliação da qualidade do estudo, incluindo “cegamento” dos avaliadores/revisores;
 - uso de análise estratificada ou de regressão considerando as possíveis variáveis preditoras de desfecho;
 - avaliação da heterogeneidade;
 - descrição dos métodos estatísticos (por exemplo, descrita completa de modelos de efeitos fixos ou aleatórios, considerando a justificativa para escolha do método e se o modelo leva em conta as variáveis preditoras, efeito dose-resposta, o meta-análise cumulativa) com detalhes suficientes para serem replicados; e
 - se serão apresentados tabelas e gráficos.
- A seção de resultados deve incluir:
- resumo gráfico das estimativas dos estudos primários e a estimativa global de efeito;
 - um quadro com informações descritivas para cada estudo incluído;
 - resultados dos testes de sensibilidade (por exemplo, viés de publicação);
 - resultados dos testes de sensibilidade (por exemplo, análise de subgrupo); e
 - indicação de incerteza estatística dos resultados.
- A discussão deve incluir:
- a avaliação quantitativa do risco de viés (por exemplo, viés de publicação);
 - justificativa para a exclusão (por exemplo, a exclusão de estudos em idioma não inglês);
 - avaliação da qualidade dos estudos incluídos; e
 - a discussão também deve incluir a discussão de questões relacionadas ao risco de viés, incluindo viés de publicação, variáveis de confusão e outros vieses.
- A conclusão deve incluir:
- consideração de explicações alternativas para os resultados observados;
 - generalização das conclusões (ou seja, adequadas para os dados apresentados);
 - considerações para futuras pesquisas; e
 - divulgação da fonte de financiamento.

ANEXO B - PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist Item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANEXO C - Registro Prospero

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Association between obesity and hearing loss: a systematic review

Natacha Thalita Amorim

Citation

Natacha Thalita Amorim. Association between obesity and hearing loss: a systematic review. PROSPERO 2016:CRD42016051131 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016051131

Review question(s)

Is obesity associated with hearing loss or hearing impairment?

Searches

We will search the following electronic bibliographic databases: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scielo, The Cochrane Library and Web of Science.

The search strategy will include only terms relating to the exposition combined with the outcomes. The keywords will be selected based on the MeSH terms to MEDLINE, Cochrane and health descriptor to Scielo and LILACS.

Types of study to be included

Cross-sectional, cohort and case-control studies

Condition or domain being studied

The review will focus on studies that assessed the association between obesity and idiopathic sensorineural hearing loss

Participants/ population

Adults aged 18 years and older

Intervention(s), exposure(s)

Obesity defined by body mass index (higher than 30 kg/m²)

Comparator(s)/ control

Absence of obesity (recommended weight, BMI 18.5-24.9 kg/m²)

Context

Studies including subjects who underwent audiometric evaluation and anthropometric data collection

Outcome(s)

Primary outcomes

Hearing impairment or loss.

Exclusion: Hearing loss or impairment induced by noise or sensorineural hearing loss with a defined cause

Secondary outcomes

None

Data extraction, (selection and coding)

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy and those from additional sources will be screened independently by two review authors to identify studies that potentially meet the inclusion criteria outlined above. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by

APÊNDICES

Apêndice A - Formulário de elegibilidade

FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

Associação entre obesidade e perda auditiva: uma revisão sistemática

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO CONTENDO A REFERÊNCIA

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Tipo de estudo:

Caso-controle, transversal ou coorte

Sim Não [excluir] Não está claro

Participantes:

Adultos com 18 anos ou mais

Sim Não [excluir] Não está claro

Exposição:

Obesidade aferida ou referida com IMC calculado > 30

Sim Não [excluir] Não está claro

Desfecho:

Perda auditiva **aferida** por audiometria?

Sim Não [excluir] Não está claro

Os autores apresentaram medida de associação independente entre obesidade e perda auditiva?

Sim Não [excluir] Não está claro

DECISÃO FINAL

Incluir Excluir Não está claro

APÊNDICE B - Resumo do risco de viés, avaliado por Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist para estudos transversais: julgamentos do autor para cada estudo incluído.

Título	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	TOTAL	RISCO
Fransen, et al. (2008)	S	S	S	N	S	S	S	S	87,5%	Baixo
Ferreira, et al. (2013)	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Baixo
Frederiksen, et al.(2014)	S	S	S	S	S	S	N	S	87,5%	Baixo
Lohi, et al. (2006)	S	S	S	N	S	S	S	N	75%	Baixo
Hong, et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Baixo
Kim, et al. (2016)	S	S	S	S	S	S	S	N	87,5%	Baixo
Linssen, et al. (2013)	S	S	S	N	S	S	N	S	75%	Baixo
Tan et al. (2017)	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Baixo
Aghazadeh-Attari et al. (2017)	S	S	S	S	S	S	S	N	87,5%	Baixo
Rigters et al. (2016)	S	S	S	N	S	S	S	S	87,5%	Baixo
Zhan et al. (2011)	S	S	S	N	S	S	S	N	75%	Baixo
Lee, H. Y. et al. (2016)	S	S	S	S	S	S	S	N	87,5%	Baixo
Lee, J. S. et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Baixo

Legenda: S = Sim; N= Não; I= incerto; NA= não se aplica

1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?
2. Os sujeitos do estudo e a configuração foram descritos detalhadamente?
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?
4. Os critérios objetivos e padronizados foram usados para medir a condição?
5. Os fatores de confusão foram identificados?
6. Foram declaradas as estratégias utilizadas para lidar com fatores confundidores?
7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável?
8. Foi utilizada análise estatística apropriada?

APÊNDICE C - Resumo do risco de viés, avaliado por Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist para estudos caso-controle: julgamentos do autor para cada estudo incluído.

Título	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	TOTAL	RISCO
Üçler, et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Baixo
Shashikala et al (2015)	N	S	S	S	S	N	N	S	S	N	60%	Moderado
Umesawa et al. (2017)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	90%	Baixo

Legenda: S = Sim; N= Não; I= incerto; NA= não se aplica

1. Os grupos foram comparáveis além da presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles?
2. Casos e controles foram equiparados adequadamente?
3. Os mesmos critérios foram utilizados para identificação de casos e controles?
4. A exposição foi medida de maneira padronizada, válida e confiável?
5. A exposição foi medida da mesma maneira para casos e controles?
6. Os fatores confundidores foram identificados?
7. Foram declaradas as estratégias utilizadas para lidar com fatores confundidores?
8. Os resultados foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável para casos e controles?
9. O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?
10. Foi utilizada análise estatística apropriada?

APÊNDICE D - Resumo do risco de viés, avaliado por Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist para estudos de coorte: julgamentos do autor para cada estudo incluído.

Título	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	Q 5	Q 6	Q 7	Q 8	Q 9	Q1 0	Q1 1	TOTAL	RISCO
Linssen, et al. (2013)	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	90%	Baixo
Cruickshanks, et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	90%	Baixo
Engdahl, et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	81%	Baixo
Helzner, et al. (2011)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	81%	Baixo

Legenda: S = Sim; N= Não; I= incerto; NA= não se aplica

1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas a grupos expostos e não expostos?
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?
4. Os fatores de confundimento foram identificados?
5. Foram declaradas as estratégias para lidar com fatores confundidores?
6. Os grupos / participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?
7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável?
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorressem?
9. O acompanhamento foi completo e, se não, os motivos para a perda do acompanhamento foram descritos e explorados?
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?

