



ARTIGO DE REVISÃO

PERSPECTIVA SOBRE O IMPACTO DA RESTRIÇÃO CALÓRICA NA PERDA AUDITIVA**PERSPECTIVE ON THE IMPACT OF CALORIC RESTRICTION ON HEARING LOSS**

Emanuelle Moreira¹
Laura Faustino Gonçalves²
Patrícia Haas³

RESUMO

Objetivo: O estudo teve como objetivo relatar os achados da literatura quanto aos possíveis efeitos da restrição calórica associada à perda auditiva. **Pergunta Problema:** Quais são os possíveis impactos da restrição calórica na perda auditiva? **Metodologia:** Foram selecionados artigos, publicados até agosto de 2020 em determinadas bases de dados, que apresentavam o impacto da restrição calórica na perda auditiva, a partir dos seguintes descritores: (*Caloric Restriction*) and (*Hearing Loss*). **Resultados:** Foram identificados 74 estudos, destes, 5 artigos foram selecionados para extração e discussão de dados.

Descritores: Dieta Restritiva. Perda Auditiva. Prevenção.

ABSTRACT

Objective: The study aimed to report the findings in the literature regarding the possible effects of caloric restriction associated with hearing loss. **Research Problem:** What are the possible impacts of caloric restriction on hearing loss? **Methodology:** Articles published until August 2020 in certain databases that presented the impact of caloric restriction on hearing loss were selected from the following descriptors: (*Caloric Restriction*) and (*Hearing Loss*). **Results:** 74 studies were identified, of which 5 articles were selected for data extraction and discussion.

Keywords: Restrictive Diet. Hearing Loss. Prevention.

INTRODUÇÃO

A perda auditiva relacionada à idade é caracterizada pela deterioração progressiva da função auditiva em função do envelhecimento. Em humanos, existem inúmeros distúrbios do ouvido interno, associados à idade, e apresentados na medida em que a perda auditiva progride, os quais incluem degeneração das células ciliadas sensoriais, células do gânglio espiral e células da estria vascular¹.

¹Graduanda do curso de Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. E-mail: emanuelle.ccontato@gmail.com

²Graduanda do curso de Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. E-mail: laurafaustinog@outlook.com

³Doutora. Professora associada ao curso de Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. E-mail: patricia.haas@ufsc.br



A presbiacusia está associada à morte de células ciliadas ou células do gânglio espiral na cóclea. Existe uma hipótese de que a apoptose pode estar associada ao desenvolvimento de presbiacusia e que a restrição calórica pode retardar o processo em função do envelhecimento ao suprimir a apoptose na cóclea. A restrição calórica (RC) aumenta a expectativa de vida da maioria das espécies de mamíferos e é a única intervenção que reduz a taxa de envelhecimento dos mesmos. A maioria dos roedores demonstra início tardio de alterações relacionadas à idade quando submetidos a uma redução de longo prazo de 20 a 50% na ingestão calórica, contudo sem a deficiência de nutrientes essenciais².

A RC refere-se à diminuição da ingestão de calorias sem a perda nutricional, esta prática já é reconhecida e pode preservar e rejuvenescer, além de prolongar a longevidade das células tronco e a homeostase do tecido por meio do nicho das células-tronco³. Segundo estudos, é possível observar diversas melhorias na qualidade cardíaca, funções cerebrais, comportamentais, memória e cognição a partir da prática da RC, porém grande parte dos estudos se refere à aplicação de tal prática em animais^{4,5}.

O estudo teve como objetivo norteador relatar os achados da literatura quanto ao impacto da restrição calórica na perda auditiva.

MÉTODOS

Protocolo e registro

A presente revisão foi conduzida conforme as recomendações *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)*⁶. As análises foram realizadas pelo programa RevMan 5 ®. As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS, SciELO, BIREME, PubMed e Scopus, sem restrição de idioma, período e localização. A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS, que representa um acrônimo para **P**opulação alvo, a **I**ntervenção, **C**omparação e **“Outcomes”** (desfechos), **“S” studies**. População de interesse ou problema de saúde (P) corresponde a pacientes; intervenção (I): diagnóstico; comparação (C): perda auditiva; outcome (O): restrição calórica; (S): estudo transversal, estudo observacional, relatos de caso, estudos de caso-controle, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte.

