

Avaliação Otoneurológica em Mulheres Portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico: Estudo Preliminar

Otoneurological Evaluation in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Preliminary Study

*Bianca Simone Zeigelboim**, *Ari Leon Jurkiewicz***, *Aline Palmonari****, *Andréia Alberti****,
*Acyr Rachid Filbo*****, *Karla Alessandra Ferrari******.

* Doutor (Coordenador do Programa de Mestrado em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná).

** Doutor (Professor Adjunto do Programa de Mestrado em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná).

*** Aluna do Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Nenhum).

**** Especialista (Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná).

***** Especialista (Residente do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba/PR).

Laboratório de Otoneurologia da Universidade Tuiuti do Paraná (UTP).

Endereço para correspondência: Bianca Simone Zeigelboim – Rua Gutemberg, 99 - 9º andar - CEP 80420-030 – Curitiba / PR – Telefone / Fax: (41) 3331-7807 –

E-mail: bianca.zeigelboim@utp.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RAO em 10/4/2006 e aprovado em 30/5/2006 23:01:06.

RESUMO

Introdução: Pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) podem apresentar como sintoma inicial uma disacusia neurossensorial unilateral e tontura.

Objetivo: Avaliar o comportamento vestibulococlear em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico.

Métodos: Avaliou-se 10 pacientes do sexo feminino, na faixa etária de 16 a 66 anos, encaminhados do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da cidade de Curitiba para o Laboratório de Otoneurologia da Universidade Tuiuti do Paraná. Realizou-se os seguintes procedimentos: anamnese, inspeção otológica, avaliação audiológica convencional, imitanciometria e avaliação vestibular por meio da vectoeletronistagmografia (VENG).

Resultados: a) Os sintomas mais evidenciados foram dores e/ou inchaço nas juntas em (80,0%), queda de cabelo e manchas na pele (70,0%) em cada; b) O exame audiológico e imitanciométrico mostraram-se sem alteração; c) O exame vestibular esteve alterado em seis pacientes (60,0%) sendo localizado na prova calórica; d) Houve prevalência de alteração no sistema vestibular periférico e, e) Houve predomínio das síndromes vestibulares periféricas irritativas.

Conclusão: Devido à escassez de publicação no Brasil sobre o tema abordado, ressaltamos a importância de se estudar mais a relação dos sistemas auditivo e vestibular na doença imuno-mediada da orelha interna.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, doenças auto-imunes, testes de função vestibular, audição.

SUMMARY

Introduction: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) may present with initial symptoms of a unilateral sensorineural dysacusia and dizziness.

Objective: To evaluate the vestibulocochlear behavior in patients with systemic lupus erythematosus.

Methods: 10 female patients, in the age group of 16 to 66 years, were taken to the Rheumatologic Ward in the Clinical Hospital of the city of Curitiba to the Otoneurological Laboratory of the University of Tuiuti of Paraná. The following procedures were carried out: anamnesis, otoscopy, conventional audiological evaluation, acoustic imittance tests and vestibular evaluation through the vectoelectronistagmography (VENG).

Results: a) The most evident symptoms were pain and/or swelling at the joints in (80.0%), shedding of hair and spots on the skin (70.0% for both); b) The audiological and imitancimetry exam revealed no alterations; c) There were alterations in the vestibular exam in six patients (60.0%) discovered in the caloric test; d) There was a prevalence of alteration in the peripheral vestibular system and, e) There was a major frequency of the peripheral vestibular irritating syndromes.

Conclusion: Due to the shortage of publications in Brazil on the approached theme, we must stress the importance of more research about the relation between the auditory and vestibular systems in the immuno-mediated disease of the internal ear.

Key words: lupus erythematosus systemic, autoimmune diseases. vestibular function tests, hearing.

INTRODUÇÃO

O estudo das doenças imunomediadas da orelha interna é relativamente recente. Teve seu início há cerca de quatro décadas, primeiro na Alemanha com os estudos de LEHNHART, em 1958, e posteriormente no Japão com KIKUCHI, em 1959 (1,2).