Estratégia de pesquisa

Os descritores foram selecionados a partir dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading Terms (MeSH), haja vista a sua grande utilização pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed. Utilizou-se como estratégia de busca a combinação de descritor e operador booleano: (*Caloric Restriction (and)*



(*Hearing Loss*). A busca ocorreu de forma concentrada em agosto de 2020. Para complementar e evitar viés de risco foi realizada uma busca por literatura cinza no Google Scholar.

CrITÉRIOS de Elegibilidade

Foram inclusos estudos sem restrição de idioma, período e localização. O Quadro 2 representa os critérios de inclusão e exclusão desenvolvidos nesta pesquisa. O estudo obteve pontuação 12 no protocolo modificado de Pithon et al. (2015)⁷ para avaliação da qualidade dos mesmos.

Risco de viés

A qualidade dos métodos utilizados no estudo incluído foi avaliada pelo revisor de forma independente, de acordo com a recomendação PRISMA⁶. A avaliação priorizou a descrição clara das informações. Neste ponto, a revisão foi realizada às cegas, mascarando os nomes dos autores e revistas, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses.

CrITÉRIOS de Exclusão

Foram excluídos estudos publicados nos formatos de Cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises e resumos. Estudos indisponíveis na íntegra, também foram excluídos.

Análise dos dados

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática com metanálise elaborada por dois pesquisadores em Programa Excel[®], na qual os dados extraídos foram adicionados por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Inicialmente foram selecionados de acordo com o título; em seguida, os resumos foram analisados e apenas os que fossem potencialmente elegíveis foram selecionados. Com base nos resumos, artigos foram selecionados para leitura integral, foram admitidos os que atendiam a todos os critérios pré-determinados.

Forma de seleção dos estudos

Inicialmente o revisor de elegibilidade foi calibrado para a realização da revisão sistemática por XX e XXX. Após a calibração e esclarecimentos de dúvidas, os títulos e resumos foram examinados pelo revisor de elegibilidade, de forma independente, os quais não estavam cegos para o nome dos autores e das revistas. Aqueles que apresentaram um título dentro do âmbito, mas os resumos não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra. Foram excluídos estudos fora do âmbito proposto, relatos de caso, cartas ao editor e/ou editorial, revisões de literatura,



índices, resumos e revisão sistemática, metanálise. Posteriormente, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram o texto completo obtido e avaliado.

Dados Coletados

Após a triagem, o texto do artigo selecionado foi revisado e extraído de forma padronizada por dois autores (XX e XXX) sob a supervisão de XX, identificando-se ano de publicação, local da pesquisa, idioma de publicação, tipo de estudo, amostra, método, resultado e conclusão do estudo.

Resultado clínico

O resultado clínico de interesse consistiu em relatar os achados da literatura quanto aos possíveis efeitos da restrição calórica associada à perda auditiva. Aqueles que não utilizaram a abordagem definida não fizeram parte da amostra.

RESULTADOS

Cinco estudos admitidos foram publicados no período de 2000 e 2013 e que respondiam o objetivo da proposta de pesquisa. Sendo 4 estudos com cobaias (ratos)^{4,8,9,2}, e um estudo em macacos¹⁰. Os estudos selecionados em todas as fases para a pesquisa estão apresentados na (Figura 1). O Quadro 2 apresenta uma síntese dos dados extraídos de cada estudo selecionado.

O estudo de Someya et al. (2007)², trabalhou com três grupos de camundongos: um grupo controle de jovens (4 meses) e um grupo controle de 15 meses, e um grupo de RC (15 meses), o número de camundongos não foi especificado no estudo e a amostra foi composta por animais machos. Foram realizadas avaliações auditivas e de alterações morfológicas da cóclea para analisar o processo de apoptose das células.