Em 1961, BEICKERT detectou a presença de anticorpos em cortes histológicos da cóclea em cobaias (1,2).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória, auto-imune, que mostra suas principais alterações ao nível das menores estruturas vasculares e do tecido conjuntivo subjacente (3,4). Caracteriza-se pela produção de anticorpos contra componentes celulares. Dentre as doenças do tecido conjuntivo é a mais exuberante, tanto no seu aspecto clínico, quanto pela riqueza de anormalidades laboratoriais, acometendo simultânea ou sucessivamente múltiplos órgãos, despertando a atenção das mais variadas especialidades médicas (3-6).

Manifestações clínicas polimórficas podem ser observadas comprometendo diversos sistemas: osteoarticular, muscular, subcutâneo, vascular, renal, nervoso, cardíaco, pulmonar, gastrointestinal, dermatológico (erupção cutânea nas áreas malar e nasal em forma de asa de borboleta), hematológico, ocular e auditivo (3,4-8).

Esta doença acomete indivíduos entre a segunda e a quarta décadas de vida, principalmente no sexo feminino, em idade reprodutiva. Sua etiologia ainda é desconhecida e acredita-se que, disfunções das células T e ativação policlonal das células B resultem na produção de auto-anticorpos (3,6,9-11).

O comprometimento dos sistemas auditivo e vestibular é uma complicação relativamente rara, porém bem definida quando observada nas doenças auto-imunes (DAI) multissistêmicas como a artrite reumatóide, granulomatose de Wegener, LES e outras vasculites (1).

Lesões vasculares na artéria auditiva interna podem levar a sintomas vestibulococleares isolados ou associados. Em aproximadamente um terço dos casos não estão associadas a sintomas vestibulares, pois o acometimento gradual do sistema promove a compensação labiríntica (1,8,12).

MACCABE em 1979 (13) foi o pioneiro a descrever o diagnóstico de disacusia neurosensorial de origem auto-imune, e notou a presença de respostas alteradas ao teste de migração linfocitária, pressupondo a participação de mecanismos imunológicos em 17 casos de perda auditiva

neurosensorial que apresentaram melhora auditiva no tratamento com corticosteróides.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o comportamento vestibulococlear em pacientes portadores de LES.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliaram-se, 10 pacientes do sexo feminino portadores de LES, de 16 a 66 anos de idade, encaminhados do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da cidade de Curitiba / PR, para o Laboratório de Otoneurologia da Universidade Tuiuti do Paraná.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Institucional protocolo nº.023/2005 e após autorização através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos:

Anamnese

Aplicou-se um questionário com ênfase aos sinais e sintomas otoneurológicos, antecedentes pessoais e familiares.

Avaliação Otorrinolaringológica

Realizada com o objetivo de excluir qualquer alteração que pudesse interferir no exame.

Avaliação Audiológica

A audiometria tonal limiar convencional foi realizada com audiômetro Interacoustics AC 40, com fones TDH 39P e com limiares em dB NA. A seguir, pesquisou-se a determinação do limiar de fala (SRT) e do índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF), em cabine acusticamente tratada para impedir a interferência de ruídos estranhos ao teste.

Aplicaram-se as classificações de DAVIS e SILVERMANN (14) e SILMAN e SILVERMANN (15) para caracterização do grau e tipo de perda auditiva.

Medida de Imitação Acústica

Este procedimento foi realizado para avaliar a integridade do sistema tímpano-ossicular por meio da curva timpanométrica e da pesquisa do reflexo acústico. O

equipamento utilizado foi o impedanciômetro Interacoustics AZ-7 e fones TDH 39P. Para interpretação dos resultados, aplicaram-se os critérios de Jerger (16).

Avaliação Vestibular

Os pacientes foram submetidos às seguintes provas que compõem o exame vestibular:

Sem registro

- Pesquisou-se o nistagmo e a vertigem de posição/ posicionamento através da manobra de BRANDT e DAROFF (17).
- Pesquisaram-se os nistagmos espontâneo e semi-espontâneo com os olhos abertos, no olhar frontal e a 30° de desvio do olhar para a direita, esquerda, para cima e para baixo.

Com registro

Para a realização da vectoeletronistagmografia (VENG) utilizou-se um aparelho termossensível, com três canais de registro, da marca Berger, modelo VN316. Após a limpeza da pele das regiões periorbitárias com álcool, colocaram-se, fixados com pasta eletrolítica, um eletrodo ativo no ângulo lateral de cada olho e na linha média frontal, formando um triângulo isósceles, que permitiu a identificação dos movimentos oculares horizontais, verticais e oblíquos. Este tipo de VENG possibilitou obter medidas mais precisas da velocidade da componente lenta (correção vestibular) do nistagmo.

Utilizou-se uma cadeira rotatória pendular decrescente da marca Ferrante, de um estimulador visual marca Neurograff, modelo EV VEC, e de um otocalorímetro a ar, da marca Neurograff, modelo NGR 05.

Realizaram-se as seguintes provas oculares e labirínticas à VENG, segundo os critérios de PADOVAN e PANSINI (18) e MANGABEIRA-ALBERNAZ et al.(19).

- Calibração dos movimentos oculares, nesta etapa do exame, o aspecto clínico avaliado foi à regularidade do traçado, tornando as pesquisas comparáveis entre si.
- Pesquisa dos nistagmos espontâneo (olhos abertos e fechados) e semi-espontâneo (olhos abertos). Nesse registro avaliaram-se a ocorrência, direção, efeito inibidor da fixação ocular (EIFO) e o valor da velocidade angular da componente lenta (VACL) máxima do nistagmo.
- Pesquisa do rastreo pendular para a avaliação da ocorrência e do tipo de curva.

- Pesquisa do nistagmo optocinético, à velocidade de 60° por segundo, nos sentidos anti-horário e horário, na direção horizontal. Avaliaram-se a ocorrência, direção, VACL máxima às movimentações anti-horária e horária do nistagmo.
- Pesquisa dos nistagmos pré e pós-rotatórios à prova rotatória pendular decrescente, estimulando-se os ductos semicirculares laterais, anteriores e posteriores. Para a estimulação dos ductos semicirculares laterais (horizontais) a cabeça foi fletida 30° para frente. Na etapa seguinte, para a sensibilização dos ductos semicirculares anteriores e posteriores (verticais) o posicionamento da cabeça foi de 60° para trás e 45° à direita e, a seguir, 60° para trás e 45° à esquerda, respectivamente. Observaram-se a ocorrência, direção, frequência às rotações anti-horária e horária do nistagmo.
- Pesquisa dos nistagmos pré e pós-calóricos, realizada com o paciente posicionado de forma que a cabeça e o tronco estivessem inclinados 60° para trás, para estimulação adequada dos ductos semicirculares laterais. O tempo de irrigação de cada orelha com ar a 42°C, 20°C e 10°C durou 80s para cada temperatura e as respostas foram registradas com os olhos fechados e, a seguir, com os olhos abertos para a observação do EIFO. Nesta avaliação observaram-se a direção, os valores absolutos da VACL e o cálculo das relações da preponderância direcional e predomínio labiríntico do nistagmo pós-calórico.

Análise Estatística

Aplicou-se o Teste de Diferença de Proporções com a finalidade de comparar os resultados da prova calórica (analisando os valores absolutos e relativos) e do resultado do exame vestibular. Fixou-se 0,05 ou 5% o nível de rejeição na hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Os principais sintomas referidos pelos pacientes encontram-se no Quadro 1.

A avaliação audiológica que inclui a pesquisa dos limiares tonais nas frequências de 250 a 8000 Hz, pesquisa do SRT e do IPRF, foi normal em todos os pacientes.

Com relação as medidas de imitância acústica, encontramos curva timpanométrica normal Tipo A e presença do reflexo acústico em todos os casos.