O estudo de Seidman et al. (2000)⁸, realizou sua pesquisa com 130 roedores, distribuídos em seis grupos: 1, RC de 30%; 2, suplementação excessiva de vitamina E; 3, excesso de suplementação de vitamina C; 4, tratamento com melatonina; 5, tratamento com lazaróide; 6, placebo, e 10 animais para a testagem de RC apropriada. A coorte de Fowler (2010)¹⁰ realizou o estudo com 55 macacos rhesus adultos (22 fêmeas, 33 machos) com idades entre 15 e 28 anos. Sendo divididos entre sexo em grupo controle e grupo RC.

Outro estudo de Someya et al. (2010)⁹ diz respeito a um relatório, onde demonstra que a desacetilase mitocondrial Sirt3 se faz necessária na prevenção mediada por RC da perda auditiva por idade. Por fim, o estudo mais recente selecionado, de Mannström (2013)⁴, aplicou a 53 ratos fêmeas albinos Sprague-Dawley, divididos em três grupos, ratos jovens, ratos ad libitum (AL) mais velhos e (RC).

DISCUSSÃO

A partir do estudo de Someya et al. (2007)² foi possível observar que os camundongos do grupo de RC que mantiveram o peso no mesmo nível dos camundongos jovens, não apresentaram degeneração na cóclea, apesar da idade. O grupo RC mostrou uma grande redução no número de células positivas para TUNEL e células positivas para caspase-3 clivadas em comparação aos camundongos de controle de meia-idade.

Segundo a literatura, a identificação da presença de células TUNEL e células SG (gânglio espiral) nas células ciliadas, demonstra o envelhecimento por apoptose, porém atualmente a comum prática já é questionada pelo seu falso positivo^{11,12}. Quanto à pesquisa de Seidman et al. (2000)⁸ foi possível observar que o grupo com RC manteve a sensibilidade auditiva e obteve menor perda de células ciliadas.

Em outro estudo da literatura, os autores concluíram que a RC representa uma desaceleração da teoria do relógio mitocondrial do envelhecimento, que se assemelha ao envelhecimento do sistema imunológico¹³. No estudo de Fowler et al. (2010)¹⁰ a audição foi avaliada por emissões otoacústicas e os resultados não apresentaram diferenças significativas com dieta RC. O estudo não obteve efeitos significativos do RC nas questões auditivas. A hipótese do estudo de Someya et al. (2010)⁹, no que se refere que a Sirt3 faz-se necessária para a redução oxidativa e na prevenção da perda auditiva por idade na prática de RC foi revisada, e os resultados foram concordantes.

A Sirt3 parece atuar sob efeito da RC na regressão da perda auditiva por idade. Autores apontam que esse efeito não está relacionado a perda de peso em si, mas sim a dieta praticada¹⁴. Os resultados de Mannström et al. (2013)⁴, apontaram que não houve diferença na perda de células ciliadas em ambos os grupos de ratos idosos, mesmo havendo diferença nutricional. No caso do estudo discutido, houve preservação significativa no volume estria vascular dos animais com RC, se comparado aos AL, levando a caracterizar uma preservação auditiva. Autores citam que, os componentes mais afetados na perda auditiva por idade, além das células ciliadas, são os neurônios do gânglio espiral e degeneração da estria vascular na cóclea¹⁴.

A RC parece reduzir a incidência de doenças relacionadas à idade. O mecanismo biológico responsável pelo efeito da RC ainda é desconhecido, contudo, algumas hipóteses têm sido propostas, como a redução da gordura corporal e sinalização da insulina, redução da produção de espécie reativa de oxigênio e atenuação dos danos oxidativos¹⁵. O estudo de Willott (1995)¹⁶ realizado com camundongos relatou que a RC resultou em um aumento da longevidade, mas as mudanças relacionadas à idade correlacionada com a perda auditiva não foram alteradas.