Os resultados da pesquisa dos nistagmos de posicionamento, espontâneo e semi-espontâneo sem registro, calibração dos movimentos oculares, nistagmos espontâneo e semi-espontâneo com registro, rastreo

Quadro 1. Distribuição da freqüência dos sintomas referidos pelos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Sintomas	N	Freqüência
Dores e/ou inchaço nas juntas	8	80,0%
Queda de cabelo	7	70,0%
Manchas na pele	7	70,0%
Tontura	3	30,0%
Zumbido	2	20,0%
Convulsão	2	20,0%
Desmaio	2	20,0%
Falta de apetite	1	10,0%
Cefaléia	1	10,0%
Fadiga	1	10,0%
N - número de casos		

pendular, nistagmos optocinético, pré e pós-rotatórios, foram sem alteração.

À prova calórica, ocorreram quatro casos (40,0%) de normorreflexia e seis casos (60,0%) de alterados. Destes, três casos (30,0%) de hiperreflexia labiríntica bilateral, um caso (10,0%) de hiperreflexia labiríntica unilateral, um caso (10,0%) de hiporreflexia labiríntica bilateral e um caso (10,0%) de hiporreflexia labiríntica unilateral, conforme demonstra a Tabela 1.

De acordo com o Teste de Proporções, não houve diferença significativa analisando a prova calórica.

Ressaltamos que todas as alterações evidenciadas no exame vestibular ocorreram no sistema vestibular periférico.

Em quatro casos (40,0%) o exame vestibular foi normal, em seis casos (60,0%) ocorreram síndromes vestibulares periféricas, sendo três casos (30,0%) de síndrome vestibular periférica irritativa bilateral, um caso (10,0%) de síndrome vestibular periférica irritativa unilateral, um caso (10,0%) de síndrome vestibular periférica deficitária bilateral e um caso (10,0%) de síndrome vestibular periférica deficitária unilateral, conforme Tabela 2.

De acordo com o Teste de Proporções, não houve diferença significativa analisando o resultado do exame vestibular.

DISCUSSÃO

A prevalência dos sintomas referidos pelos pacientes foram: dor e/ou inchaço nas juntas em oito casos (80,0%) e queda de cabelo e manchas na pele em sete casos (70,0%) em cada. Observamos que os sintomas

Tabela 1. Resultados da prova calórica analisando os valores absolutos e relativos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Prova Calórica	N	Freqüência
Normorreflexia	4	40,0%
Hiperreflexia Labiríntica Bilateral	3	30,0%
Hiperreflexia Labiríntica Unilateral	1	10,0%
Hiporreflexia Labiríntica Bilateral	1	10,0%
Hiporreflexia Labiríntica Unilateral	1	10,0%

N - número de casos

O teste de diferença de proporções resultou em $p = 0,3829$ e ao nível de significância $\alpha = 0,05$ (5%), a diferença não é significativa, pois $p < \alpha$.

Tabela 2. Resultados do exame vestibular em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico.

Resultados	N	Freqüência
E. V. N.	4	40,0%
S.V.P.I.B.	3	30,0%
S.V.P.I.U.	1	10,0%
S.V.P.D.B.	1	10,0%
S.V.P.D.U.	1	10,0%

N - número de casos; E.V.N. - exame vestibular normal; S.V.P.I.B - síndrome vestibular periférica irritativa bilateral; S.V.P.I.U - síndrome vestibular periférica irritativa unilateral; S.V.P.D.B - síndrome vestibular periférica deficitária bilateral; S.V.P.D.U - síndrome vestibular periférica deficitária unilateral. O teste de diferença de proporções resultou em $p = 0,3829$ e ao nível de significância $\alpha = 0,05$ (5%), a diferença não é significativa, pois $p < \alpha$.

otoneurológicos foram muito pouco mencionados, sendo a tontura referida em apenas três casos (30,0%) e o zumbido em dois casos (20,0%), conforme observa-se no Quadro 1. RIBEIRO et al (2) avaliaram 13 pacientes com LES e observaram zumbido e vertigem em cinco pacientes e plenitude aural em nove pacientes. SPERLING et al. (20) avaliaram 84 pacientes e evidenciaram a prevalência do sintoma aural em 26 casos seguido do zumbido em 14 casos. A pouca referência de sintomas vestibulares, segundo os autores (1,8,12) deve-se ao fato de que o acometimento gradual do sistema vestibular promove a compensação labiríntica.