Os efeitos do envelhecimento no sistema auditivo periférico e central parecem interagir com modificações na diminuição cognitiva, diminuição da percepção e elevação de limiares. As mudanças



da audição em decorrência da idade incluem progressiva degeneração sensorial, neural, estria e de suporte das células da cóclea além do processamento neural central⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados são positivos na maioria dos estudos, apontando a preservação de componentes do sistema auditivo a partir da prática da dieta restritiva. Os estudos encontrados demonstram, que ainda se faz necessário mais pesquisas quanto ao tema, principalmente em humanos.

É notável na literatura uma concordância quanto ao potencial de preservação das células em geral, assim como a longevidade dos indivíduos decorrente da dieta restritiva, porém quanto à regeneração e/ou preservação da audição, ainda não é perceptível uma linearidade nos resultados dos estudos.

REFERÊNCIAS

1. Someya S, Tanokura M, Weindruch R, Prolla TA, Yamasoba T. Effects of caloric restriction on age-related hearing loss in rodents and rhesus monkeys. *Curr. aging Sci.* 2010; 3(1): 20-25.
2. Someya S, Yamasoba T, Weindruch R, Prolla TA, Tanokura M. Caloric restriction suppresses apoptotic cell death in the mammalian cochlea and leads to prevention of presbycusis. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28(10): 1613-1622.
3. Maharajan N, Vijayakumar K, Jang CH, Cho GW.. Caloric restriction maintains stem cells through niche and regulates stem cell aging. *Int. J. Mol. Med.* 2020; 98(1): 25-37.
4. Mannström P, Ulfhake B, Kirkegaard M, Ulfendahl M. Dietary restriction reduces age-related degeneration of stria vascularis in the inner ear of the rat. *Exp Gerontol.* 2013; 48(11): 1173-1179.
5. Hornsby AK, Redhead YT, Rees DJ, Ratcliff MS, Reichenbach A, Wells T et al. Short-term caloric restriction enhances adult hippocampal neurogenesis and remote fear memory in a Ghnr-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 198-207.
6. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew, M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015; 4(1): 1-9.
7. Pithon MM, Sant'Anna LIDA, Baião FCS, dos Santos RL, da Silva Coqueiro R, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. *J Dent.* 2015; 43(3): 297-308.
8. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope.* 2000; 110(5): 727-738.
9. Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, Prolla TA. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Rev. Cell.* 2010; 143(5): 802-812.



- 10.Fowler CG, Chiasson KB, Leslie TH, Thomas D, Beasley TM et al. Auditory function in rhesus monkeys: effects of aging and caloric restriction in the Wisconsin monkeys five years later. *Hear. res.*2010; 261(1-2): 75-81.
- 11.Frisina RD, Ding B, Zhu X, Walton JP. Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglion neurons. *Aging.* 2016; 8(9): 2081.
- 12.Xiong H, Chen S, Lai L, Yang H, Xu Y., Pang J, Zheng Y. Modulation of miR-34a/SIRT1 signaling protects cochlear hair cells against oxidative stress and delays age-related hearing loss through coordinated regulation of mitophagy and mitochondrial biogenesis.*Neurobiol. Aging.* 2019; 79: 30-42.
- 13.Torre III P, Mattison JA, Fowler CG,, Lane MA, Roth GS, Ingram DK. Assessment of auditory function in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): effects of age and calorie restriction. *Neurobiol. Aging.* 2004; 25(7): 945-954.
- 14.Han C, Someya S. Maintaining good hearing: calorie restriction, Sirt3, and glutathione.*Exp Gerontol.* 2013; 48(10): 1091-1095.
- 15.Genaro PDS, Sarkis KS, Martini LA. O efeito da restrição calórica na longevidade. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2009; 53(5): 667-672.
- 16.Willott JF, Erway LC, Archer JR, Harrison DE. Genetics of age-related hearing loss in mice. II. Strain differences and effects of caloric restriction on cochlear pathology and evoked response thresholds. *Hear. res.* 1995; 88(1-2): 143-155.
- 17.Baraldi GDS, Almeida LCD, Borges ACDC. Evolução da perda auditiva no decorrer do envelhecimento. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2007; 73(1): 64-70.

QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos critérios de inclusão/exclusão.

Critérios de Inclusão	
Delineamento	Estudo transversal Estudo observacional Relatos de caso Estudos de caso-controle Ensaio clínico controlado Estudos de coorte
Localização	Sem Restrição
Idioma	Sem Restrição



Critérios de Exclusão

Delineamento	Cartas ao editor Revisões de literatura Revisões sistemáticas Revisão Narrativa Meta-análises
Estudos	Estudos pouco claros Mal descritos
Forma de publicação	Apenas resumo

Fonte: Desenvolvido pelas autoras (2020).

Quadro 2 - Síntese dos estudos selecionados.

Estudo Ano	Objetivo	Metodologia	Conclusão
SEIDMAN, Michael D Estados Unidos 2000	Verificar os efeitos da RC e antioxidantes na presbiacusia	Cento e trinta ratos foram divididos em seis grupos. Todos os indivíduos foram submetidos a testes de linha de base a cada 3 meses até piora do estado geral de saúde. Este teste incluiu estudos de sensibilidade auditiva usando testes de resposta auditiva de tronco cerebral, bem como análise de tecido para deleções de mtDNA usando técnicas de biologia molecular.	A intervenção projetada para reduzir o dano do metabólito reativo do oxigênio parece proteger contra a perda auditiva relacionada à idade, especificamente e o envelhecimento em geral.
SOMEYA, Shinichi et al. Japão 2007	Mensurar se a restrição calórica suprime a morte celular apoptótica na cóclea de mamíferos e leva à prevenção da presbiacusia.	Os camundongos foram divididos em três grupos: feitas avaliações auditivas, morfológicas, entre outras.	Camundongos com restrição calórica, que mantiveram o peso corporal no mesmo nível de camundongos jovens de controle, mantiveram a audição normal e não apresentaram degeneração coclear.
SOMEYA, Shinichi et al.	Relatar o Sirt3 na redução de danos oxidativos e prevenção	Relatório de experimento	O RC reduz o dano oxidativo ao DNA em vários tecidos e evita