Com relação à prevalência da doença no sexo feminino, os autores (21,22) referem que mais de (80,0%) dos casos de LES ocorrem em mulheres e durante a idade reprodutiva. Explica-se que concentrações fisiológicas e supra-fisiológicas de estrógeno facilitam a resposta imunológica humoral, levando a um aumento da proliferação de células B e da produção de anticorpos. A sugestão

de que os hormônios estrogênicos participam da etiopatogenia do LES respalda-se em estudos experimentais em camundongos na qual as fêmeas desenvolveram quadro semelhante à doença, mais grave e com títulos de auto-anticorpos mais elevados que os machos (3,2,10,11).

Em relação à avaliação audiológica, em nosso estudo, não observamos alterações auditivas. Ressaltamos que a perda auditiva não foi referida também na anamnese pelos pacientes. Em concordância com nossos achados, ATRA et al. (23) pesquisaram a audição em 30 pacientes com LES e também não encontraram alterações auditivas em seus estudos. Os autores referem também que o tratamento medicamentoso não gerou alteração na audição. Já para DECOSTER FERREIRA e MARQUES (1) o comprometimento dos sistemas auditivo e vestibular é uma complicação relativamente rara, porém, bem definida quando presente nas desordens autoimunes multissistêmicas. Para eles, a doença auto-imune da orelha interna (DAIOI) é reconhecida como uma das poucas causas reversíveis da perda auditiva do tipo neurosensorial responsiva ao tratamento com drogas imunossupressoras. O curso da perda auditiva pode ser bilateral, ter caráter flutuante e estar acompanhada de sintomas vestibulares (raro), sugerindo o diagnóstico de doença de Ménière. MACCABE (13) apresentou pela primeira vez o diagnóstico de disacusia neurosensorial na doença auto-imune. Para os autores (2,24) a perda auditiva quando instalada pode progredir do grau moderado a severo em poucos meses. As curvas audiométricas podem ser ascendentes ou descendentes, simétricas ou assimétricas. O IPRF pode apresentar comportamento imprevisível, podendo estar ou não alterado. Geralmente encontra-se bom ou ruim em relação ao limiar tonal puro. RIBEIRO et al. (2) avaliaram 13 pacientes e observaram que apenas dois pacientes apresentaram alteração no exame de audição. Sperling et al (20) observaram perda auditiva do tipo neurosensorial uni e bilateral em 27 pacientes dos 84 avaliados.

A avaliação imitanciométrica em nosso estudo mostrou-se sem alteração. Para diversos autores (2,24) a imitanciométrica pode apresentar curva timpanométrica normal e presença do reflexo acústico.

Com relação ao exame labiríntico por meio da VENG, observamos alteração em 60,0% dos pacientes à prova calórica. Verificamos que as alterações no exame ocorreram no sistema vestibular periférico com predomínio da síndrome vestibular periférica irritativa uni e bilateral (40,0%), conforme descrito nas Tabelas 1 e 2.

Não encontramos na literatura correlação da doença estudada com o exame vestibular para que pudéssemos confrontar nossos achados.

CONCLUSÕES

- 1) Os sintomas otoneurológicos foram pouco mencionados, sendo a tontura evidenciada em 30,0% e o zumbido em 20,0% dos casos;
- 2) O exame audiológico e imitanciométrico mostraram-se sem alteração em todos os pacientes avaliados;
- 3) A alteração no exame vestibular ocorreu em 60,0% dos pacientes, sendo localizada na prova calórica;
- 4) Houve prevalência de alteração do sistema vestibular periférico;
- 5) Houve predomínio das síndromes vestibulares periféricas irritativas.

Observamos uma escassez de publicação no Brasil relacionando a doença estudada com os achados otoneurológicos, tornando-se relevante um estudo mais aprofundado sobre o assunto, que poderá também contribuir para o reconhecimento da importância da avaliação otoneurológica na doença imunomediada da orelha interna, em particular no LES, já que esta é uma entidade de interesse crescente na área médica, em especial na otorrinolaringologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Decoster DMH, Ferreira NGM, Marques MPC. Doenças auto-imune da orelha interna: uma revisão bibliográfica. *Acta AWHO*, 2001, 20:113-6.
2. Ribeiro S, Moraes CLO, Neto GR, Silveira JAM, Gonçalves F, Quintero SM. Avaliação Auditiva (audiometria tonal e emissões otoacústica evocadas - produtos de distorção) em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, 2002, 68:239-43.
3. Verztman L, De Paola D. Doenças difusas do tecido conjuntivo. Rio de Janeiro: Gernasa: 1972. p. 201-61.
4. Verztman L, Leite N, Lederman R. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Cruz Filho. *A Clínica reumatológica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 1980. p. 344-62.
5. Bomtempo CAS, Vasconcelos FPJ, Kakehasi AM, Básalo S, Brito FA, Ferreira GA, et al. Lúpus eritematoso sistêmico e mielite transversa: relato de um caso com necropsia. *Rev Bras Reumatol.*, 2001, 41:296.
6. Verli FD, Cherubini K, Souza MAL. Lúpus eritematoso: uma abordagem estomatológica. *Rev Bras Patol Oral.*, 2004, 3:26-31.
7. Tabosa TP, Souza BDB, Russo FFS. Lúpus eritematoso

- sistêmico associado a miastenia gravis: relato de caso. *Rev Bras Reumatol.*, 2001, 41:298.
8. Cecatto SB, Garcia RID, Costa KS, Anti SMA, Longone E, Rapoport PB. Perda auditiva sensorineural no lúpus eritematoso sistêmico: relato de três casos. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, 2004, 70:398-403.
9. Norris DA. Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.*, 1993, 100:585-685.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptive and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40: 797-803.
11. Yung RL. Mechanisms of lupus: the role of estrogens. *Clin Exp Rheumatol.*, 1999, 17:271-5.
12. Andronopoulos AP, Naxakis S, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Clin Exp Rheumatol.*, 1995, 13:137-41.
13. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 1979, 88:585-9.
14. Davis H, Silverman RS. Hearing and deafness. 3^a ed. New York: Holt, Rinehart & Wilson: 1970. p.253-79.
15. Silman S, Silverman CA. Auditory diagnosis, principles and applications. London: Singular Publishing Group: 1991. p.215-32.
16. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.*, 1970, 92:311-24.
17. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positioning vertigo. *Arch Otolaryngol.*, 1980, 106:484-5.
18. Padovan I, Pansini M. New possibilities of analysis in electronystagmography. *Acta Otolaryngol.*, 1972, 73:121-5.
19. Mangabeira-Albernaz PL, Ganança MM, Pontes PAL. Modelo operacional do aparelho vestibular. In: Mangabeira-Albernaz PL, Ganança MM. *Vertigem*. 2.ed. São Paulo: Moderna: 1976. p. 29-36.
20. Sperling NM, Tehrani K, Liebling A, Ginzler E. Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1998, 118: 762-5.
21. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.*, 1994, 330: 1871-79.
22. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48:2100-110.
23. Atra E, Pontes PAL, Goldenberg J, Nóbrega JL, Sato EI, Pollar DF. Estudo da audição no lúpus eritematoso disseminado. *Rev Bras Reumatol.*, 1983, 23:203-7.
24. Cruz OLM, Costa SS, Alvarenga EL. Disacusia neurosensorial imunomediada. In: Cruz OLM, Costa SS. *Otologia clínica e cirúrgica*. Rio de Janeiro: Revinter: 2000. p. 307-13.