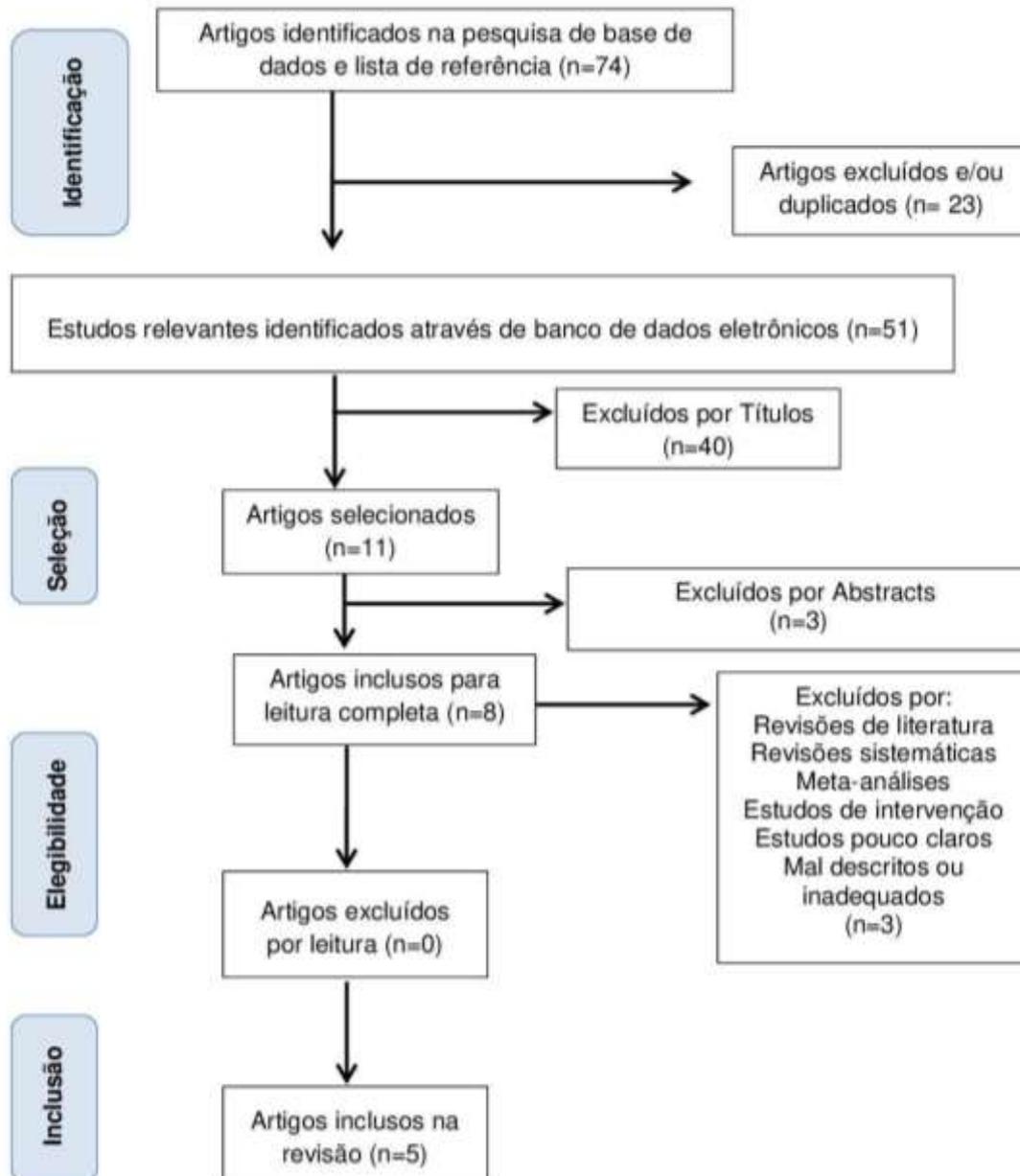
Japão 2010	de perda auditiva relacionada à idade sob restrição calórica		ARHL em camundongos do tipo selvagem, mas não consegue modificar esses fenótipos em camundongos sem a desacetilase mitocondrial Sirt3.
FOWLER, Cynthia G. Estados Unidos 2010	Estudar os efeitos da RC na perda auditiva por envelhecimento.	55 macacos rhesus com idades entre 15–28 anos que estiveram no estudo de envelhecimento por 8–13,5 anos.	Limiars PEATE mostraram aumentos com o envelhecimento. A significância limítrofe foi mostrada para a dieta nos limiars a estímulos de 8 kHz, com macacos em restrição calórica apresentando limiars mais baixos. Como os macacos rhesus têm longevidade máxima de 40 anos, todos os benefícios da RC podem ainda não ser percebidos.
Mannström et al. Estados Unidos 2013	Examinar os efeitos finais da RC em comparação com a alimentação AL por quantificação do número total de células ciliadas sensoriais e SG, além do volume e a estrutura fina da estria vascular.	Ratos de 30 meses com restrição dietética de 70% foram comparados a ratos da mesma idade alimentados AL e ratos adultos de três meses.	A restrição alimentar retarda a degradação do sistema auditivo relacionada à idade. Os resultados fornecem informações adicionais sobre os mecanismos da presbiacusia estria.

Fonte: Desenvolvido pelas autoras (2020).

Legenda: Restrição calórica: RC; Ad Libitum: AL; Perda Auditiva por Envelhecimento: ARHL; Resposta Auditiva De Tronco Encefálico: PEATE; DNA mitocondrial: mtDNA.

FIGURA

Figura 1 - Fluxograma de busca e análise dos artigos.



Fonte: Desenvolvido pelas autoras (2020).